

# Placebo chez l'enfant actualisation « scientifique »

EPU. Ulg

Mai 2014

Professeur Oreste Battisti

# Qu'en est-il des connaissances du placebo chez l'enfant ?

- Il faut distinguer le placebo et l'effet placebo
- La pharmacologie de l'enfant commence à ressembler à celle de l'adulte après l'âge environ de 5 ans.

# Commentaires à propos de la pharmacologie de l'enfant

# Concernant les VOIES D'ADMINISTRATION

## **ORALE:**

La biodisponibilité est influencée par la cinétique intestinale (estomac, intestin grêle) et par l'acidité gastrique.

Remarque: Certains aspects pratiques (aspect, goût, volume) sont à considérer.

## **RECTALE:**

elle donnerait une biodisponibilité élevée.

### **Remarque:**

Faible effet premier passage rectal et hépatique.

## **INTRAMUSCULAIRE:**

elle donnerait une biodisponibilité irrégulière, imprévisible et fait mal.

### **Remarque:**

Masse musculaire et flux sanguin plus faibles (nouveau-né/adulte),  
Hydratation élevée et contractilité réduite.

## **CUTANEE :**

elle donnerait une biodisponibilité élevée et il faut faire attention à la toxicité.

### **Remarque:**

Minceur et hydratation de la couche cornée de l'épiderme,  
Surface cutanée/poids corporel (↑ nouveau-né, enfant/adulte), Etats inflammatoire, lésionnel fragilisent la perméabilité.

## Concernant la posologie (DA= dose adulte)

### Posologie en fonction du poids:

#### règle de HAMBURGER

$$DE = [\text{poids (kg)} \times DA \times K] / 70$$

$$K = 2,5 \quad \text{jusqu'à 6 Kg}$$

$$2 \quad \text{entre 7 et 16 Kg}$$

$$1,5 \quad \text{entre 17 et 36 Kg}$$

$$1,25 \quad \text{entre 37 et 56 Kg}$$

$$1 \quad \text{au dessus de 56 Kg}$$

$$DE = DA \times (P \text{ kg}/40) = \text{règle de Clark et Young}$$

### Posologie en fonction de la surface corporelle

$$Sc = \frac{(4 \times P) + 7}{90 + P}$$

$$DE = (SC \times DA) / 1.73$$

Actuellement, la pharmacologie n'est connue que pour < 20 %  
Des molécules chez l'enfant

# En fonction du tube digestif

## pH gastrique

- Neutralité à la naissance (pH 6-8)
- Hypochlorhydrie relative pendant les 10-15 premiers jours

## **Normalisation du pH gastrique vers 2 ans**

## Temps de vidange gastrique ( $\neq$ vitesse)

- Allongement de 6-8 heures à la naissance (allongement > chez le prématuré)
- **Modification en fonction de l'alimentation**

**Normalisation vers 6-8 mois:** Conséquences théorique: résorption des acides faibles défavorisée et **début d'action retardé**

## Ralentissement du Péristaltisme intestinal

## Maturation des sécrétions biliaires

Conséquence : résorption des médicaments liposolubles diminuée

## Colonisation bactérienne de l'intestin

(activité accrue de la  $\beta$ -glycuronidase chez le nouveau-né)

Conséquence : modification de l'hydrolyse de certains médicaments

## Principe actif et acidité gastrique:

exemple de l'oméprazole

→ pas de gélules chez l'enfant petit ! \*

- **Magistrale de l'omeprazole:**

Solution à 0.4 %

r/ omeprazole 0.4 g

sodium bicarbonate 8.4 g

oral sweet SF ad 100 ml

Dt 1 flacon

S (1 cc = 4 mg d'oméprazole soit prescrire 0.25 à 0.5 cc/kg 1x/j)

Solution à 0.1 %

r/ omeprazole 0.1 g

sodium bicarbonate 8.4 g

oral sweet SF ad 100 ml

Dt 1 flacon

S (1 cc = 1 mg d'oméprazole soit prescrire 1 à 2 cc/kg 1x/j)

- *Conservation/stabilité non ouvert:* 6 sem. au réfrigérateur (+2 à +8C)
- *après ouverture:* 14 jours au réfrigérateur (+2 à +8C)
- *Remarque* agiter avant emploi

\* Beaucoup d'enfant reçoivent de l'omeprazole comme un placebo !

## Evolution des espaces hydriques de la naissance à l'âge adulte

<b>AGE</b>	<b><i>Eau totale % Poids corporel</i></b>	<b><i>Eau extra-cellulaire % Poids corporel</i></b>	<b><i>Eau intra-cellulaire % Poids corporel</i></b>
<b>Naissance</b>	<b><i>77,4 (75%)</i></b>	<b><i>38,7 (40%)</i></b>	<b><i>39,8</i></b>
<b>Jour 10</b>	<b><i>65</i></b>	<b><i>31</i></b>	<b><i>34</i></b>
<b>6 mois</b>	<b><i>60</i></b>	<b><i>28</i></b>	<b><i>32</i></b>
<b>10 ans</b>	<b><i>58</i></b>	<b><i>26,5</i></b>	<b><i>31,5</i></b>
<b>Adulte</b>	<b><i>54,3 (50%)</i></b>	<b><i>23,4 (20%)</i></b>	<b><i>30,9</i></b>



## Les liaisons protéiques

**1-** Réduction du taux des protéines plasmatiques  
albumine,  $\alpha$  1 glycoprotéine acide

→ *Conséquences :  $\uparrow$  de la fraction libre des médicaments très liés aux protéines*

→ *Atteinte des valeurs adultes vers : 6 mois à 1 an, jusqu'à 3 ans : albumine  
7 à 12 ans :  $\alpha$  glycoprotéines acide*

**2-** Moindre affinité de l'albumine foetale pour les médicaments à caractère acide

**3-** Compétition de fixation des médicaments avec les acides gras non estérifiés et la bilirubine (élevée à la naissance) sur l'albumine

## **Importance des flux sanguins régionaux**

Le foie et surtout le cerveau sont relativement plus volumineux.

## **Perméabilité membranaire**

La barrière hémato encéphalique est immature jusqu'à 34 semaines de grossesse, puis de moins en moins perméable au cours du temps

# Comparaison de l'épaisseur de différents épithélia

	Prématuré	Nouveau-né	Adulte
Épaisseur cutanée	<i>0,9 mm</i>	<i>1,2 mm</i>	<i>2,1 mm</i>
Épaisseur de l'épiderme	<i>20 à 25 mm</i>	<i>40 à 50 mm</i>	<i>50 mm</i>
Épaisseur de la couche cornée	<i>5 à 6 couches cellulaires = 4-5 mm</i>	<i>15 couches cellulaires 9 à 10 mm</i>	<i>15 couches cellulaires 9 à 15 mm</i>

## Répartition différente dans les compartiments de diffusion

**1** - Plus grande proportion d'eau totale :

prématuré 85 %, nouveau né 70-75 %, adulte 55-60 %.

→ *Conséquences : nécessité d'une dose de charge > pour les médicaments hydrosolubles,*

→ *Atteintes des valeurs adultes vers 1 an.*

**2** - Rapport eau extracellulaire / eau intracellulaire > à celui de l'adulte

Eau extracellulaire : 40-45 % nouveau né / 25 % à 1 an / 15-20 % puberté ;

Eau intracellulaire : 33 % nouveau né / 40 % à 1 an puis stable.

**3** - Compartiment adipeux réduit et évolutif

Graisse : 1 % prématuré / 15 % nouveau né / 25 % à 1 an / 10 % à 4 ans / 18 % puberté

## Les facteurs de risque : immaturité organique et métabolique

### 1- Absorption (résorption)

- *per os*
- cutanée
- intramusculaire

### 2- Distribution

### 3- Métabolisme

### 4- Élimination

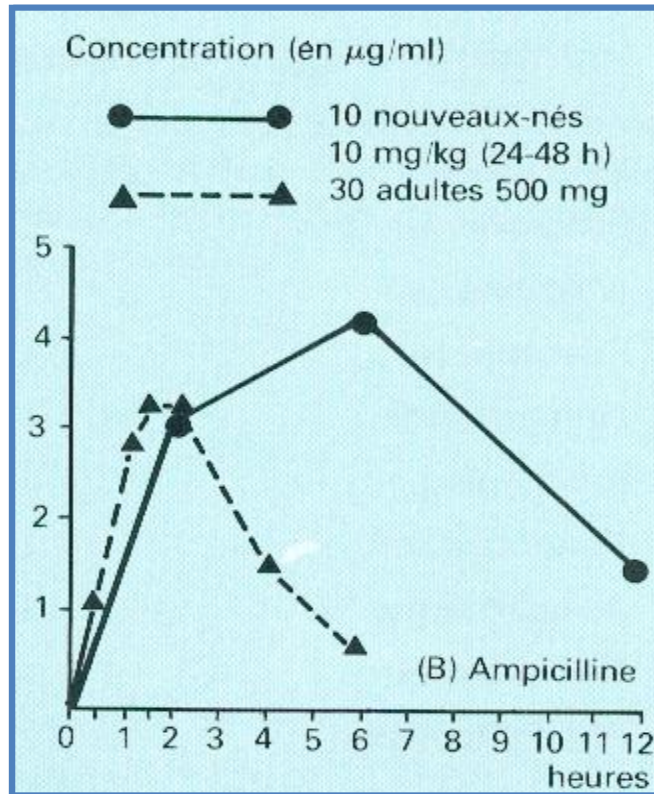
# A quel moment de la vie peut-on considérer que l'enfant a atteint le niveau de la adulte ?

Le M2 en Surface Corporelle: 30 kg soit vers 11 ans

- **Fonction cérébrale: vers 5 ans**
- **Fonction cérébelleuse: vers 8 ans**
- **Fonction rénale: vers 18 mois**
- **Fonction hépatique: entre 6 et 12 mois**
- **Fonction respiratoire: entre 5 et 8 ans**
- **Fonction cardiaque: après quelques jours de vie**
- **Le contrôle des sphincters...**
- **Psychologie:.....**

## Concernant la pharmacocinétique

- VITESSE ↓ - ↑  $T_{max}$
- QUANTITE ↑, =, ↓



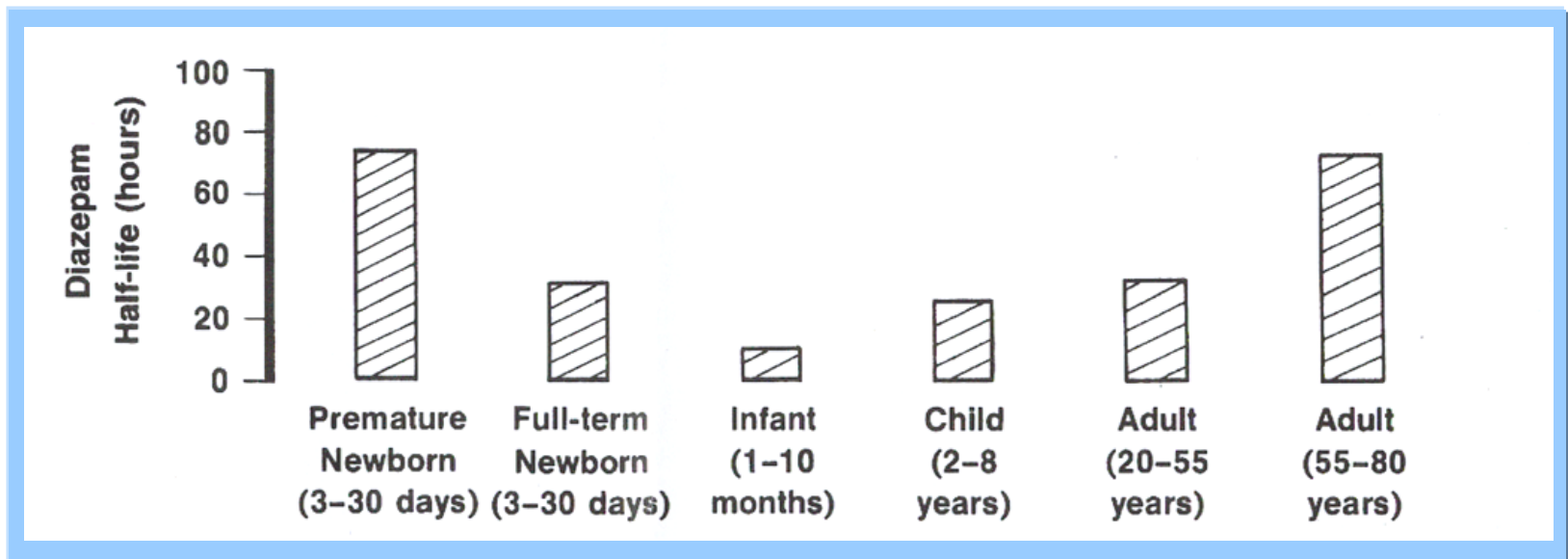
↑ pénicillines, ampicilline

= digoxine, diazépam, aciclovir,  
phénylbutazone

↓ phénobarbital, paracétamol

# Variation de la demi-vie d'élimination en fonction de l'âge

Ex : DIAZEPAM (Valium<sup>®</sup>)



D'après MORSELLI, 77 et KLOTZ, 75

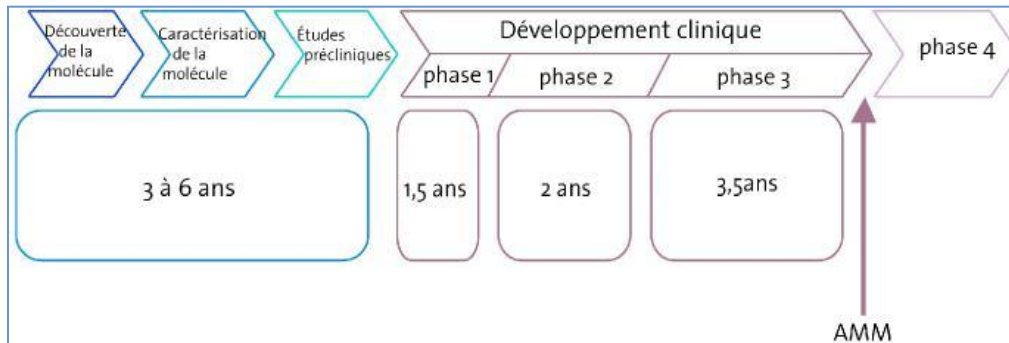
Ceci est vrai pour beaucoup de substances lipophiles



# Qu'en est-il des connaissances du placebo chez l'enfant ?

- Le placebo est largement utilisé dans les **essais cliniques** chez l'enfant

# Le placebo et les essais cliniques chez l'enfant...



## Il y a un paradoxe pharmacologique:

- Parmi les médicaments utilisés chez l'enfant, < 20 % on fait l'objet d'analyse;
- Cette forte demande d'analyse doit passer par des essais cliniques
- les essais cliniques sont confrontés à des aspects éthiques et commerciaux.

Les implications légales et éthiques dans l'inclusion des essais randomisés.

L'enfant est jugés incompetent pour prendre des décisions dont

Le consentement éclairé, qui sont prises par les parents

## Exemple 1: corticoïdes et croissance cérébrale (foetus, prématuré)

### A Randomized, Placebo-Controlled GH Trial in Very Preterm Infants Who Were at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia and Were Treated with Dexamethasone

- Very preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia are often treated with dexamethasone (DEXA) to wean them from the ventilator. As DEXA has growth-suppressive and catabolic effects, which might have long-term consequences on growth and organ development, we investigated whether high-dose GH treatment could overcome these effects. In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 30 ventilated very low birth weight infants were assigned to receive either GH or placebo treatment after start of DEXA. DEXA was given for 24 d (starting dose  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , tapering off every third day). Simultaneously, high-dose GH ( $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) or placebo was administered during 6 wk. During high-dose DEXA treatment (dose  $0.5\text{--}0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), no gain in head circumference, weight, crown-heel length, and knee-heel length occurred in the GH and placebo groups. Growth during the 6-wk study period was not different between the GH and the placebo groups. Two patients in the placebo group died, but the number and the severity of adverse effects was not statistically different between the GH and placebo groups. In conclusion, highdose GH treatment did not improve growth in DEXA-treated very preterm infants and thus cannot be recommended to prevent growth failure in these infants. During high-dose DEXA, a complete growth arrest occurred, including stunting of head growth. Growth in head circumference and weight with lower dose DEXA was comparable to growth after discontinuation of DEXA. (*PediatricResearch*)

À l'inverse, les corticoïdes inhalés n'ont pas de répercussions systémiques

**Exemple 2: l'usage des immunoglobulines dans les sepsis chez le nné**  
**THE INTERNATIONAL NEONATALIMMUNOTHERAPY STUDY (INIS).**  
**ARANDOMISED PLACEBO CONTROLLEDTRIAL OF INTRAVENOUS**  
**IMMUNOGLOBULINTHERAPY FOR INFANTS WITH CLINICAL SEPSIS**

**Conclusions: Intravenous immunoglobulin therapy**

had no effect on the outcomes of suspected or proven neonatal sepsis. This trial is substantially larger (n=3,493) than all the other trials in the previous meta-analysis combined (n=378) and illustrates the importance of large pragmatic trials in establishing the role of emerging treatments before their widespread introduction on the basis of potentially unreliable evidence.

À l'inverse, les immunoglobulines ont des applications bénéfiques...

## Exemple 3: Prise en charge des troubles anxieux chez l'enfant

Trouble anxieux	Thérapie Cognitive Comportementale comportementale et cognitive Psychoanalytique de relaxation	Sertraline Fluoxetine benzodiazepines	placebo
généralisé	↓ 68 %	↓ 46 %	↓ 26 %
Phobie focalisée (par ex. sociale)	>	ns	ns
panique	-	-	-

# Placebo et essais cliniques

L'intérêt de comparer le groupe prenant la molécule active à un groupe placebo est de pouvoir mesurer l'effet propre de cette molécule sans le confondre à l'effet placebo.

**Mais, l'effet placebo peut avoir aussi ses effets secondaires :**

l'effet nocebo. Ces effets secondaires peuvent être des maux de tête, une somnolence, des nausées, etc.

Pour pouvoir mesurer l'effet placebo,

il faut que **le produit placebo soit indiscernable du produit actif** : même apparence, même posologie.

**L'effet placebo est plus important chez les enfants**

→ suivant l'âge:

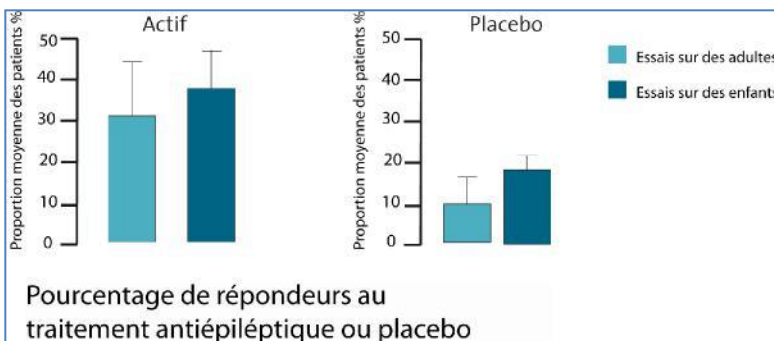
< 12 ans avec dépression, TOC, trouble de l'anxiété, en cas de migraine

→ Suivant la pathologie

En cas de douleurs abdominales, migraine, épilepsie

→ Suivant le sexe: plus grande réponse chez les garçons.

→ Suivant les croyances en l'effet des parents, ainsi que leur état de stress



more children have to be included in drug trials to achieve the same degree of security of drug efficacy as in adults

# Qu'en est-il des connaissances du placebo chez l'enfant ?

L'effet placebo

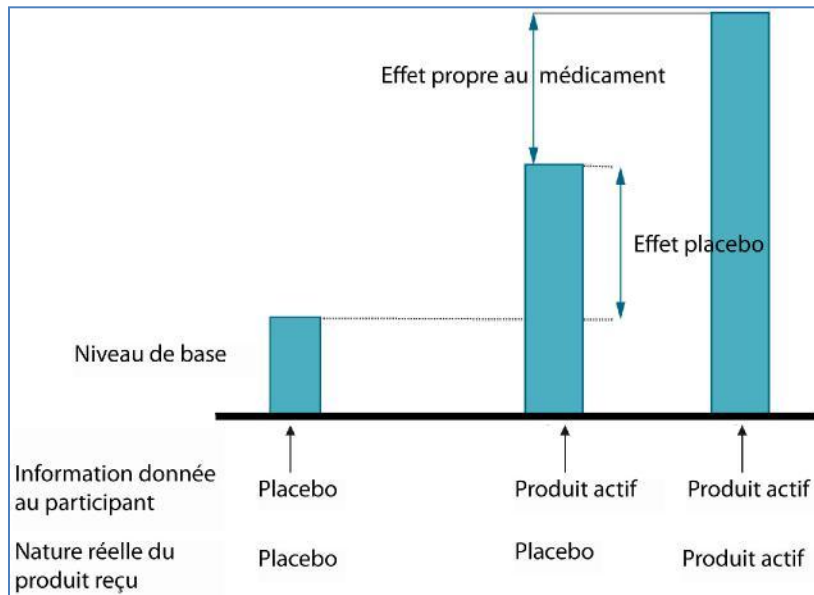
# Les possibles mécanismes de l'effet placebo chez l'enfant

- L'expectative d'un bon résultat chez l'enfant, ses parents, le médecin (concept of "placebo by proxy")
- Le réflexe Pavlovien.
- La personnalité de l'enfant et des parents
- L'apprentissage instrumental, la capacité d'imitation
- Facteurs génétiques.
- Les caractéristiques familiales (capacité de gérer le stress).



## L'effet placebo en recherche clinique chez l'enfant

L'effet placebo permet d'obtenir un effet positif même en l'absence de produit actif, il est donc utile d'un point de vue thérapeutique. Mais du point de vue de l'expérimentation, c'est un élément parasite dont on cherche à se débarrasser... Car il oblige à augmenter la cohorte !



# Placebo et douleur

- **Placebo dans ponction lombaire (2002)**
- **Placebo dans Migraine (2005).**

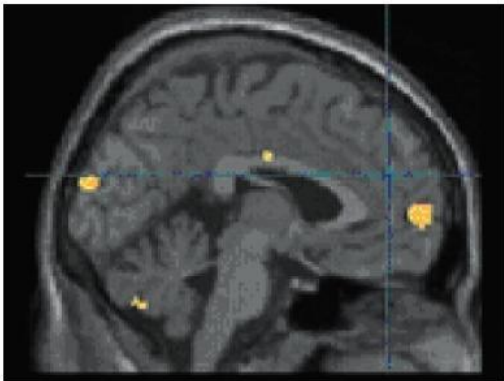


FIGURE 2. Placebo analgesia is accompanied by increased activity (yellow dots) in cortical regions, such as the orbitofrontal cortex<sup>13</sup>

Reprinted with permission from Petrovic P, Kalso E, Pettersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-1740. Copyright 2002, AAAS.

Stein DJ, Mayberg H. *CNS Spectr*. Vol 10, No 6. 2005.

L'expression d'un gène peut expliquer l'effet placebo par amplification ou modification génique de l'expression de certaines protéines enzymatiques codant pour la synthèse ou dégradation des neurotransmetteurs stimulants type adrénergiques (COMT):  
Adrenaline – NorAdr – Dopamine - Sérotonine

Exemples:

L'énurésie nocturne de type cognitif

Les situations d'allergologie chez les enfants

-Trophallergènes au-delà de 5 ans

-Pneumallergènes au-delà de 12 ans

# Effet placebo

	MDD	OCD	AD
Children	60	40	42
Ado	49	32	32
pooled	50	31	40
adults	38	23	33

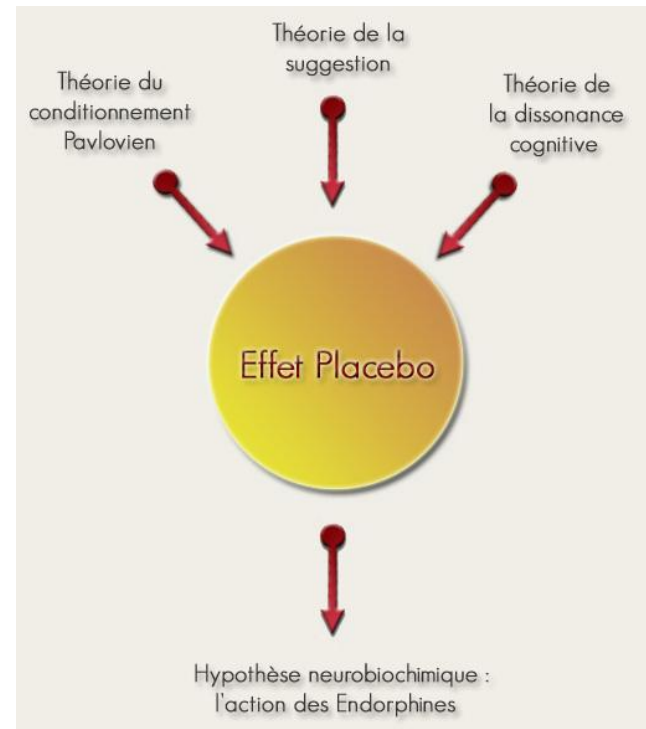
Numbers are % of responders

AD, anxiety disorders without OCD; MDD, major depression disorder;  
OCD, obsessive–compulsive disorder.

# Placebo et

- Allergies
- Douleurs
- Dépression

-Attente de l'effet  
-Conditionnement cognitif  
-Croyance du pouvoir du médicament  
Sont des aspects plus marqués  
En ce qui concerne les enfants:  
Chez l'enfant et chez le parent



# Placebo et infections/inflammation

## Vaccins

The Children's Hospital of Philadelphia WC3 rotavirus vaccine or a placebo preparation was administered to 104 infants aged 3-12 months from Sept. 1985 to Jan.

1986 in a suburban Phila. middle class population. Infants were given a single dose of WC3 vaccine (107.3 pfu) or placebo and were monitored daily for one week for vaccine sequelae. Active surveillance for rotavirus diarrhea was performed until June.

1986. Sequelae observed during 7 days post vaccination for vaccine (V) and placebo (PI) groups were: loose stools: **12V.**

9%P; vomiting: 10%V. 6%P; fever (~100.6~): 16%V. 11%P; irritability: 41%V. 44%P; the observed differences were not statistically significant. Rotavirus-associated diarrhea occurred between Jan. and May. 1986 in 14/55 placebo recipients and 3/49

vaccinees (protection rate = 76%.  $p = t0.02$ ). Clinical scoring of gastroenteritis (GE) revealed an incidence of moderate to severe rotavirus disease of 11/55 in (P) recipients and 0/49 in (V) (protection = 100%.  $p = <0.001$ ). A rotavirus strain that was isolated and identified as serotype 1 was associated with 14/17 cases of rotavirus diarrhea. Preliminary serological data suggests that serotype 1 or serotype 3 rotavirus infection also

occurred in approximately 20% of infants in whom rotavirus GE was not detected, in both vaccine and placebo groups. The results suggest that WC3 vaccine protects against severe rotavirus disease and may also protect against rotavirus infection.

## Méningite et corticoïdes

**Bronchodysplasie**, corticoïdes et croissance cérébrale du prématuré.

# Placebo versus homéopathie

Le Placebo est un traitement absolument inactif administré à la place d'un traitement actif à un malade ignorant.

Effet Placebo :

Ecart positif entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie.

L'effet Placebo est donc l'effet psychophysiologique produit par le médicament Placebo qui se traduit par une amélioration de l'état du malade. En fait on peut dire par extension que l'effet Placebo est une action que tous les médicaments ont en commun, impliquant alors que tout médicament possède avant tout un effet Placebo.

La voie d'administration

La posologie

La taille

La couleur et l'apparence générale

Le goût

La nouveauté

Le coût

Le nom Les noms à consonance latine de certaines préparations homéopathiques imprègnent les médicaments d'une certaine aura

# placebo et hyperactivité

**Il semble qu les enfants hyperactifs pourraient être aidés par:**

- **« Le neurofeedback » qui est une possible technique d'avenir**

Le neurofeedback permettrait à l'individu présentant un TDAH de normaliser son activité psychophysiologique en diminuant l'intensité de "l'activité des ondes lentes et en augmentant celle des ondes rapides

- **L'homéopathie**

S'il est prescrit selon les règles, le traitement homéopathique est plus efficace qu'un placebo dans le traitement des enfants qui souffrent de troubles de déficit de l'attention et d'hyperactivité (étude portant sur 62 enfants suisses), chacun d'entre eux ayant reçu un traitement individualisé avant le début de l'étude. Les enfants dont les symptômes étaient améliorés d'au moins 50% ont été séparés en deux groupes. Dans le premier groupe, le traitement homéopathique a été continué pendant une période de six semaines et ensuite remplacé par l'utilisation d'un placebo. Dans le second groupe, le placebo a été administré pendant la première période, le traitement homéopathique pendant la seconde. Pendant la première période de six semaines de traitement, on a observé une aggravation modérée dans les deux groupes, mais dans la seconde période les patients traités par homéopathie ont été améliorés, tandis que les symptômes dans le groupe traité par placebo sont restés au même niveau.