

Risque médicamenteux chez l'enfant



Pr .Y. ADIMI Dr. Z. BENYAHIA Pr D DAHLOUK

**Cours de pédiatrie
pour les étudiants de 5^{ème} année de médecine**

Plan

- I. Introduction: Définition, Intérêts, rappels.
- II. Pharmacologie pédiatrique:
pharmacocinétique, pharmacodynamie.
- III. Particularités intervenant dans la réponse médicamenteuse.
- IV. Les circonstances de survenue d'accident médicamenteux
- V. Les effets indésirables des médicaments.
- VI. Les mécanismes responsables d'un accidents médicamenteux.
- VII. Le risque médicamenteux aux différentes étapes du développement.
- IV. Règles d'utilisation et de prescription d'une ordonnance.
- V. Attitude du pédiatre devant un accident thérapeutique.
- VI. Conclusion.
- VII. Annexes

INTRODUCTION

- La médication en pédiatrie obéit à des règles de prescription qui reposent sur des caractéristiques pédiatriques (organisme en plein croissance et développement, âge, poids, métabolisme, état de santé de l'enfant....).



- Les enfants peuvent avoir les mêmes effets indésirables que les adultes : troubles digestifs, urticaire et autres, mais aussi certains effets propres à la population pédiatrique.

INTRODUCTION

- **Définition du risque médicamenteux:**

C'est la probabilité d'induire un état pathologique en rapport avec l'administration de médicament (s) pour guérir une maladie donnée.



- **INTERETS :**

- Connaitre les caractéristiques physiologiques de l'enfant.
- Reconnaître et prendre en charge les effets indésirables d'un médicament.
- Prescrire en toute sécurité un traitement pour une femme enceinte ou qui allaite.
- Rédiger correctement une ordonnance.

RAPPELS

- **Prématuré** = < 37 semaines d'aménorrhée
- **Nouveau-né** = de 0 à 28 jours.
- **Nourrisson** = de 1 mois à 2 ans.
- **Enfant** = de 2 ans à 11 ans.
- **Adolescent** : 12 à 16/18 ans.

RAPPELS

- **AMM : Autorisation de Mise sur le Marché**

- C'est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement, pour qu'il puisse le commercialiser.
- Nombreux médicaments n'ont pas été étudiés chez l'enfant.

PHARMACOLOGIE PÉDIATRIQUE

C'est une discipline portant sur un domaine thérapeutique où le bon usage du médicament est primordial, on distingue :

la pharmacocinétique

la pharmacodynamie:

1/ La pharmacocinétique

C'est le devenir du médicament après son administration dans l'organisme .

04 phases :

Absorption

Distribution

Métabolisation

Excrétion



A/ Absorption du médicament :

Chez le nouveau-né:

- ***Absorption gastro-intestinale*** est faible dont le Ph gastrique est neutre, et le péristaltisme lent, de plus elle devient médiocre en cas de malabsorption.
- ***Absorption rectale*** est irrégulière
- ***Absorption intramusculaire*** comporte de grandes variations et un risque de diffusion médiocre du médicament.
- ***Absorption cutanée*** est augmentée chez le nouveau-né du fait la perméabilité de l'épiderme ; d'où le risque de toxicité de certains médicaments (iode – corticoïdes.).

Chez le nourrisson et l'enfant l'absorption orale et intramusculaire deviennent plus rapide.

B/ Distribution du médicament :

a/ Volume de distribution :

L'administration prolongée du médicament entraîne une accumulation dans le tissu profond (squelette, muscle, Tissu adipeux)

b/ Liaison aux protéines :

Chez le Nouveau né : diminution de la fraction liée aux protéines plasmatiques due à :

- Concentration en albumine plasmatique dont l'affinité pour les médicaments est faible.
- Forte concentration en bilirubine libre et acide gras insaturée libre,
- La présence des substances maternelles compétitives.
- PH sanguin relativement acide, avec un état d'hypoxémie relative.

• **Chez le nourrisson :** elle est plus importante, et devient identique à celle de l'adulte vers l'âge de 10 à 13 ans.

c/ Barrière hémato-encéphalique :

- Plus perméable chez le nouveau né donc passage plus important des médicaments.

C/ Métabolisation ou Biotransformation

Elle se fait au niveau du foie.

Elle est réduite chez le nouveau né du fait de l'immaturité enzymatique.

D/ Excrétion des médicaments :

Elle se fait au niveau du rein. Elle est soit glomérulaire soit tubulaire.

Ces deux fonctions sont réduites et en déséquilibre chez le nouveau né. La maturation complète de la fonction rénale est vers l'âge de 06 à 08 mois.

2/ Pharmacodynamie:

C'est l'étude en fonction du temps: la nature, l'intensité, la durée d'action ou de l'effet d'un médicament.



Particularités intervenant dans la réponse médicamenteuse


- Facteurs exogènes :
 - Alimentation
 - Interactions médicamenteuses.



- Facteurs endogènes :
 - Génétique.
 - Physiologiques
 - Pathologiques.

Les circonstances de survenue d'accident médicamenteux

Un accident médicamenteux peut survenir dans 3 circonstances:

- 1. Les erreurs médicamenteuses:** depuis la prescription jusqu'à l'administration. 
- 2. Les interactions médicamenteuses:** patient avec une poly-médication. Risque d'une potentialisation de l'effet thérapeutique, risque d'antagonisme, ou effet paradoxal.
- 3. Les effets indésirables liés au médicament lui-même: (EIM)**

Les Effets Indésirables des médicaments

Effet indésirable des médicaments (EIM): est défini par l'OMS comme:

Toute réaction nuisible et non souhaitée, dont l'origine peut être imputée à la prise d'un médicament, administré à l'être humain à des posologies habituelles dans un but thérapeutique.

les EIM sont classés: en réaction de type A: Augmentée.
et de type B: Bizarre.

Les Effets Indésirables des médicaments

- **EIM type A:**

80 à 90 % des EIM, prévisibles et réversibles après réduction ou arrêt du médicament. Ex: hypoglycémie après insuline

- **EIM type B:**


10 à 20 % des EIM, pas d'explication pharmacologique, et on ne peut pas les prévenir lors de la 1^{ère} exposition.. Ex: choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson, LYELL

Syndrome de LYELL



Les Effets Indésirables des médicaments

EIM sont dit graves : dans les cas suivants

- Un décès après médication;
- Le pronostic vital mis en jeu; 
- Apparition de séquelles graves ou de malformations congénitales.

EIM peuvent être immédiats ou différés.


LES MECANISMES RESPONSABLES D'UN ACCIDENTS MEDICAMENTEUX

Un accident médicamenteux peut être généré par l'un des 3 mécanismes suivants :

- Une toxicité médicamenteuse par accumulation du produit quand il dépasse les capacité d'élimination.
- Les Thésaurismoses: c'est une accumulation de certains médicaments dans des tissus ou organes spécifiques.
- Un accident allergique: anaphylaxie


LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT

1/ Période anténatale ou pendant la grossesse:

- Pratiquement tous les médicaments traversent la paroi placentaire sauf ceux à haut poids moléculaire.
- 
- 1 à 5% des malformations congénitales sont secondaires à la prise de médicaments pendant la grossesse.
 - La classification FDA (Food and Drug Administration) a développé 5 catégories de médicaments pour assurer une sécurité dans l'utilisation des médicaments durant la grossesse (*Annexe 1*)

LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT

**a/ Organogénèse ou embryogénèse: 1^{ère} à la 8^{ème}
semaine de grossesse; effets tératogène +++**

| | |
|------------------------------------|---|
| Médicaments |  Effets secondaires |
| Androgènes/progestatifs | Signes de virilisation |
| Chimiothérapie | Malformation os et cerveau |
| Valproate de sodium, Hydantoïne | Spina bifida |
| Aminosides | Surdité |
| Tabac | Retard de croissance intra utérin |

LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT

b/ Phase fœtale : 8^{ème} semaine à la naissance; maturation d'organe;



| | |
|----------------------------|--|
| Antithyroïdien De Synthèse | hyper ou hypothyroïdie |
| Alcool | Retard de croissance intra-uterin Microcéphalie |

LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT

2/ Période néonatale:

- **Syndrome du nouveau né endormi:** dépression des centres respiratoires secondaire aux anesthésiques.
- **Rétinopathie et broncho-dysplasies pulmonaires :** cytotoxicité secondaire à l'oxygène pur.
- **Syndrome de sevrage:** se voit chez Nné dont la mère a consommé des analgésiques
- **Ictère néonatal:** Compétition au niveau de la liaison albumine-bilirubine: (furosémide , Oxacilline , diazépam , digoxine)

LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT

3/ Pendant l'allaitement:

- Tout les médicaments prescrits à la mère passent dans le lait maternel dans la majorité des cas .
- Cette excrétion n'excède pas 01% de la dose maternelle.



Médicaments contre indiqués pendant l'allaitement:

| |
|--|
| Chloramphénicol, sulfamides. |
| Antidiabétiques oraux, antithyroïdiens de synthèses, iode. |
| Amiodarone, anticoagulants oraux, diazoxide, |
| Colchicine, indométacine. |

LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT

- **Le rapport L/P** est le rapport de concentration du médicament dans le lait et dans le plasma maternel. Il est défini pour chaque médicament.
- On peut déduire la quantité de médicament ingérée, si l'on connaît le volume de lait bu par l'enfant.
- Exemple: une maman reçoit du Phénobarbital.
- Le L/P du phénobarbital est connu: 0,4.
si la barbitémie dosée chez la maman est = 40 mg/l
Le L = 40×0.4 soit 16 mg/l
si l'enfant boit 500cc de lait, il reçoit 8 mg/j de Phénobarbital.

LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT

4/ Nourrisson-grand enfant:

- **Paracétamol** : toxicité hépatique.
- **Amoxicilline-acide clavulanique** : colite pseudomembraneuse
- **Acide acétylsalicylique**: syndrome de Reye, hémorragie digestive...
- **Anti-inflammatoire non stéroïdien** : les surinfections, gastrite...
- **Bactrim** : aplasie médullaire.
- **Aminoside** : surdité , toxicité rénale.
- **Valium** : dépression des centres respiratoires.
- **Corticoïde** ...

LE RISQUE MEDICAMENTEUX AUX DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT


Corticoïde:

- Cardio-vasculaires: HTA
- Osseuses: ostéoporose et ostéopénie cortisoniques
- Rebond: réapparition des symptômes à l'arrêt du TRT
- Troubles hydro électrolytiques: rétention hydro-sodée
- Infectieuses: immunodépression
- Cutanées: atrophie cutanée, hirsutisme, retard de cicatrisation
- Ophtalmo: glaucome, cataracte
- Insomnie et troubles neuropsychiatriques
- Diabète: cortico-induit
- Estomac: ulcère gastroduodéal.

REGLES DE PRESCRIPTION D'UNE ORDONNANCE

1. L'ordonnance médicale est un document écrit remis aux parents de l'enfant malade au terme d'une consultation.
2. Sa rédaction ou la prescription d'un traitement ***engage directement la responsabilité du médecin.***
3. L'écriture doit être ***lisible, complète et sans abréviation.***
4. ***Le nom, le prénom du patient et son âge*** doivent être inscrits.
5. L'ordonnance doit obligatoirement ***être signée et datée.***

REGLES DE PRESCRIPTION D'UNE ORDONNANCE

6. Mentionné le *nombre de prises, la dose et la durée du traitement*.
7. Adapter la *posologie en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant*.
8. Le *renouvellement* de l'ordonnance se fait pour la durée de *1 à 3 mois*.
9. La prescription doit être bien *comprise par les parents*.
10. La voie orale sera employée le plus possible, la voie intra-rectale trop irrégulière et la voie intramusculaire est dangereuse.

REGLES DE PRESCRIPTION D'UNE ORDONNANCE

Le calcul de la dose: en mg/kg, mg/m², ou parfois selon l'âge de l'enfant.

- Dose maximale est $<$ ou $=$ dose adulte
- Si le poids est > 50 kg : la dose est égale à celle de l'adulte

Exemples:


- Paracétamol : 15mg/kg/prise, 4 prises au maximum soit 60 mg/kg/j.
- Amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/j.
- Diazépam : 0,5 mg/kg/prise.
- Corticoïdes : 1 à 2 mg/kg/jour.

REGLES DE PRESCRIPTION D'UNE ORDONNANCE

Le médicament peut être prescrit sous 03 formes :

- Sous sa dénomination commune internationale. (DCI)
- Sous son nom de marque ou spécialité pharmaceutique .
- Préparation magistrale (exemple : comprimé transformé en sirop selon une dose précise)

ATTITUDE DU PEDIATRE DEVANT UN ACCIDENT THERAPEUTIQUE.

- Une fiche de pharmacovigilance pédiatrique devrait comporter un minimum d'information :
 - * Une identification de l'enfant,
 - * Le motif de prise de traitement, 
 - Les noms de tous les traitements pris avant ou au moment de l'accident
 - * La posologie, la voie, le rythme d'administration de ces médicaments
 - * La chronologie précise de survenue de l'effet indésirable constaté et description clinique (et biologique).
 - * L'évolution des manifestations.

ATTITUDE DU PEDIATRE DEVANT UN ACCIDENT THERAPEUTIQUE.

- Dosage du médicament dans le sang et les urines: déterminent l'imputabilité du tableau clinique au médicament suspecté.
- La conduite thérapeutique dépend du médicament incriminé et des délais séparant l'absorption du moment de l'examen:
 - Possibilité de lavage gastrique,
 - D'administration d'antidote ou
 - D'épuration extra rénale.

CONCLUSION

- L'enfant est un être en plein croissance.
- La physiologie de son métabolisme lui confèrent des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques propres à lui.
- La prescription médicamenteuse chez l'enfant doit être soigneusement délivrée en respectant les indications, contre-indications, posologie ainsi que les modes d'administration.
- La connaissance maîtrisée des effets indésirables est indispensable.

Annexe 1 : Classification de la food and drug administration

- **Classe A** : pas de risque pour la grossesse, ex : le charbon
- **Classe B** : risque peu vraisemblable, mais principe de prudence, ex : paracétamol, pénicilline, insuline, dompéridone ;
- **Classe C** : risque potentiel, évaluer avec précision le rapport bénéfice / risque, ex : digoxine, acyclovir, adrénaline, halopéridol, méthadone ;
- **Classe D** : risque existe, les bénéfices peuvent être acceptables dans les situations bien sélectionnées (risque vital, pas d'alternative plus sûre), ex : diazépam, antithyroïdiens, phénytoïne, iodures
- **Classe X** : risque existe, les prescriptions sont rigoureusement interdites. Ex : amphétamines, cocaïne, anticoagulants coumariniques ;

RÉFÉRENCES :

- I. Mazouni M, Bensenouci A. Le risques médicamenteux en pédiatrie, Éléments de pédiatrie, Tome 2, page 279. OPU 2010.
- II. E. Moutel, S. Le Poole, S. Mouly, H. Pejoan, B. Cassar, E. Viriot SFRP. évaluation du risque médicamenteux en Pédiatrie. Recherche expérimentale et clinique :541.
- III. Carole MERCIER IFSI PAU. médicaments en pédiatrie . 14 octobre 2010
- IV. Françoise Brion, Sonia Prot-Labarthe, Olivier Bourdon, Sandrine Masseron, Lyna Awaïda, Jean-Eudes Fontan. Accidents médicamenteux en pédiatrie.
- V. G. OLIVE – F. BAVOUX . Attitude du pédiatre devant un accident thérapeutique. Archives de Pédiatrie.
- VI. C.BODIOU ET Coll. Médicament et Allaitement, EMC Pédiatrie.
- VII. Caroline Fonzo-christe. Pharmacologie pédiatrique: de la naissance à l'adolescence. séminaire CAP Morges, 31 mars 2011.