

L'ENFANT N'EST PAS UN ADULTE EN MINIATURE : COMMENT S'INTÈGRENT LA PHYSIOLOGIE DE L'ENFANT ET SON DÉVELOPPEMENT DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

*Behrouz Kassai (RIPPS, CIC),
Françoise Reboul Salze (Mission Inserm Associations)*

1. Introduction : le passage du médicament dans l'organisme

Une fois une molécule active ou un médicament ingéré, l'organisme va tout faire pour éliminer cet élément étranger. Il est donc important d'étudier le devenir de cette molécule et ses effets au sein de l'organisme, c'est-à-dire ses paramètres **pharmacologiques** qui comprennent la **pharmacocinétique** et les effets **pharmacodynamiques**. La pharmacocinétique étudie « ce que fait le corps aux médicaments » et la pharmacodynamie « ce que fait le médicament au corps ».

La **pharmacocinétique** comprend quatre étapes concernant le cheminement de la molécule (futur médicament potentiel) dans l'organisme : son absorption, sa distribution, son métabolisme (sa transformation en produit éliminable) et son élimination.

Les paramètres pharmacocinétiques vont déterminer la posologie, le **mode d'administration** du futur médicament et sa forme **galénique** (comprimés, gélules, sirop, etc.).

La **pharmacodynamie** s'intéresse à l'effet du futur médicament sur l'organisme et permet ainsi d'établir la relation **dose/efficacité**, et **dose/effet indésirable**.

Le principe actif du futur médicament a un effet qui peut potentiellement être bénéfique pour soigner une maladie mais aussi être toxique pour l'organisme. La posologie doit être établie afin d'assurer une balance **bénéfice/risque** favorable au patient. Toutes ces études pharmacologiques ont pour but de s'assurer que le médicament a une toxicité minimale pour un effet positif optimal.

La difficulté est que ces paramètres pharmacologiques dépendent de la physiologie de l'individu. Nous allons voir que les différences physiologiques entre les enfants et les adultes ne portent pas uniquement sur la taille et le poids : il est donc évident qu'un comprimé destiné à un adulte, même s'il est coupé en deux, n'aura pas les mêmes paramètres pharmacologiques chez un enfant dont le poids est la moitié de l'adulte. Sa toxicité pourra être supérieure, son efficacité peut être moindre.

Il est donc essentiel de mener des études pharmacologiques sur les futurs médicaments, non seulement sur la molécule active mais aussi sur ses excipients, et sur toutes les populations concernées par ce traitement, y compris les enfants.

2. L'enfant n'est pas un adulte miniature

2.1 Des médicaments pour l'adulte, des poisons pour l'enfant

On ne peut oublier les conséquences graves de certains médicaments prescrits aux enfants qui se sont révélés être de véritables poisons.

Ainsi, des antibiotiques comme la sulfanilamide, les tétracyclines, le chloramphénicol, ont parfois provoqué des effets secondaires sévères voire mortels chez les enfants.

De même, certains médicaments prescrits à des femmes enceintes ont eu de graves conséquences chez le fœtus. C'est le cas de la thalidomide prescrite contre les nausées à des femmes qui ont mis au monde des enfants avec des bras ou des jambes atrophiés. C'est le cas du diéthylstilbestrol (DES) qui a été prescrit afin de prévenir les fausses couches. Les enfants de ces mères, les « enfants dystilbène », ont souffert de problèmes de santé. Les filles ont notamment développé des cancers du vagin.

Le fœtus, les enfants ont des systèmes et organes en développement et donc une physiologie différente de celle des adultes.

2.2 Enfants : une population hétérogène

La recherche clinique est dite « pédiatrique » quand elle concerne des personnes de moins de 18 ans. Cette population est donc très hétérogène. La physiologie d'un adolescent de 17 ans, pratiquement un adulte, est très différente de celle d'un nourrisson ou d'un enfant de 6 ans.

Pour tenir compte de la maturation des différents systèmes et organes en fonction de l'âge, une classification a été établie pour la recherche clinique chez l'enfant ; elle n'est pas rigide et peut s'adapter au contexte de la maladie concernée.

<p style="text-align: center;"> Prématurés Enfants nés à terme (0 à 27 jours) Petits enfants (28 jours à 23 mois) Enfants (2 à 11 ans) Adolescents (12 à 18 ans) </p>
--

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite déposer un PIP (Plan d'Investigation Pédiatrique), il doit s'assurer de mener des essais cliniques auprès des différentes sous-populations pédiatriques concernées. Il devra également adapter la formulation galénique du futur médicament en fonction des différentes classes d'âge. Par exemple du sirop pour les plus petits et plutôt un comprimé pour les plus grands. Des formulations spécifiques aux nourrissons doivent aussi être élaborées si nécessaires.

3. Les principales différences physiologiques entre l'enfant et l'adulte intervenant dans le devenir du médicament dans l'organisme

3.1 L'absorption

L'absorption est l'étape qui correspond au passage du médicament dans le sang. Cette étape détermine la quantité de principe actif qui va agir au sein de l'organisme. La voie d'administration a une grande influence et est déterminée pour que le produit soit le moins toxique et le plus efficace possible (voir l'encadré).

Les principales différences physiologiques à considérer pour les enfants sont les suivantes :

La surface de la peau : un enfant de 3 mois a une surface de peau ajustée sur son poids deux fois plus importante que chez l'adulte. Aussi, lors de l'élaboration d'un médicament, il faut tenir compte du rapport poids/surface de peau. La perméabilité de la peau est aussi plus importante chez l'enfant. Les bains d'antiseptiques assez fréquents dans le passé ont eu par exemple des effets nocifs chez l'enfant à la suite de passage dans le sang.

La surface de l'intestin et sa perméabilité sont chez l'enfant là encore plus importantes ; de plus, le transit est plus lent chez l'enfant que chez l'adulte. Ce qui veut dire que les médicaments resteront plus longtemps dans le système digestif de l'enfant que dans celui de l'adulte et auront plus de temps pour passer dans le sang.

Le **temps de transit** du médicament dans l'organisme est plus long chez l'enfant et cela va avoir une conséquence sur son absorption.

La **fonction pancréatique** est immature chez l'enfant de moins d'un an. Certains enzymes sécrétés par le pancréas, nécessaires à l'absorption du principe actif, peuvent être absents chez les bébés.

- **Voie orale**

Le médicament est ingéré par la bouche puis il va être métabolisé dans de nombreux organes comme l'estomac, le foie, l'intestin, le rein, la circulation du sang.

- **Voie sublinguale**

Le médicament placé sous la langue va passer plus rapidement dans les vaisseaux sanguins pour rejoindre la circulation générale.

- **Voie Inhalée**

Un produit inhalé passe par les voies respiratoires supérieures pour atteindre directement les poumons. Cette voie d'administration permet au médicament d'agir là où il est efficace sans passer par les autres organes.

- **Voie intra-veineuse**

L'injection permet au médicament de se retrouver d'emblée dans la circulation générale et donc d'agir rapidement.

- **Voie percutanée (patch)**

Déposé sur la peau, sans effraction, le médicament diffuse à travers la peau pour rejoindre les vaisseaux capillaires et ainsi la circulation générale. Cette voie permet une diffusion progressive et plus lente du médicament.

- **Voie sous-cutanée**

Injecté sous la peau, le médicament diffuse dans les capillaires et rejoint la circulation générale.

- **Voie intra-musculaire**

Injecté dans le muscle, le médicament est ensuite « distribué » vers la circulation générale.

3.2 Distribution

Le médicament diffuse dans tout l'organisme à partir du sang. La distribution dépend du médicament, plus un médicament est lipophile (qui a une affinité pour les graisses), plus il passe facilement dans les cellules et entraîne un effet.

Le corps du nouveau né est constitué à 80% d'eau. Ce n'est qu'entre un et deux ans que la proportion d'eau dans l'organisme rejoint celle des adultes avec 55 à 60% d'eau. La distribution des médicaments hydrosolubles sera plus importante chez le nouveau-né.

Par contre, **le tissu graisseux est moindre chez l'enfant que chez l'adulte.** Aussi les médicaments lipophiles sont moins absorbés dans les tissus et passent davantage dans le sang. Il y a donc un risque de surdosage chez l'enfant.

Quand on essaie d'adapter un médicament conçu pour l'adulte à un enfant en tenant compte uniquement de son poids, on ne prend pas en considération cette différence de la masse grasse et de ce risque de surdosage.

Une autre différence physiologique importante chez le nouveau né et le nourrisson de moins de un an, concerne la faible concentration de leurs protéines plasmatiques dont le rôle est de fixer les médicaments dans le sang. Seuls les médicaments non liés à ces protéines sont actifs. Par conséquent la proportion de la forme active par rapport à la forme inactive peut être plus importante chez l'enfant.

3.3 Le métabolisme

Le foie est l'organe essentiel impliqué dans le métabolisme des médicaments. Il possède tout un arsenal enzymatique. Les médicaments liposolubles y sont transformés par actions enzymatiques successives ; ils sont ainsi métabolisés en des molécules hydrosolubles qui pourront être éliminées dans les urines ou dans la bile. Les molécules éliminées par les voies biliaires rejoignent le système digestif et sont éliminées dans les fèces.

Le foie de l'enfant n'est pas mature, son arsenal enzymatique n'est pas complètement fonctionnel. La jaunisse (ictère) du nouveau né est une manifestation bien connue de l'imaturité enzymatique du foie.

Cette déficience peut parfois être protectrice comme dans le cas du paracétamol. Le foie de l'enfant qui ne peut pas métaboliser le paracétamol comme celui de l'adulte supporte mieux cette molécule. Cet exemple illustre là encore la différence de physiologie entre les enfants et les adultes.

3.4 L'élimination

La plupart des molécules sont éliminées par les reins. Schématiquement, elles sont filtrées par les glomérules du rein qui ont pour fonction de filtrer le sang, c'est la **filtration glomérulaire**. Puis, elles sont sécrétées par les tubules du rein pour former l'urine, c'est la **sécrétion tubulaire**. Chez les enfants, ces deux processus sont diminués, les reins sont encore immatures. La capacité et le flux d'élimination sont donc différents. Certains antibiotiques sont essentiellement éliminés par le rein. A cause de cette immaturité, des effets indésirables ont été observés à la suite de prescriptions d'antibiotiques chez des enfants.

La clairance rénale est la capacité du rein à éliminer une substance. C'est le volume de plasma épuré par unité de temps. La **clairance hépatique** comporte deux volets : la **clairance métabolique** qui est la capacité du foie à extraire le médicament du plasma pour le métaboliser et la **clairance biliaire** qui est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament.

Les autres voies d'élimination sont moins importantes, il s'agit notamment des voies pulmonaire, salivaire et cutanée (transpiration).

La capacité de l'organisme à éliminer un médicament va indiquer la demi-vie de celui-ci : le temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration diminue de moitié.

Et là aussi, les différences entre adultes et enfants sont considérables comme illustrées sur la page suivante :

Demi vie (heures) des médicaments		
	Nouveau-né	Adultes
Caféine	95	4
Carbamazépine	8-28	21-36
Diazépan	25-100	15-25
Indométhacin	14-20	2-11
Lidocaïne	3	1-2
Nortriptyline	56	18-22
Péthidine	22	3-4
Phénazone	30-40	2-4
Phénylbutazone	21-34	12-30
Phénytoïn	21	11-29
Theophylline	24-36	3-9
Tolbutamide	10-40	4,4-9

Les modifications physiologiques et fonctionnelles qui interviennent de la naissance à l'âge adulte sont de mieux en mieux connues chez les enfants non malades. Mais ces connaissances sont insuffisantes pour anticiper l'efficacité et les effets secondaires d'un médicament car l'ensemble des mécanismes qui entrent en jeu, de son absorption à son élimination, forme un système complexe d'interactions.

Il est donc nécessaire de développer des recherches cliniques pharmacologiques très fines des « candidats médicaments » chez l'enfant pour étudier leur devenir et leurs effets dans l'organisme.

4. Les conséquences à long terme de l'action des médicaments

Une des difficultés de la recherche clinique chez l'enfant est qu'il est difficile d'anticiper les conséquences à long terme d'un nouveau médicament.

Les conséquences peuvent être très diverses : plus petite taille à l'âge adulte, infertilité, troubles cardiaques, etc.

La pharmacovigilance, bien organisée en France et contrôlée par l'Afssaps, permet d'apporter des informations sur les effets secondaires d'un médicament commercialisé. Mais les études cliniques avec un suivi à long terme sont nécessaires et encore insuffisantes pour évaluer si l'apparition de troubles chez l'adulte est liée à un traitement dans l'enfance.

4.1 Exemple : usage des corticoïdes chez l'enfant et taille chez l'adulte

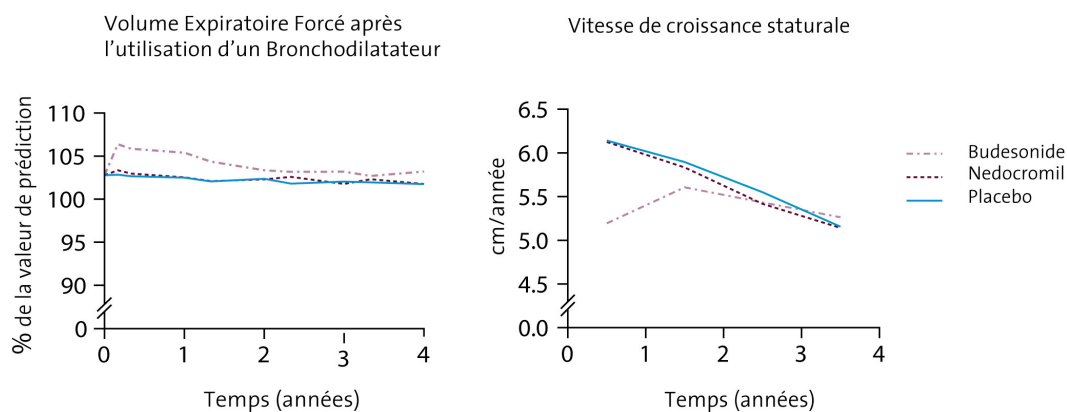
L'effet des médicaments sur la croissance doit être anticipé mais il n'y a pas de bons modèles animaux pour l'étudier.

Voici l'exemple de l'usage de corticoïdes chez l'enfant pour l'asthme et les effets sur leur croissance staturale.

L'étude randomisée a été menée auprès de 1041 enfants âgés de 5 ans à 12 ans souffrant d'un asthme moyen à modéré. 311 enfants ont reçu 200µg de budésonide (corticoïde), 312 enfants 8 mg de nédocromil et 418 enfants ont reçu un placebo deux fois par jour. Les jeunes participants ont été traités sur une durée de quatre à six ans. Tous les enfants utilisaient de l'albutérol pour traiter les symptômes de l'asthme.

Les résultats montrent que les enfants recevant le budésonide étaient hospitalisés moins souvent que les enfants sous placebo. De même, ils ont moins nécessité de soins urgents pour l'asthme et la projection de leur taille à l'âge adulte ne montre pas de différence significative avec le groupe placebo.

Sur les graphiques, si on ne considère que la première année de prise de budésonide (corticoïde), on observera une baisse de la vitesse de croissance. En suivant ces enfants la deuxième année, on observe que la vitesse de la croissance redevient normale. Quand on étudie la taille à l'âge adulte des enfants ayant pris ce corticoïde, il n'y a pas de différence avec le groupe placebo. Le rapport bénéfice risque est donc en faveur de l'usage de ce corticoïde.



Source : Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* 2000 Oct 12;343(15):1054-63.

Article complet : <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/15/1054>

4.2 Exemple : le devenir des enfants traités par chimiothérapies

Les enfants qui ont eu un cancer peuvent souffrir à l'âge adulte de différentes pathologies dues à la chimiothérapie. Une étude rétrospective a été menée sur une cohorte de 1362 personnes ayant été suivies pour un cancer pédiatrique dans une institution des Pays Bas entre 1966 et 1996. Les résultats montrent que les traitements induisent des pathologies à l'âge adulte. Les pathologies les plus fréquemment observées touchent notamment à la fertilité, au système endocrinien et au système cardiovasculaire.

Survivants d'un cancer dans l'enfance				
Catégories	Global	Grade 1	Grade 2	Grades 3 et 4
Alopécie	117	111	6	0
Cardiovasculaire	175	108	38	29
Angine de poitrine/infarctus du myocarde	21	0	7	14
Cardiomyopathie	126	96	24	6
Oreille, nez et la gorge	108	58	32	18
Endocrinologie	242	9	190	43
Déficit d'hormone de croissance	65	2	63	0
Trouble de la thyroïde	108	1	90	17
Panhypopituitarisme	14	0	0	14
Fatigue*	131	25	98	8
Fertilité	196	89	35	72
Oligospermie/azoospermie	74	1	31	42
Gastro-entérologie ...	135	56	51	28

Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. Geenen MM and coll *JAMA.* 2007; 297(24) : 2705-15.

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/297/24/2705>

5. Pratiques actuelles (utilisation avec AMM et hors AMM)

Actuellement pour les maladies pédiatriques fréquentes comme les rhumes, otites, etc. les spécialités médicamenteuses ont une AMM pour leur forme pédiatrique.

En revanche, il n'y a pas d'AMM pour les pathologies graves et rares et pourtant les enfants sont traités...au moyen de prescriptions hors AMM.

Comme l'indique le tableau ci-dessous, en France, les prescriptions hors AMM en médecine de ville concernent majoritairement les nouveaux nés.

Utilisation hors AMM, France		
	Nb de prescription	Hors AMM
Nouveau-né	116	70%
Bébé	1327	27%
Enfants	896	30%
Adolescent	84	35%
Total	2423	31%

Chalumeau M, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 502-5.

Article complet : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1718582/?tool=pubmed>

Le fait de prescrire des médicaments hors AMM n'est pas sans conséquence sur la santé de l'enfant. Ainsi, en ambulatoire, le risque de survenue d'un effet indésirable majeur (EIM) est multiplié par quatre.

Dans le cadre de l'hospitalisation, 73% des prescriptions associées à la survenue d'un effet indésirable majeur impliquent des médicaments ne possédant pas d'AMM ou pas d'indication pour l'enfant (plus de 71% sont hors indication pour l'âge du patient). La fréquence des EIM a été plus importante avec les prescriptions hors AMM (6% versus 3,9%). Les effets indésirables ne sont souvent connus qu'au bout d'un certain temps après la prescription grâce au système de pharmacovigilance. Ce qui a permis d'élaborer des restrictions de prescriptions dans le « cadre des prescriptions hors AMM » voire des recommandations.

Il est à noter que si le médecin ne pouvait prescrire que des médicaments avec une AMM, bon nombre de jeunes patients ne recevraient aucun traitement. En l'absence d'étude clinique ce sont les bonnes pratiques ou pratiques d'usage qui ont cours pour soigner les petits patients.

6. Conclusion

Il y a un réel besoin d'informations scientifiquement solides et prouvées par des essais cliniques randomisés pour mesurer les effets bénéfiques et les effets indésirables des médicaments adaptés aux enfants. Ils permettent en effet de déterminer la voie d'administration et la forme galénique adaptée, les relations doses/effets, la cinétique et la balance bénéfice/risque.

Les maladies sévères qui affectent la population pédiatrique sont souvent des maladies rares. Il existe donc des difficultés supplémentaires pour recruter des enfants pour les essais cliniques. Les problèmes d'acceptabilité par les enfants et leurs parents de certaines contraintes voire des investigations invasives, la nécessité de suivi à long terme sont parmi les autres difficultés rencontrées lors de la réalisation des projets de recherche pour les enfants.

Le rôle des associations de patients est primordial pour accroître la connaissance, la faisabilité et l'acceptabilité de ces recherches cliniques pour l'enfant.