

Académie nationale de Pharmacie

LA LUTTE CONTRE LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT

RAPPORT

de l'Académie nationale de Pharmacie

Président de la République

juin 2005

Message du Président de la République à l'occasion du Bicentenaire de l'Académie nationale de Pharmacie

Monsieur le Président,
Mesdames, Messieurs,

Je suis très heureux de m'associer à la commémoration du bicentenaire de l'Académie nationale de Pharmacie.

Depuis la création par Parmentier et Vauquelin de la Société de Pharmacie de Paris, les membres de votre prestigieuse institution ont apporté une contribution décisive aux progrès remarquables de la chimie, de la biologie et de la thérapeutique. Votre Académie, qui a publié et diffusé les travaux de vos illustres prédécesseurs, peut s'enorgueillir d'avoir favorisé la découverte d'une gamme très riche de substances chimiques et de principes actifs médicamenteux. Ils ont fait reculer la souffrance et la maladie et demeurent au cœur de la pharmacopée moderne.

Par les débats scientifiques, juridiques et éthiques auxquels elle se consacre désormais, l'Académie nationale de Pharmacie fait partager les avancées des connaissances scientifiques au plus grand nombre.

En irriguant de ses compétences et de sa sagesse de nombreuses instances officielles, elle contribue à éclairer les décisions des pouvoirs publics dans les domaines de la santé publique et de la sécurité sanitaire.

Je rends hommage à son dynamisme ainsi qu'à sa volonté de toujours placer son autorité scientifique et morale au service de la santé de nos concitoyens.

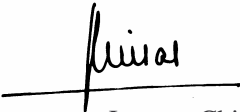
Pour son bicentenaire, je forme le vœu que votre Académie demeure ce lieu de mémoire et de savoir résolument tourné vers l'avenir.

Trois thèmes me paraissent justifier une réflexion approfondie de l'Académie aujourd'hui. Je pense d'abord à la lutte contre la douleur. Grâce à une meilleure prise de conscience collective et aux efforts conjugués des professionnels de santé, elle a accompli, ces dernières années, de grands progrès. Néanmoins, **la douleur des enfants m'apparaît encore insuffisamment prise en charge**, notamment par **insuffisance de thérapeutiques adaptées**.

Je veux insister également sur la situation des nombreuses personnes atteintes de maladies orphelines. Le Gouvernement prépare un plan stratégique de santé publique destiné à améliorer la recherche et les traitements. Votre contribution à ces travaux sera précieuse.

Enfin, le vieillissement de la population appelle une réflexion approfondie sur les prescriptions, l'observance des traitements, l'adaptation des médicaments au métabolisme des personnes âgées ainsi que sur les conséquences des interactions médicamenteuses. Riche de son expérience, l'Académie nationale de Pharmacie dispose de la diversité des compétences nécessaire à des travaux de qualité en la matière. Les pouvoirs publics seront très attentifs à ses propositions.

Je vous remercie.



Jacques Chirac

SOMMAIRE

PRÉSENTATION DU RAPPORT	2
RECOMMANDATIONS	3
RAPPORT	
<i>La lutte contre la douleur chez l'enfant</i>	
<i>Analyse de la situation - Recommandations pratiques</i>	4
INTRODUCTION	5
DOULEUR CHEZ L'ENFANT.....	6
TRAITEMENT DE LA DOULEUR EN PÉDIATRIE	6
PROPOSITIONS.....	7
CONCLUSIONS.....	14
BIBLIOGRAPHIE	16
COMPOSITION DU GROUPE DE RÉFLEXION	18
TABLE DES MATIÈRES	19

PRÉSENTATION DU RAPPORT

Pour répondre à l'invitation du Président de la République demandant de mener une réflexion approfondie sur « *la lutte contre la douleur et particulièrement la douleur des enfants, encore insuffisamment prise en charge* », l'Académie nationale de Pharmacie a élaboré le présent Rapport qu'elle conclut par quelques recommandations.

La lutte contre la douleur des enfants a fait de très grands progrès depuis une dizaine d'années, mais sa généralisation est encore retardée faute de médicaments adaptés aux différents âges des enfants, en particulier aux nourrissons, aux nouveau-nés et aux prématurés. Les enfants doivent pouvoir bénéficier des mêmes moyens thérapeutiques que les adultes. Il faudrait pour cela que chaque substance active contre la douleur fasse l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sous une forme d'administration et avec une posologie adaptées à l'âge de l'enfant.

Une première proposition concerne l'harmonisation et la clarification des AMM de certains médicaments pédiatriques existants dont les résumés des caractéristiques présentent, pour une même substance active, des divergences quant à l'expression des posologies et à l'âge minimum d'utilisation.

Supprimé : d

Il est également proposé que les médicaments pédiatriques ne soient présentés que sous des formes pharmaceutiques adaptées à l'âge de l'enfant, formes classiques ou nouvelles qu'il faudrait alors considérer comme de véritables innovations. De plus, il est indispensable pour la sécurité d'emploi de faire figurer sur la boîte quelques informations concernant l'âge minimum d'utilisation et la teneur en substance active, en excluant toute concentration exprimée en pourcentage.

La proposition la plus importante concerne l'obtention d'AMM pour tous les médicaments de palier I comme de palier II qui manquent encore dans l'arsenal thérapeutique pédiatrique. Il faut absolument susciter des demandeurs d'AMM pour les médicaments manquants, favoriser les investissements que représentent le développement du médicament et la préparation du dossier et, enfin, faciliter l'obtention de l'AMM. Les dossiers à présenter supposent la réalisation d'études cliniques de tolérance, de détermination de la dose active, de pharmacocinétique en fonction de l'âge des enfants ; toutefois ces études cliniques chez l'enfant ne sont pas sans poser de difficiles problèmes, surtout chez l'enfant en bas âge.

Enfin, certains points de la réglementation des stupéfiants pourraient être simplifiés pour rendre plus faciles la gestion, la prescription, la dispensation et le bon usage des médicaments contenant des stupéfiants, sans pour cela diminuer l'efficacité de leur contrôle.

RECOMMANDATIONS

Considérant les grands progrès réalisés dans la prise en charge de la douleur chez l'enfant, mais aussi les difficultés pratiques qui retardent encore sa généralisation et souhaitant que tous les moyens thérapeutiques disponibles pour l'adulte puissent être adaptés, en toute sécurité, à l'usage pédiatrique,

l'Académie nationale de Pharmacie recommande :

1. d'harmoniser et de clarifier les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités pédiatriques existantes, quant aux indications thérapeutiques, à l'expression des posologies et à l'âge ou au poids à partir duquel peut être administré le médicament ;
2. de permettre l'obtention des AMM pédiatriques manquantes en suscitant, favorisant et facilitant l'examen des dossiers et l'attribution des AMM et, si nécessaire, en l'attente de ces AMM, la prise de mesures transitoires ;
3. d'adapter les formes pharmaceutiques existantes à chaque âge de l'enfant, depuis le prématuré, le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à l'adolescent de 15 ans, avec des dispositifs sécurisés d'administration, particulièrement pour la mesure des volumes ;
4. d'inscrire, sur les étiquettes de médicaments présentés en ampoules, la concentration exprimée en quantité de substance active par ml ;
5. de favoriser le développement de formes galéniques nouvelles spécifiquement adaptées à chaque âge de l'enfant et la reconnaissance de l'importance du service médical ainsi rendu, qui doit les faire assimiler à de véritables innovations ;
6. de mettre en place une simplification de la réglementation des stupéfiants concernant la durée maximale de prescription avec possibilité de fractionnement et de chevauchement, les règles de carence entre la date de prescription et la date de dispensation, le registre de comptabilité matière, le droit de substitution et l'archivage des ordonnances.

*Recommandations adoptées par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie,
en sa séance du 18 mai 2005*

***LA LUTTE CONTRE LA DOULEUR
CHEZ L'ENFANT***

Analyse de la situation

Recommandations pratiques

RAPPORT

de l'Académie nationale de Pharmacie

ANALYSE DE LA SITUATION

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

INTRODUCTION

Pour faciliter et encadrer le traitement de la douleur, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), après avoir publié en 1980 une Directive sur la prescription des médicaments opiacés, a établi en 1983 une classification des médicaments actifs contre la douleur comprenant trois paliers : palier I, les non morphiniques (aspirine, paracétamol,...), palier II, les morphiniques faibles (codéine,...) et palier III, les morphiniques forts (morphine,...). Cependant, il a fallu attendre 1994 pour qu'une Journée d'auditions publiques « *Prendre en charge la douleur* » organisée au Sénat fasse prendre conscience du retard de la France en ce domaine chez l'adulte et encore plus chez l'enfant. Une enquête nationale sur la prise en charge de la douleur chez l'enfant a été menée à l'initiative de la Direction Générale de la Santé dont le programme et les résultats ont fait l'objet des 6^{ème} et 7^{ème} Journées « *La douleur chez l'enfant : quelles réponses ?* » qui se sont tenues en 1998 et 1999 à l'UNESCO.

Un premier Plan triennal 1998-2000, créant, entre autres, des Centres de traitement de la douleur, a été suivi d'un deuxième Plan 2002-2005 axé sur quatre thèmes : informer les usagers, favoriser les structures spécialisées, encourager la formation et incorporer une question sur la prise en charge de la douleur dans le nouveau référentiel de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).

La nécessité d'une collaboration, dans ce domaine, entre les différentes agences du médicament en Europe s'est vite imposée. A l'initiative de la France, l'Europe a décidé, en 2000, d'étudier la mise en place d'une politique qui permettrait de promouvoir l'évaluation spécifique des médicaments pédiatriques. L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) et le Comité des spécialités pharmaceutiques ont alors décidé de créer un groupe d'experts pédiatres qui doit évaluer les besoins et proposer des mesures incitatives, prévues dans le projet de réglementation européenne sur les médicaments pédiatriques (développement précoce et réfléchi des médicaments destinés aux enfants). Le 29 septembre 2004, la Commission des Communautés Européennes a concrétisé cette politique en proposant au Parlement Européen et au Conseil un règlement relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie.

Ainsi, la prise en charge de la douleur chez l'enfant a fait de grands progrès depuis dix ans. Les réticences à utiliser la morphine par crainte de créer une addiction ont été levées, car il a été constaté que l'administration de morphine par voie orale n'entraînait pas d'accoutumance chez les enfants traités. De plus, l'aménagement de la réglementation des substances vénéneuses et la mise en place d'ordonnances sécurisées, au lieu du carnet à souche, a facilité la prescription des médicaments des paliers II et III. D'autres mesures

ponctuelles pourraient être prises : créer un portail unique pour les sites Internet spécialisés dans la lutte contre la douleur, ajouter une page sur le traitement de la douleur dans le carnet de santé à côté de celles concernant la vaccination, favoriser la constitution de réseaux de santé en vue, notamment, de la réalisation de soins palliatifs à domicile... La réflexion académique a été centrée sur ce qui, dans le domaine du médicament, pouvait encore améliorer dans la pratique quotidienne la lutte contre la douleur chez l'enfant.

DOULEUR CHEZ L'ENFANT

L'Enquête nationale de 1998-1999 avait révélé que la douleur chez l'enfant était très insuffisamment prise en compte, ne serait-ce que les douleurs provoquées à l'occasion de soins, de ponctions ou d'explorations diverses. Bien plus, le traitement de la douleur était le plus souvent négligé chez les nouveau-nés et les prématurés. Or, comme le précise le Rapport de l'Académie nationale de Médecine du 5 décembre 2000, il a été montré que l'organisation neuro-anatomique transmettant l'influx nociceptif aux structures centrales était fonctionnelle entre la 24^{ème} et la 30^{ème} semaine de la vie fœtale. Par ailleurs, il est admis que « la mémoire » de la douleur apparaît dès l'âge de 4 à 6 mois.

TRAITEMENT DE LA DOULEUR EN PÉDIATRIE

La douleur chez l'enfant ne bénéficie pas encore de l'étendue de la palette des moyens thérapeutiques disponibles pour l'adulte. Il est pourtant indispensable de pouvoir disposer de tous ces moyens en pédiatrie. Compte tenu de l'absence fréquente de formes pédiatriques autorisées, l'adaptation à l'enfant d'un grand nombre de médicaments est actuellement réalisée sous forme de « préparations hospitalières » ou plus rarement de « préparations magistrales ». De plus, les présentations et les posologies des médicaments destinés aux nouveau-nés et aux prématurés sont très particulières et souvent différentes de celles destinées aux enfants.

Les **antalgiques** ou les **analgésiques centraux** utilisés en pédiatrie sont pratiquement les mêmes que chez l'adulte. Le Rapport de l'ANAES de mars 2000 indique les produits de chaque palier de l'OMS utilisables ainsi que leur posologie en fonction de l'âge de l'enfant de 1 mois à 15 ans. Parmi les produits du palier I, sont proposés le paracétamol, l'aspirine et un certain nombre d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène, le diclofénac... Parmi les produits du palier II, la codéine, le tramadol... seuls ou en association avec des antalgiques de palier I. Les produits du palier III sont la nalbuphine par voie intraveineuse ou rectale et surtout la morphine par voie orale ou par voie intraveineuse.

Pour une analgésie de courte durée, il est couramment utilisé un mélange équimoléculaire d'oxygène et de protoxyde d'azote à effet anxiolytique et analgésique dans la prévention de gestes douloureux de courte durée. Utilisé pour les ponctions veineuses ou lombaires, les premiers soins de brûlure, les sutures, les pansements, les gestes chirurgicaux superficiels, l'examen ou un soin d'un enfant paniqué, ce traitement est actuellement très utilisé à l'hôpital, avec cependant la réserve d'un risque de moindre efficacité chez les enfants de moins de 4 ans. D'action très rapide (3 à 5 minutes), mais d'une durée d'action très brève (moins de 30 minutes), le mélange gazeux est administré au travers d'une valve unidirectionnelle et un masque facial.

Les **formes pharmaceutiques** adaptées à l'usage pédiatrique sont, pour la voie orale, en premier lieu la forme sirop présentée avec des dispositifs de mesure de volume, mais aussi des « lyocs »¹, des formes orodispersibles² ou des formes dispersibles³. Par contre, l'administration de comprimés (dragéifiés, enrobés, osmotiques ou pelliculés) ou de gélules est toujours délicate chez l'enfant en raison des risques de « fausse route ». Depuis 2002, les Autorités européennes ont d'ailleurs contre-indiqué ces formes chez les enfants de moins de 6 ans.

L'administration transdermique sous forme de crème ou de « patch » est une bonne voie d'administration pour l'enfant. S'il existe un certain nombre de pommades utilisables chez l'enfant, en revanche, il n'y a que très peu de « patchs » pédiatriques.

La voie parentérale est surtout utilisée pour les analgésiques tels que la morphine. Dans ce cas, il est préféré la voie veineuse aux voies sous-cutanée ou intramusculaire qui sont douloureuses. L'administration intraveineuse peut être faite soit en injection unique, soit en perfusion à la demande au moyen de pompes auto-contrôlées par l'enfant lui-même à partir de l'âge de six ans.

Reste la voie rectale, autrefois très utilisée en pédiatrie. Ce mode d'administration est discuté du fait de la grande variabilité de l'absorption rectale et de sa faible utilisation dans les autres pays d'Europe. Il existe des présentations sous formes suppositoires pour des anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'acide niflumique utilisable dès l'âge de 6 mois ou le diclofénac à partir de 4 ans. Leur emploi est limité en milieu hospitalier.

PROPOSITIONS

La généralisation de la prise en charge de la douleur en pédiatrie a fait apparaître un certain nombre de difficultés qui limitent encore sa mise en pratique ou peuvent même entraîner des risques iatrogéniques.

¹ « lyocs » : *lyophilisats non injectables, obtenus directement dans les alvéoles de conditionnement* ;

² formes orodispersibles : *comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés* ;

³ formes dispersibles : *comprimés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène.*

Le groupe de réflexion a procédé à une recherche et à une analyse des difficultés rencontrées en pratique courante concernant les substances actives, les formes galéniques, les dosages, les AMM, ainsi qu'à une étude de disponibilité de certains médicaments dans le cadre d'un traitement à domicile.

Cette analyse l'a conduit à faire **six propositions** concrètes qui devraient faciliter une prise en charge systématique de la douleur chez l'enfant :

1. Harmoniser et clarifier les AMM des spécialités pédiatriques,
2. Mieux adapter la présentation de certaines spécialités,
3. Promouvoir et généraliser des « formes galéniques » adaptées à la pédiatrie,
4. Favoriser et faciliter les demandes d'AMM pédiatriques,
5. Aménager la réglementation concernant les stupéfiants,
6. Améliorer l'emploi du mélange oxygène / protoxyde d'azote.

1. Harmoniser et clarifier les AMM des spécialités pédiatriques

Les AMM précisent dans le « Résumé des caractéristiques du médicament » les indications thérapeutiques, les posologies et les conditions d'emploi, en particulier pour les médicaments pédiatriques, l'âge à partir duquel peut être utilisé le médicament.

Expression des posologies

L'expression des posologies des formes orales solides varie d'un dossier d'AMM à l'autre. Il importe de les exprimer de façon homogène en fonction du poids plutôt que de l'âge de l'enfant. Les AMM de différentes spécialités renfermant une même substance active donnent parfois des informations divergentes sur leurs conditions d'emploi. Une harmonisation de ces informations ne serait-elle pas souhaitable ?

*** Médicaments du palier I**

Il est constaté pour des médicaments du palier I *per os* un certain nombre de divergences, *a priori*, non justifiées :

➤ Cas du Paracétamol

il peut être utilisé dès la naissance, donc chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent ; ne faudrait-il pas harmoniser les indications de poids pour les trois médicaments spécialisés suivants :

- Doliprane[®], suspension buvable 100 ml à 2,4 p. cent, pour enfant de 3 à 16 kg ;
- Dolko[®], solution buvable 90 ml à 3 p. cent, pour enfant de 3,5 à 12 kg ;
- Efferalgan pédiatrique[®] solution buvable 90 ml à 3 p. cent, pour enfant de 4 à 32 kg ;
- Dolko[®], en comprimés à 500 mg, est destiné aux enfants de plus de 6 ans (plus de 21 kg) et en sachets à 500 mg aux enfants de plus de 27 kg (plus de 8 ans).

➤ **Cas de l'Aspirine**

selon les spécialités, il est indiqué « à partir de 8 à 12 kg » (soit environ 2 à 4 ans), ou « de 6 à 24 mois » (soit environ 4,5 à 8 kg). Au Royaume Uni, l'AMM précise que l'aspirine ne doit être utilisée qu'à partir de 16 ans.

Ne serait-il pas sage de restreindre son utilisation avant 7 ans et d'orienter alors la prescription vers le paracétamol ou l'ibuprofène ?

➤ **Cas du *Perfalgan*[®] (paracétamol) Nourrissons et Enfants, solution pour perfusion à 10 mg / ml, flacon de 50 ml :**

il faudrait disposer d'une concentration adaptée à l'usage chez le nouveau-né et le nourrisson. En effet, selon le dossier d'AMM, cette solution prête à l'emploi ne doit pas être diluée et la posologie est de 1,5 ml / kg quatre fois par jour. (Alerte Pharmacovigilance du 18 novembre 2002)

*** Médicaments du palier II**

Les médicaments de palier II à base de codéine ou les associations codéine / paracétamol présentent des dosages variables de codéine (20 et 30 mg) et de paracétamol (400 et 500 mg), et des indications, parfois d'âge, parfois de poids, variant d'une spécialité à l'autre. Il serait souhaitable d'harmoniser les dosages et les indications d'âge et/ou de poids figurant dans les dossiers d'AMM. Par exemple :

- Le *Codoliprane*[®] **Adulte** (20 mg de codéine + 400 mg de paracétamol) est « réservé à l'adulte (à partir de 15 ans) », donc pour des poids très largement supérieurs à 15 kg délivré sans prescription, alors que le *Codoliprane*[®] **Enfant** (mêmes dosages : 20 mg de codéine + 400 mg de paracétamol) est destiné à l'enfant « à partir de 6 ans (14-15 kg) » et est inscrit en liste I.
- Le *Dafalgan-Codéine*[®] (30 mg de codéine + 500 mg de paracétamol) est « réservé à l'adulte (à partir de 15 ans) », alors que l'*Effergal-Codéiné*[®] (mêmes dosages : 30 mg de codéine + 500 mg de paracétamol) est réservé à l'enfant « à partir de 15 kg (soit environ 6 ans) ».

Indications pédiatriques dans l'AMM

L'indication pédiatrique introduite dans le « Résumé des caractéristiques du médicament » de l'AMM doit être strictement réservée aux médicaments dont la forme, la présentation et le dosage sont spécialement adaptés à cet usage.

2. Promouvoir et généraliser des « formes galéniques » adaptées à la pédiatrie

Favoriser les formes buvables : sirop, solution, suspension

Il convient d'éviter les formes Comprimés en raison des risques de « fausse route » qu'elles font courir et favoriser la forme Sirop pour l'administration par voie orale. Par exemple : dans le cas de l'oxycodone, il serait préférable de disposer d'une forme sirop mieux adaptée à l'enfant.

Favoriser des formes orales solides nouvelles

Il faut favoriser le développement et l'utilisation de nouvelles formes orales solides, telles que : les *lyocs* (ex : *Paralyoc*[®] pour enfant de 13 à 26 kg), les formes *orodispersibles* (*Solupred*[®] pour enfant de plus de 10 kg) et les formes *dispersibles* (*Célestène*[®] pour enfant de plus de 6 ans).

Il serait hautement souhaitable que les nouvelles formes galéniques du paracétamol, mises à la disposition de l'adulte, soient également proposées à des dosages adaptés à la pédiatrie : *lyocs, orodispersibles, dispersibles...* ?

Utiliser l'administration transdermique

L'administration transdermique constitue une bonne voie d'administration pour l'enfant. Il existe pour le fentanyl des formes transdermiques (patch) destinées à l'adulte et dosées à 2,5 mg / 10 cm² pour une délivrance de 25 µg / h (*Durogésic*[®]). Il serait souhaitable de disposer d'une forme pédiatrique assurant une délivrance de 12,5 µg / h.

Reconnaître les formes galéniques nouvelles comme des innovations

Pour promouvoir le développement de « formes galéniques » nouvelles spécialement adaptées à un usage pédiatrique, il importe de reconnaître l'importance du service médical ainsi rendu et de les considérer, lors de l'examen par la Commission de transparence, comme de véritables innovations.

3. Mieux adapter la présentation de certaines spécialités

Dispositifs ou instruments de mesure de volume

Les dispositifs ou instruments de mesure de volume, accompagnant généralement les formes orales liquides, tels que seringues, pipettes... doivent respecter un certain nombre d'exigences :

- Leur graduation doit être en adéquation avec la quantité à mesurer. Par exemple, pour le *sirop de morphine Aguetant*[®] (5 mg / ml en 30 ml) la pipette fournie est graduée à partir de 2,5 mg de 0,5 mg en 0,5 mg. La posologie étant de 0,2 mg / kg, elle est inutilisable chez les nouveau-nés ou pour des poids inférieurs à 2 kg.
- Le nom de la spécialité doit être indiqué sur la pipette, la seringue... pour éviter des interversions en cas d'usage concomitant avec d'autres spécialités. Or, une telle identification ne figure pas dans le cas du *Doliprane*[®] 2,4 p. cent sans sucre et de l'*Effergal*[®] pédiatrique.
- La codéine en sirop, *Codenfan*[®] (sirop de 200 ml à 1 mg / ml) est autorisée à partir de l'âge de 1 an (soit environ 6 kg), une concentration plus élevée serait utile pour les grands enfants.

Mode d'expression de la concentration en substance active

Pour éviter la moindre confusion dans le volume d'un médicament à injecter par voie parentérale, il est indispensable que les concentrations soient exprimées sur l'étiquette des ampoules en quantité de substance active par ml en lieu et place de la concentration en pourcentage,

Bouchage de sécurité

Pour les formes pédiatriques orales liquides telles que les sirops, ne faudrait-il pas généraliser un bouchage de sécurité ?

4. Favoriser et faciliter les demandes d'AMM pédiatriques

Les spécialités à base d'antalgiques ou d'analgésiques classiques ayant obtenu une AMM pédiatrique sont loin de couvrir la totalité des besoins pour traiter les enfants depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 15 ans. En particulier, les échelles d'âge et de poids ne sont souvent que partiellement couvertes. Ce « manque d'AMM pédiatriques » oblige les prescripteurs à utiliser, sous leur responsabilité, des médicaments en dehors de leurs conditions normales d'emploi ou des « préparations hospitalières », à la formule.

Il importe de favoriser soit l'extension à la pédiatrie des AMM d'autres médicaments antalgiques et analgésiques existants, soit l'obtention d'AMM pour des formes adaptées à la pédiatrie. Dans l'attente de ces AMM, il conviendrait d'organiser au mieux, en liaison avec les autorités de santé, cette étape de transition, par exemple en suscitant la réalisation d'études cliniques de tolérance, de détermination de la dose active et de pharmacocinétique en fonction de l'âge.

Mais les études cliniques chez l'enfant ne sont pas sans poser de difficiles problèmes à la fois techniques et éthiques, surtout chez l'enfant en bas âge.

Médicaments antalgiques du palier I

Un certain nombre de médicaments antalgiques du palier I, tels que le paracétamol, l'ibuprofène, et le kétoprofène, sont maintenant couramment utilisés chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans. Or, aucun de ces antalgiques ne dispose d'une AMM autorisant leur emploi dans ces tranches d'âge. Il en est de même pour la forme injectable d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que le diclofénac, utilisés à partir de 4 ans en traumatologie ou dans les crises de drépanocytoses. Des études de pharmacocinétique et de tolérance seraient fort utiles pour le bon usage de ces médicaments.

Médicaments antalgiques du palier II

Peu de médicaments du palier II revendiquent des indications pédiatriques. Il y a, actuellement, un véritable manque de produits « morphiniques faibles » dans l'arsenal thérapeutique pour enfants de tous âges.

Par exemple, il faudrait disposer d'au moins un antalgique de palier II pour traiter le nourrisson de moins de 12 mois :

- le **tramadol** a des indications pédiatriques en Allemagne, et en France depuis avril 2004 sous forme de solution buvable utilisable seulement à partir de 3 ans ;
- la dihydrocodéine (**Dicodin**[®] LP) et l'association dextropropoxyphène / paracétamol (**Diantalvic**[®]) n'ont pas d'AMM pédiatriques ;
- la codéine en sirop (**Codenfan**[®], sirop de 200 ml à 1 mg / ml) est réservée à l'enfant de plus d'un an, alors qu'elle est maintenant couramment utilisée dès l'âge de 3 mois. Ne faudrait-il pas modifier l'AMM dans ce sens ?

Médicaments dits « co-antalgiques »

Un certain nombre de médicaments sont prescrits en même temps que des antalgiques pour renforcer leur action ; ces médicaments sont dits co-antalgiques. Or, le plus souvent, leur AMM ne comporte pas d'indications pédiatriques et leurs présentations ne sont pas adaptées aux enfants.

Ceci concerne particulièrement les classes suivantes :

- les **antidépresseurs** pour les douleurs neurogènes [amitriptyline (Laroxyl[®], Elavil[®]), clomipramine (Anafranil[®])], dont l'action repose sur l'action sérotoninergique. Spécialités aussi efficaces sur les dysesthésies et les brûlures.
- les **anticonvulsivants** luttant contre la composante paroxystique des douleurs neurogènes notamment dans les douleurs fulgurantes [clonazépam (Rivotril[®]), valproate de sodium (Dépakine[®]), gabapentine (Neurotin[®]), carbamazépine (Tégrétol[®])].
- les **myorelaxants** [diazépam, tétrazépam (Myolastan[®])].
- les **antispasmodiques** musculotropes et anticholinergiques [phloroglucinol (Spasfon[®]), trimébutine (Débridat[®])].

Traitement de la migraine

Pour le traitement de la migraine chez l'enfant, peu de médicaments sont disponibles. En effet, dans le libellé des AMM, l'âge minimum pour l'utilisation des triptans est de 12 ans ou de 18 ans selon les cas. Des études devraient être menées pour permettre l'utilisation de ces médicaments chez les enfants à partir de 6 ans.

Ceci concerne : le sumatriptan en solution pour pulvérisation nasale (Imigrane[®]), le zolmitriptan en comprimé (Zomigoro[®]), le naratriptan, l'élétriptan...

5. Aménager la réglementation concernant les stupéfiants

Durée maximale de prescription

Dans sa séance du 8 novembre 2000, l'Académie nationale de Pharmacie a adopté un rapport proposant quelques modifications à la réglementation en vigueur concernant les

stupéfiants. Un certain nombre de ces propositions ont été adoptées, mais il reste encore la difficile question de l'harmonisation de la durée maximale de prescription. La grande diversité des durées maximales de prescription selon les produits stupéfiants et en fonction de leurs formes pharmaceutiques, constitue une indéniable difficulté pour le prescripteur. Il est proposé que ces durées maximales soient harmonisées et fixées pour tous les stupéfiants à 28 jours, avec possibilités de fractionnement et de chevauchement.

Ceci impose la modification des arrêtés du 20 septembre 1999 et du 8 février 2000 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours.

Il doit être possible d'autoriser un chevauchement de deux ordonnances dans une limite de 7 jours.

Règles de carence

Les règles de carence entre la date de prescription et la date de dispensation sont à l'origine de difficultés pratiques. Il serait souhaitable de les assouplir.

Registre de comptabilité matière

Le registre de comptabilité matière des stupéfiants [Toraude] doit être tenu à jour pour tout mouvement de stupéfiants, matières premières comme produits finis. D'autres documents permettant d'assurer le contrôle des mouvements de produits finis, il est proposé que seules les matières premières soient enregistrées.

Droit de substitution

Le droit de substitution pour les médicaments contenant des stupéfiants n'est pas autorisé. Il est proposé de permettre cette substitution dans des circonstances et à des conditions bien définies.

En cas d'urgence et dans l'intérêt du patient, le pharmacien peut dispenser un médicament non-générique en substitution d'un médicament dont il ne dispose pas en stock si les caractéristiques de ce médicament sont semblables à celles du médicament prescrit, du point de vue de la nature et du dosage de son (ou de ses) principe(s) actif(s), de sa voie d'administration, de ses caractéristiques biopharmaceutiques. Par exemple, substitution possible entre Skénan[®] et Kapanol[®].

Archivage des ordonnances

L'archivage des ordonnances de prescriptions est lourd à gérer. Une simplification serait hautement souhaitable.

A cet effet, il est proposé un classement chronologique et non alphabétique par nom de prescripteur et par chronologie et l'amélioration de la traçabilité informatique.

Rôle consultatif de l'Académie

Le rôle consultatif de l'Académie nationale de Pharmacie à l'égard des questions touchant à l'emploi des substances vénéneuses pourrait être renforcé.

Actuellement l'Académie nationale de Pharmacie formule un avis sur toute question que lui soumet le Ministre chargé de la santé ou le directeur de l'AFSSAPS au sujet de l'application des dispositions du Code de la Santé Publique aux substances vénéneuses, aux substances stupéfiantes et aux substances psychotropes.

6. Améliorer l'emploi du mélange oxygène / protoxyde d'azote

[Kalinox[®]/Méopa[®]] : Méopa correspond à Mélange Équimoléculaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote.

Ce traitement est actuellement très utilisé à l'hôpital. Son administration se fait au moyen d'un masque facial muni d'une valve unidirectionnelle.. Pour faciliter l'utilisation de ce gaz médicamenteux, il est proposé :

- de le sortir de la Réserve Hospitalière pour permettre son utilisation à domicile, mais d'une manière encadrée, par exemple, exclusivement dans le cadre des réseaux de santé ;
- de remplacer le manodétendeur actuel par un manodétendeur incorporé.

CONCLUSIONS

Grâce aux mesures prises depuis une dizaine d'années, la France a pratiquement comblé son retard dans le traitement de la douleur et tout particulièrement de la douleur chez l'enfant.

Cette généralisation de la lutte contre la douleur en pédiatrie est cependant freinée par un certain nombre d'obstacles ou de difficultés pratiques, en particulier par un manque de médicaments, principalement de palier II, adaptés à chaque âge, depuis les prématurés, les nouveau-nés, les nourrissons jusqu'à l'âge de 15 ans.

Les médicaments de la douleur utilisés pour l'adulte sont presque tous utilisables en pédiatrie à condition que chaque substance active obtienne des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) dont les indications thérapeutiques correspondent aux différents âges de l'enfant. La demande et l'obtention de ces AMM se heurtent à des questions d'ordre économique, technique et éthique.

Il faudrait, en effet, que des organismes ou des laboratoires s'intéressant à de tels médicaments, investissent dans leur développement et préparent les différents dossiers d'AMM c'est à dire toutes les données concernant la « forme galénique » adaptée et les données cliniques d'activité et de tolérance selon les doses, ainsi que des données pharmacocinétiques permettant de définir les posologies pour la tranche d'âge concernée. Il faut reconnaître que les études cliniques chez l'enfant, en particulier en bas âge, posent de réels problèmes à la fois techniques et éthiques.

Il paraît donc nécessaire de favoriser et de faciliter ces demandes d'AMM en proposant, au niveau européen, des études cliniques coordonnées avec les principales substances actives et de considérer les nouvelles « formes galéniques » pédiatriques comme de véritables innovations. En attendant l'obtention des AMM manquantes, il serait souhaitable que les autorités de santé prennent des mesures d'incitation et de facilitation pour assurer la transition, en particulier en autorisant le libre échange des spécialités pédiatriques existant dans les différents pays européens.

L'harmonisation et la clarification de certaines AMM et l'aménagement de la réglementation concernant les stupéfiants seraient susceptibles de lever quelques difficultés de pratique courante.

BIBLIOGRAPHIE

Textes officiels (liste non exhaustive)

- Décret n° 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux *substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance* modifiant le Code de la Santé publique
JORFn° 77, 1^{er} avril 1999
- Arrêtés du 20 septembre 1999 et du 8 février 2000 fixant la *liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours*
JORFn° 222, 24 septembre 1999 et JORF n° 39, 16 février 2000
- Circulaire n° DHOS/E2/2002/266 du 30 avril 2002 relative à la *mise en œuvre du programme national de lutte contre la douleur 2002-2005 dans les établissements de santé*
Ministère de l'Emploi et de la Solidarité (texte non paru au journal officiel)
- Proposition de règlement du Parlement Européen et du Conseil du 29 septembre 2004 relatif aux *médicaments utilisés en pédiatrie*, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil
Commission des Communautés Européennes : Directive 2001/83/CE et Règlement n° 726/2004

Rapports - Colloques

- *Propositions d'aménagement de la réglementation des stupéfiants*
Rapport de la Commission des substances vénéneuses et stupéfiants et de la Commission de pharmacie d'officine et hospitalière, texte adopté le 8 novembre 2000
Académie nationale de Pharmacie, propositions adressées à M^{me} D. GILLOT, Secrétariat d'État à la Santé et aux Handicapés
- *Les avancées dans le domaine des douleurs et de leur traitement chez l'adulte et chez l'enfant*
Rapport adopté le 5 décembre 2000 destiné au Président de la République
Académie nationale de Médecine, 3 avril 2001
- *La Prise en charge de la Douleur*
Académie nationale de Pharmacie, séance thématique du 16 juin 1999
Ann Pharm Fr, 2000, 58, 75-138
- *Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans*
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, mars 2000

- *Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques*
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, octobre 2002

Ouvrages généraux

- *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*
BRASSEUR L, CHAUVIN M, GUILBAUD G.
Maloine Ed, Paris, 1979, 851 p.
- *Traitements de la douleur : évaluation thérapeutique*
Centre National Hospitalier d'Information sur les Médicaments, Paris, 2000
- *La douleur chez l'enfant*
ESCOFFEY C, MURAT I.
Médecine-Sciences Flammarion Ed, Paris, 1999, 191 p.
- *Soulager la douleur*
QUENEAU P, OSTERMANN G.
Odile Jacob Ed, Paris, 1998, 316 p.
- *Le médecin, le malade et la douleur*
QUENEAU P, OSTERMANN G.
Masson Ed, Paris, 2000, 157 p.
- *La douleur en pratique quotidienne. Diagnostic et traitements*
THUREL C., SERRIE A
Arnette-Blackwell Ed, Paris, 2002 (2^{ème} édition), 655 p.
- *Prise en charge de la douleur chez l'enfant*
TWYXCROSS A., MORIARTY A., BETTS T. - Traduction coordonnée par C. WOOD
Masson Ed, Paris, 2002, 178 p.

Sites Internet

- www.afssaps.fr
- www.anaes.fr
- www.emea.eu.int
- www.esculape.com
- www.migraine-enfant.org
- www.pediadol.org
- www.sante.gouv
- www.SFOG
- www.sparadrap.org

COMPOSITION DU GROUPE DE RÉFLEXION

Animateur : Pierre FAURE

Patrick BOURRINET, Élie BZOURA, Pascal CASOURANG, Michel CHAMBRIN[†], François CHAST, André LACASSAGNE, Jean-Pierre LOUSSON et Renée-Claire MANCRET, ainsi que Jacques CALLANQUIN, Jean DRÉANO, Pierre MOREL, Claude SANTINI et Claire SEVIN.

L'Académie nationale de Pharmacie remercie : Daniel ANNEQUIN et Guy BENOIT (Hôpital Trousseau), André BARUCHEL et Thierry LEBLANC (Hôpital St-Louis), Françoise BRION et Chantal WOOD (Hôpital Robert Debré) et Nathalie HOG-LABOURET (Afssaps et Hôpital Robert Debré) pour leurs précieuses contributions.

Coordination des Rapports : François BOURILLET, Jean-Paul CHIRON, Claude SANTINI.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉSENTATION DU RAPPORT	2
RECOMMANDATIONS	3
RAPPORT	
<i>La lutte contre la douleur chez l'enfant</i>	
<i>Analyse de la situation - Recommandations pratiques</i>	4
INTRODUCTION	5
DOULEUR CHEZ L'ENFANT	6
TRAITEMENT DE LA DOULEUR EN PÉDIATRIE	6
PROPOSITIONS	7
1. Harmoniser et clarifier les AMM des spécialités pédiatriques	8
Expression des posologies	8
* Médicaments du palier I.....	8
* Médicaments du palier II.....	9
Indications pédiatriques dans l'AMM.....	9
2. Promouvoir et généraliser des « formes galéniques » adaptées à la pédiatrie	9
Favoriser les formes buvables, sirop, solution, suspension.....	9
Favoriser des formes orales solides nouvelles	10
Utiliser l'administration transdermique	10
Reconnaître les formes galéniques nouvelles comme des innovations	10
3. Mieux adapter la présentation de certaines spécialités	10
Dispositifs ou instruments de mesure de volume	10
Mode d'expression de la concentration en substance active.....	11
Bouchage de sécurité	11
4. Favoriser et faciliter les demandes d'AMM pédiatriques	11
Médicaments antalgiques du palier I.....	11
Médicaments antalgiques du palier II.....	11
Médicaments dits « co-antalgiques »	12
Traitement de la migraine	12

5. Aménager la réglementation concernant les stupéfiants	12
Durée maximale de prescription	12
Règles de carence	13
Registre de comptabilité matière	13
Droit de substitution	13
Archivage des ordonnances	13
Rôle consultatif de l'Académie	13
6. Améliorer l'emploi du mélange oxygène / protoxyde d'azote	14
CONCLUSIONS	14
BIBLIOGRAPHIE	16
COMPOSITION DU GROUPE DE RÉFLEXION	18
TABLE DES MATIÈRES	19



Secrétariat général : 4 avenue de l'Observatoire, F-75270 PARIS Cedex 06

Tél : +33 (0)1 43 25 54 49
mél : info@acadpharm.org

Fax : +33 (0)1 43 29 45 85
www.acadpharm.org