

UE11 – Principes de pharmacologie chez l'enfant : application aux posologies pédiatriques ? – Cours n°4 20/02/2019 Jean-Marc Treluyer jean-marc.treluyer@parisdescartes.fr	RT : Aurélie POIREL RL : Valentine PANAGET
---	---

Principes de pharmacologie chez l'enfant : application aux posologies pédiatriques ?

Plan :

- I. **Pharmacologie chez l'enfant**
- II. **Posologies pédiatriques**
- III. **Conclusion**

I. Pharmacologie chez l'enfant

Pour rappel, on parle de grand prématuré avant 27 semaines, prématuré avant 37 semaines, nouveau-né de la naissance à 28 jours et nourrisson de 28 jours à 2 ans. Puis enfant jusqu'à 12-13 ans et adolescent.

Tous les facteurs de variabilité vus au précédent cours se retrouvent chez l'enfant, en plus du facteur lié à l'âge.

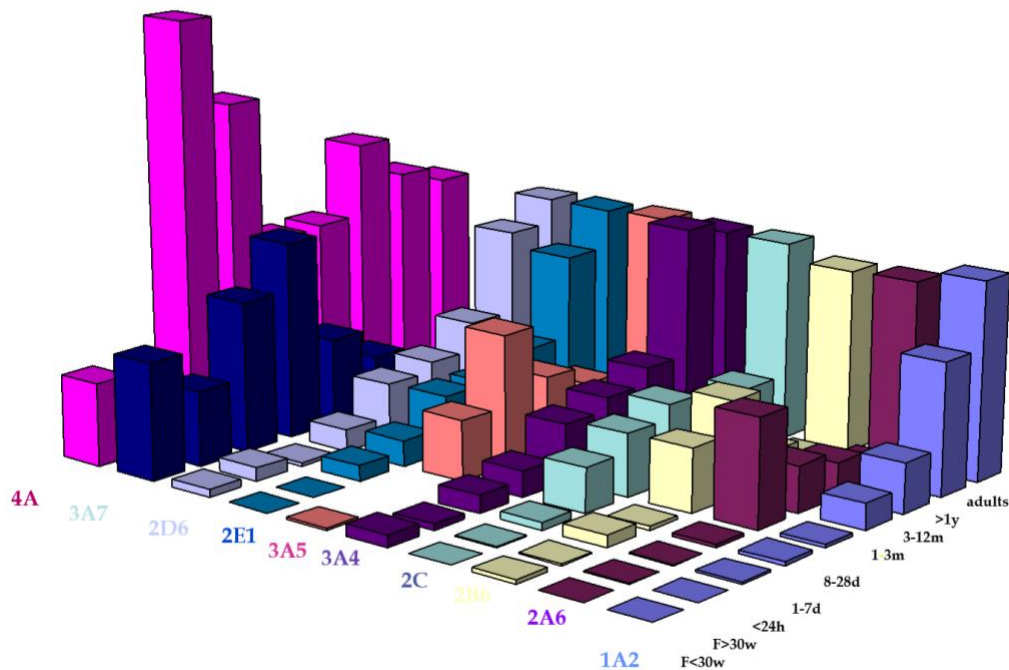
En effet, à **toutes les étapes** du devenir du médicament (ADME) il y a des **facteurs de variabilité**.

Par exemple pour l'absorption : au niveau de l'intestin il y a des cytochromes P450 **3A4** et la **PGP**, qui ne sont pas exprimés de la même façon chez nouveau-né ou chez l'adulte.

Ceux-ci ont plutôt une **immaturité d'expression** chez le nouveau-né, or ils ont un rôle de barrière. Les médicaments passent donc plus facilement.

Au niveau du foie on observe des profils de maturation des cytochromes P450 différents : certains sont là dès la période fœtale, d'autres apparaissent très tardivement.

Hepatic metabolism : ontogeny of human cytochromes P450



Chaque cytochrome a son profil de maturation, donc en fonction du cytochrome P450 qui métabolise le médicament, le médicament va se comporter différemment chez le nouveau-né, le nourrisson et l'adulte. Ca dépend du cytochrome, il n'y a pas de règle générale.

Cependant à partir d'**1 an**, on considère que **tous les cytochromes P450 sont matures**.

Bien que les nouveaux nés soient composés de plus d'eau que les adultes, cette variation a bien moins d'impact que la variabilité liée au métabolisme.

De plus, les phénomènes de maturation sont assez précoces dans la vie, durant le premier mois de vie, que ce soit pour la fonction tubulaire ou glomérulaire.

Ce qu'il faut retenir chez le nouveau-né c'est donc **l'immaturité des fonctions hépatiques et rénales**, de plus **chaque enzyme a un profil de maturation différent** et **cette maturation n'est pas linéaire en fonction de l'âge et du poids**.

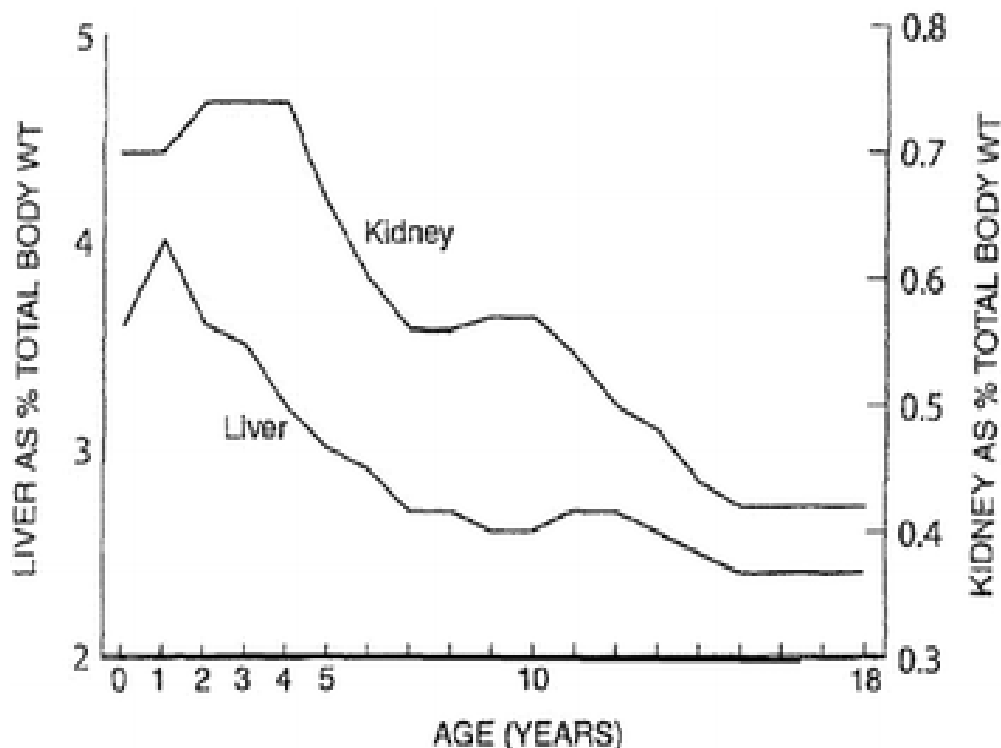
II. Posologies pédiatriques

La maturation enzymatique n'est **pas linéaire en fonction de l'âge et du poids**.

Il y a un **risque d'accumulation de médicaments** et donc **de toxicité** si on fait un simple calcul à partir des posologies chez l'adulte.

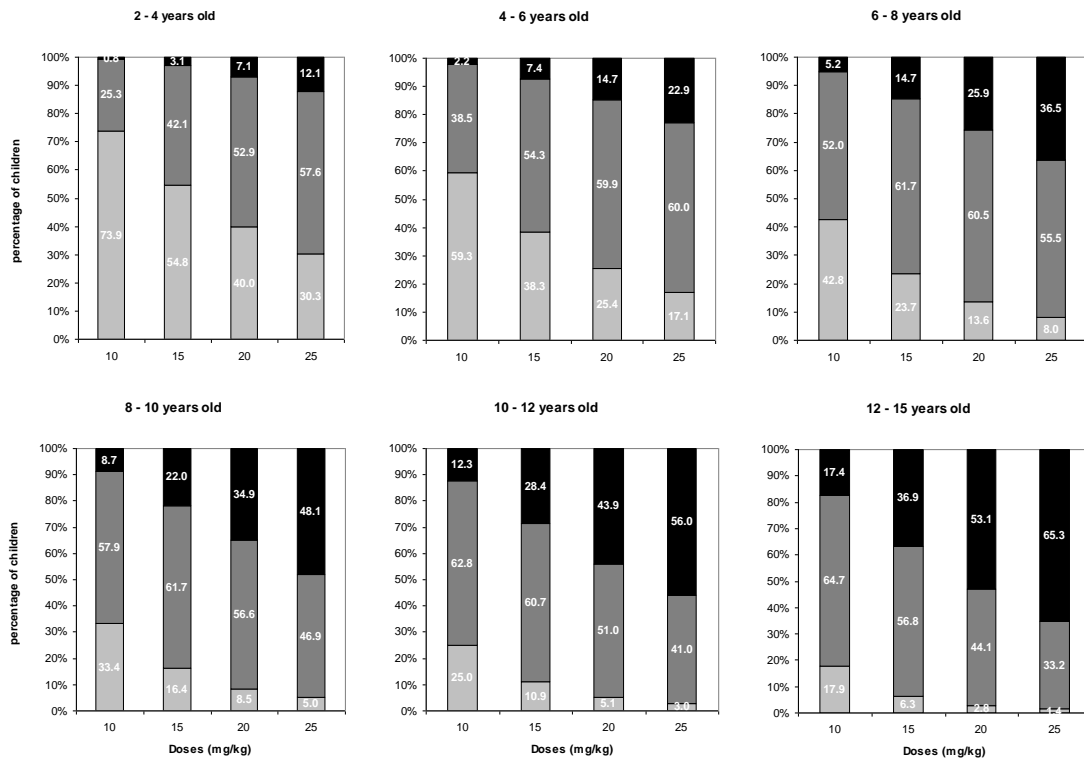
Même lorsque tout est mûré, **après 1 an, on n'a toujours pas de correspondance linéaire**.

En effet, le **poids du foie et du rein proportionnellement** au poids du corps sont **plus importants chez le nourrisson**.



Or qui dit proportionnellement + de foie dit + de cytochromes, + de clairance, et donc avec la même posologie que chez l'adulte en mg de médicament/kg de patient, le médicament est + éliminé. Cela atténue l'efficacité, il y a un **sous-dosage**.

Voici une étude au Burkina Faso sur l’Efavirenz (un anti-rétroviral).
Le but est d’atteindre une concentration résiduelle cible de 1 à 4 mg/L.



De 2 à 6 ans, la meilleure posologie est de 25 mg/kg pour être efficace, même s’il y a une variabilité entre tous les patients de cette tranche.
De 6 à 10 ans, la cible est de 15 mg/kg.
De 10 à 15 ans, il faut 10 mg/kg.

Chez l’enfant de plus d’1 an, il faut donc utiliser une **échelle allométrique** (inventée par les vétérinaires) qui est une échelle typée puissance 0,75. On donne ainsi une posologie proportionnellement plus élevée chez le nourrisson que chez l’adulte.

$$\text{Clairance enfant} = \text{clairance adulte} * (\text{poids enfant/poids adulte})^{0,75}$$

Sans cette posologie, on a des concentrations en moyenne 50% plus faibles chez le nourrisson que chez l’adulte, c’est un énorme facteur de variabilité. (Les concentrations et clairances sont directement liées).

Cependant, en pratique clinique, ce calcul est compliqué à effectuer tous les jours.

L’enjeu actuel est de développer l’intelligence artificielle pour personnaliser les traitements, et que les enfants soient traités correctement (cela peut être primordial pour les anti-cancéreux par exemple).

III. Conclusion

Chez l'enfant de moins d'1 an : on ne peut pas prédire la posologie, elle dépend de la maturation des cytochromes P450.

Elle est différente pour chaque médicament donc on ne peut rien prédire sans faire des études spécifiques.

Après 1 an : les posologies en g/kg sont inadaptées et entraînent un sous-dosage (malgré le fait qu'on les utilise couramment).

L'idéal pour prédire la posologie est d'utiliser une échelle allométrique.

Fiche récapitulative : Principes de pharmacologie chez l'enfant : application aux posologies pédiatriques ?

I. Pharmacologie chez l'enfant

Rappel : grand prématuré avant 27 semaines, prématuré avant 37 semaines, nouveau-né de la naissance à 28 jours, nourrisson de 28 jours à 2 ans.

Facteurs de variabilité à toutes les étapes du devenir du médicament.

Au niveau du foie on observe des profils de maturation des cytochromes P450 différents : certains sont là dès la période fœtale, d'autres apparaissent très tardivement. Chaque cytochrome a son profil de maturation, donc en fonction du cytochrome P450 qui métabolise le médicament, le médicament va se comporter différemment chez le nouveau-né, le nourrisson et l'adulte.

Cependant à partir d'1 an, on considère que tous les cytochromes P450 sont matures.

Bien que les nouveaux nés soient composés de plus d'eau que les adultes, cette variation a bien moins d'impact que la variabilité liée au métabolisme.

Phénomènes de maturation assez précoces, durant le premier mois de vie, que ce soit pour la fonction tubulaire ou glomérulaire.

Chez le nouveau-né : immaturité des fonctions hépatiques et rénales +profil de maturation différent selon chaque enzyme et maturation non linéaire en fonction de l'âge et du poids.

II. Posologies pédiatriques

Il y a un risque d'accumulation de médicaments->donc de toxicité si on fait un simple calcul à partir des posologies chez l'adulte. Même lorsque tout est mûré, après 1 an, on n'a toujours pas de correspondance linéaire.

En effet, le poids du foie et du rein proportionnellement au poids du corps sont plus importants chez le nourrisson-> Or qui dit proportionnellement + de foie dit + de cytochromes, + de clairance, et donc avec la même posologie que chez l'adulte en mg de médicament/kg de patient, le médicament est + éliminé. Cela atténue l'efficacité, il y a un sous-dosage chez le nourrisson.

Chez l'enfant de plus d'1 an, il faut donc utiliser une **échelle allométrique** qui est une échelle typée **puissance 0,75**. On donne ainsi une posologie proportionnellement plus élevée chez le nourrisson que chez l'adulte.

Clairance enfant = clairance adulte * (poids enfant/poids adulte)^{0,75}

Sans cette posologie, on a des concentrations en moyenne 50% plus faibles chez le nourrisson que chez l'adulte : énorme facteur de variabilité.

Cependant, en pratique clinique, ce calcul est compliqué à effectuer tous les jours.
L'enjeu actuel est de développer l'intelligence artificielle pour personnaliser les traitements, et que les enfants soient traités correctement.

Conclusion

-Chez l'enfant de moins d'1 an : on ne peut pas prédire la posologie, elle dépend de la maturation des cytochromes P450->dépend donc de chaque médicament.

-Après 1 an : les posologies en g/kg sont inadaptées et entraînent un sous-dosage ->l'idéal est d'utiliser une échelle allométrique.