L'Agence européenne du médicament (EMA) et les autorités sanitaires des Etats Membres, dont l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), se sont saisies de la **nécessité** de **revoir** les **posologies pédiatriques des médicaments antituberculeux** . Ceci fait suite au constat de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) du **caractère inadapté** de la **correspondance des doses adulte-enfant** pour le **traitement de la tuberculose** .

Cette révision des schémas posologiques a été conduite au sein de l'EMA par le comité des spécialités pharmaceutiques à usage humain (CHMP) et a été coordonnée par l'ANSM. Des recommandations sur les doses pédiatriques requises de médicaments antituberculeux ont ainsi été émises par le CHMP en 2012 et sont concordantes avec l'analyse antérieure de l'OMS.

Eléments de contexte

La tuberculose est l'une des pathologies d'origine infectieuse les plus mortelle s au niveau mondial et constitue toujours un fléau de santé publique, en dépit des efforts développés pour tenter de la contrôler, notamment dans la population pédiatrique où l'infection est plus sévère que chez l'adulte. D'autre part, le risque de développer la maladie est particulièrement élevé dans certains sous-groupes pédiatriques comme les enfants de moins de 5 ans et les adolescents. La plupart des cas de tuberculose sont observés en Asie et en Afrique, mais des cas sont également rapportés en Europe et en France.

Sur la base des données publiées, l'inadéquation des schémas d'administration des médicaments antituberculeux chez l'enfant basés sur une correspondance adulte-enfant a été évoquée, cette non adéquation pouvant entraîner une sous-exposition pharmacocinétique. Il est important de préciser que l'administration de doses insuffisantes d'antituberculeux engendre un risque d'émergence de résistance bactérienne vis-à-vis des agents antituberculeux et un risque d'inefficacité des traitements.

Dans ce contexte, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a revu en 2008 les recommandations de prise en charge pédiatrique de la tuberculose pour éviter les risques de sous-dosage des médicaments. Elle a ainsi préconisé d'augmenter, dans cette population, les

doses d'antituberculeux utilisés en première ligne de traitement mais aussi de mettre à disposition des spécialités adaptées associant plusieurs agents antituberculeux.

Impact de cette recommandation de l'OMS au niveau des autorités sanitaires européennes

L'ANSM a coordonné, au sein de l'EMA, un travail de révision et d'harmonisation des schémas posologiques des médicaments antituberculeux (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) chez l'enfant, des doses hétérogènes étant jusque là recommandées au sein des Etats Membres de l'Union Européenne. ***A noter que cette révision n'a pas envisagé les situations de tuberculose multirésistante*** . Il était également anticipé qu'une harmonisation des doses au niveau européen puisse contribuer à faciliter le développement par les industriels d'associations fixes d'antituberculeux pour améliorer l'observance particulièrement difficile en pédiatrie et contribuer à une prise correcte des médicaments.

L'analyse des données de la littérature scientifique relatives aux principaux agents antituberculeux utilisés a mis en évidence que les schémas posologiques pédiatriques doivent permettre d'obtenir un niveau d'exposition similaire à celui de l'adulte. Certaines recommandations thérapeutiques pédiatriques actuellement mentionnées dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités antituberculeuses en Europe ne sont ainsi plus adaptées puisque leurs schémas posologiques, exprimés selon le poids corporel de l'enfant à partir de doses « adultes », exposent à de trop faibles concentrations. Les AMM des antituberculeux ayant été octroyées il y a de nombreuses années, ces recommandations posologiques pouvaient avoir été établies chez l'enfant sur la base de données très restreintes et selon d'anciens standards d'évaluation.

Quelles sont les conclusions de la révision européenne ?

Le CHMP a recommandé d'appliquer les schémas posologiques des antituberculeux suivants chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois, en concordance avec les doses préconisées par l'OMS :

Substances actives	Doses* recommandées chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois

(fonction du poids corporel de l ' enfant)

Isoniazide (INH)	10 (10-15) mg/kg
Rifampicine (RMP)	15 (10-20) mg/kg
Pyrazinamide (PZA)	35 (30-40) mg/kg
Ethambutol (EMB)	20 (15□25) mg/kg

Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie

Ces posologies peuvent toutefois être ajustées au cas par cas au sein des services spécialisés en tenant compte des facteurs influençant la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique, âge…).

A noter qu'au regard de l'insuffisance des données, il n'a pas été possible d'émettre de recommandations posologiques chez l'enfant âgé de moins de 3 mois, ni de proposer de schémas posologiques spécifiques pour la rifabutine.

A l'instar de l'OMS, le CHMP a encouragé le développement de spécialités adaptées à l'usage pédiatrique contenant des associations fixes d'antituberculeux sur la base des doses harmonisées recommandées au niveau européen.

Compte tenu de ces recommandations établies par l'EMA sur les schémas posologiques pédiatriques des antituberculeux, les Etats Membres ont été invités à prendre les mesures appropriées au niveau national. Dans ce contexte, l'ANSM prévoit une révision des libellés d'AMM des spécialités contenant les quatre substances actives suivantes : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol.

Enfin, il faut souligner que de nouveaux antibiotiques sont actuellement en cours de développement dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

Lire aussi

- Rapport d'évaluation sur la révision des médicaments antituberculeux établi dans le contexte d'un article 5(3) de la réglementation européenne