



Utilisation des antiviraux en pédiatrie dans le contexte de la pandémie COVID 19

Comme pour l'adulte, le niveau de preuve actuel ne permet pas de recommander de façon formelle l'utilisation d'un traitement antiviral chez l'enfant. Le traitement symptomatique seul reste recommandé en première intention, notamment dans les formes peu sévères, majoritaires chez l'enfant. De plus, la constatation d'un nombre de cas moins élevé en pédiatrie, l'exclusion des enfants de la plupart des essais thérapeutiques et surtout la constatation d'une gravité globale significativement moindre que celle observée chez l'adulte, rendent l'évaluation du rapport bénéfice/risque des traitements encore plus difficile dans la population pédiatrique. Il est néanmoins probable que ce rapport soit globalement encore plus faible que chez l'adulte en raison de bénéfices potentiellement moindres comparés à des risques équivalents.

En outre, et de même pour l'adulte, les médicaments concernés n'ont pas l'AMM actuellement pour cette indication. Cependant, le lopinavir/ritonavir (dans le VIH), la chloroquine (paludisme) et l'hydroxychloroquine (maladies inflammatoires et paludisme) ont déjà été utilisés largement en pédiatrie avec un profil de tolérance a priori tout à fait comparable à celui de l'adulte.

Ces traitements spécifiques s'adressent aux enfants COVID-19 positifs (RT-PCR positive) ayant une pneumonie avec des anomalies bilatérales constatées à l'imagerie et une certaine « oxygénoréquérance » définie arbitrairement comme des besoins en $O_2 > 4 \text{ mL/Kg/min}$ (extrapolation à partir de la valeur recommandée chez l'adulte (3l/min) qui correspond à environ 50% du volume courant N)

Chez l'enfant ventilé, critères de SDRA avec $FiO_2 > 40\%$ pour maintenir $SpO_2 > 88\%$ et/ou index d'oxygénation ($PAM \times FiO_2 / PaO_2$) > 0.4

Parmi les **éléments à prendre en compte pour une éventuelle prescription d'antiviral**, considérer outre la gravité clinique :

- la vitesse d'évolution des symptômes, une aggravation rapide pouvant être liée à une augmentation rapide de la charge virale

- le délai par rapport au premier symptôme (une mise en route tardive à moins de chance d'être efficace)
- l'existence ou non d'une altération préexistante de l'état pulmonaire sous-jacent ou d'un autre facteur de risque (mal connu chez l'enfant, obésité ?)

Avant toute prescription d'un traitement antiviral spécifique :

- Privilégier au maximum l'inclusion dans un essai clinique pour les patients COVID-19 éligibles
- Garder à l'esprit, qu'en l'état des connaissances actuelles, le traitement de référence reste le traitement symptomatique
- S'assurer que le patient, ou à défaut ses proches, bénéficient d'une information claire, loyale et appropriée
- Confirmer que l'indication de traitement a été retenue de façon collégiale.

Pour rappel, il est essentiel de signaler tout effet indésirable grave, suspecté d'être dû à un médicament.

Une prescription hors-AMM engage la responsabilité du prescripteur et de l'organisme délivrant le traitement.

Si une indication de traitement antiviral est retenue, les posologies recommandées chez l'enfant sont les suivantes :

(Indications inspirées des travaux de Isabelle Goyer, pharmacienne clinicienne et de David Brossier, pédiatre réanimateur au CHU de Caen. Qu'ils soient chaleureusement remerciés).

Ce document ne constitue en aucun cas un algorithme de traitement ou de recommandations, il s'agit simplement d'une indication des posologies possibles pour l'enfant. Il est susceptible d'être modifié au fur et à mesure de l'évolution des connaissances et des recommandations.

REMDESIVIR

- **Forme** : injectable (médicament expérimental accessible en usage compassionnel pour le moment)
- Comme pour l'adulte, **posologies** basées sur celles utilisées dans les essais cliniques portant sur le traitement de patients infectés avec le virus Ebola.
Contacter la pharmacie de votre hôpital pour s'assurer de la disponibilité.
A débiter *a priori* le plus tôt possible.

Doses (infusion IV sur 30 min) :

- **Enfants < 40 kg :**

- Dose de charge IV : 5 mg/kg, 1 fois.
- Puis 24h plus tard, dose d'entretien IV : 2.5 mg/kg x 1/j, pendant 10 à 14jrs.

- **Adultes et enfants ≥ 40 kg :**

- Dose de charge IV : 200 mg, 1 fois.
- Puis 24h plus tard, dose d'entretien IV : 100 mg x 1/j, pendant 10 à 14jrs.

KALETRA – (LOPINAVIR + RITONAVIR)

- **Forme:** Solution buvable 80mg de lopinavir/ml (souvent mal acceptées en termes de goût) et comprimés de lopinavir 100mg et 200mg.

- **Les posologies** suggérées sont celles recommandées dans le traitement du VIH-1.

La dose est calculée en mg de lopinavir, Administrer avec nourriture pour maximiser exposition.

- **Nourrissons 12 mois et moins :**

- 16 mg/kg/prise, 2 prises/jour toutes les 12h

(Les posologies en mg/m², souvent utilisées chez le nourrisson, apparaissent trop fastidieuses vu le contexte.)

- **Enfants et adolescents :**

- Si <15 kg : 13 mg/kg/prise, 2 prises/jour toutes les 12h
- Si ≥15 à 45 kg : 11 mg/kg/prise (maxi 400 mg), 2 prises/jour toutes les 12h

- Si les patients pèsent **plus de 15kg et peuvent avaler des comprimés**, favoriser cette forme pour ne pas trop consommer les stocks nationaux de solution buvable, mais ne pas écraser les comprimés :

- ≥15 à 20 kg : 200 mg, 2 prises/jour toutes les 12h
- >20 à 30 kg : 300 mg, 2 prises/jour toutes les 12h
- >30 kg : 400 mg, 2 prises/jour toutes les 12h (idem adulte)

- **Durée de traitement recommandée :** 7 jrs

Attention le sirop contient de l'éthanol (42.4%) et du propylène glycol (15.3%) en quantités significatives. L'éthanol empêche le métabolisme du propylène glycol donc intox possible, surtout chez nouveau-nés (acidose lactique avec hyperosmolarité, troubles de conduction cardiaques, blocs, insuffisance rénale aigue, hémolyse, coma, convulsions, décès)

HYDROXYCHLOROQUINE

- **Forme** : Comprimés de 200mg

- **Posologies** basées sur différentes recommandations dans différentes indications.

Aucune étude ne permet de recommander des posologies pédiatriques avec certitude.

Des intervalles de doses peuvent être suggérés et adaptés à la situation clinique de chaque patient

- Dose de charge : **6,5** à 13 mg/kg/prise (400mg maxi), **2** fois par jr pendant 24h, ***en gras*** la posologie équivalente à celle de l'essai Discovery chez l'adulte
- Puis **3,25** à 6,5 mg/kg/prise (200mg maxi), **2** à 3 fois par jr pendant 4 à 9 jrs

Schéma possible par tranches de poids.

Pas assez d'argument actuellement pour recommander une prise unique/j chez l'enfant même si elle paraîtrait logique

- 10-23kg : 100mg PO x2/jr pour 24h, puis 50mg PO x2 à 3/jr pour 4 à 9 jrs
- >23kg-40kg : 200mg PO x2/jr pour 24h, puis 100mg PO x2 à 3/jr pour 4 à 9 jrs
- >40kg-54kg : 300mg PO x2/jr pour 24h, puis 150mg PO x2 à 3/jr pour 4 à 9 jrs
- >54kg : 400mg PO x2/jr, puis 200mg PO x2 à 3/jr pour 4 à 9 jrs

- **Surveillance** :

- Pas d'ajustement recommandé en cas d'insuffisance rénale
- A noter, T1/2 environ 40 jours
- Mieux toléré que chloroquine, mais toxicité potentielle idem sur tous les plans,

y compris contre-indication si déficience en G6PD donc surveillance = idem : cf infra

CHLOROQUINE

- **Forme** : Comprimés sécables de 100mg de chloroquine base et sirop de 5mg de chloroquine base/ml

- **Pas de dose pédiatrique recommandée officiellement.** Extrapolation selon les doses recommandées et utilisées chez l'adulte dans certains essais cliniques et les doses recommandées par la WHO 2015 dans le traitement du paludisme.

La dose est calculée en chloroquine BASE en France, contrairement à d'autres pays.

Attention aux conversions de doses selon le sel utilisé (phosphate vs sulfate)

- **Posologie pédiatrique** :

Aucune étude ne permet de recommander des posologies pédiatriques avec certitude. Des intervalles de doses peuvent être suggérés et adaptés à la situation clinique de chaque patient.

- 5mg/kg/prise (300 mg maxi) PO toutes les 12h pendant 10 jours.
- Une dose de charge de 10 mg/kg (600mg maxi) PO x1 pourrait être envisagée à l'initiation du traitement étant donnée la pharmacocinétique de cet agent.
- ATTENTION : ACCUMULATION EN INSUFFISANCE RENALE

(T1/2 usuelle 3jrs)

- 1 prise de 5mg/kg / 24h en cas d'insuffisance rénale sévère.

- **Surveillance** : Suivi serré de la toxicité, car posologies élevées :

- ECG (troubles du rythme et allongement du QT)
- Hématologique (Agranulocytose (réversible à l'arrêt du traitement), anémie, anémie hémolytique (patients déficients en G6PD), neutropénie, pancytopenie, thrombocytopenie)
- Fonction rénale
- Neuro (Agitation, anxiété, confusion, diminution des réflexes tendineux, delirium, dépression, réactions extrapyramidales et troubles neuro-moteurs, hallucination, polyneuropathies, psychoses, convulsions)
- Hépatotoxicité
- Dommage ophtalmique surtout à long terme

Yves GILLET pour le GPIIP