

La prescription en pédiatrie et le risque médicamenteux

Dr: Hadjit Samra

□1/Introduction

→A - définitions

■ les médicaments:

Les médicaments sont des substances ou des compositions qui se présentent comme ayant des propriétés curatives, préventives, des produits à usage diététique ou un intérêt diagnostique tel que les produits de contraste.

■ Le risque thérapeutique:

la probabilité d'induire un état pathologique suite à l'administration de médicament.

Les tranches d'âge en pédiatrie:

- **Prématuré** = âge < 37 semaines de gestation

> 22 sem. d'aménorrhée.

- **Nouveau-né** = NN = de 0 à 28 jours.

- **Nourrisson** = de 28 jours à 2 ans

- **Enfant** = de 2 ans à 16 ans voir 18 ans.

- **RCP** = Résumé des Caractéristiques du Produit

⇔ données officielles Vidal = ouvrage non exhaustif

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

→B-Intérêt de la question:

- Prévenir l'administration de drogues inefficaces voir dangereuses.
- connaître l'indication, les effets principaux et secondaires des médicaments (absorption, métabolisme et excrétion) qui sont très différentes d'où la nécessité d'adapter la posologie en fonction de poids et l'âge.

Surface corporelle SC = $4P(\text{kg}) + 7 / (P(\text{kg}) + 90)$

- Prescrire correctement les médicaments avec vigilance notamment l'administration des médicaments non développés pour l'enfant «AMM» par extrapolation de l'adulte.

□2/Pharmacologie pédiatrique

→A- Pharmacogénétique:

- Modification d'action d'un médicament suite à un trouble génétique.
- Anomalie du métabolisme d'un médicament d'origine génétique.

→B- Pharmacocinétique:

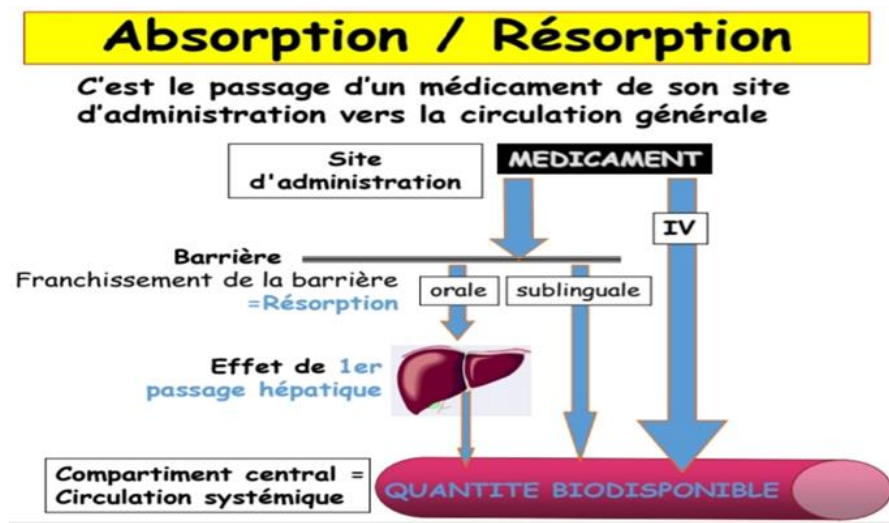
- Etude du devenir d'un médicament dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination finale, elle est dépendante de : la posologie de médicament, sa forme galénique et son voie d'administration.

- 4 étape dans la pharmacocinétique d'un médicament : ADEM

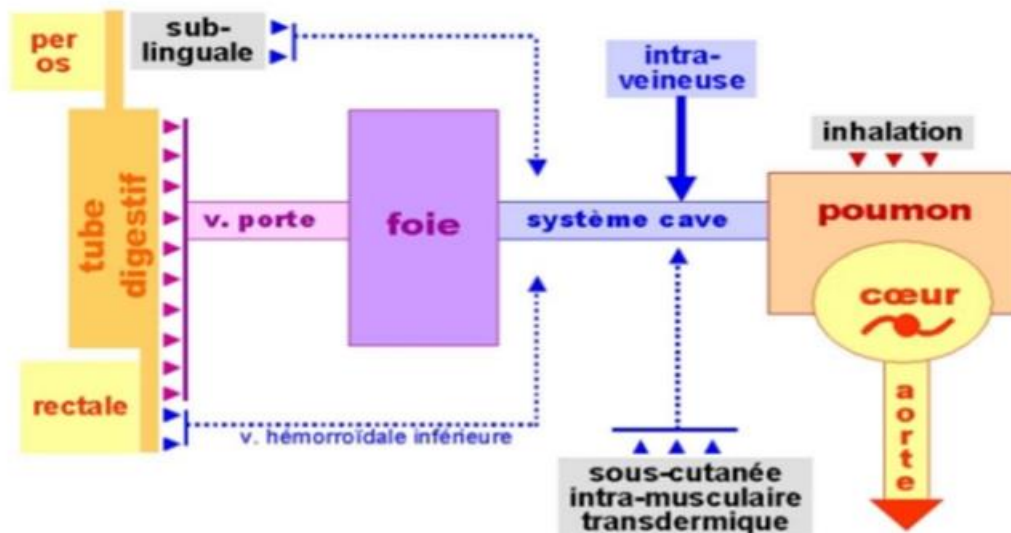
Devenir du médicament dans l'organisme

« ADEM »

♦1-Absorption



1-1LES DIFFERENTE VOIES D'ADMINISTRATION:



Voie orale ou *per os*: Largement utilisée en pédiatrie

- Impose au médicament un passage au travers de la barrière digestive puis le passage de la paroi capillaire. Ce passage peut se faire par simple diffusion passive ou par la mise en jeu d'un système de transporteurs

favorisant ou au contraire limitant l'absorption.

- les cellules intestinales (entérocytes) sont pourvues de systèmes enzymatiques ou le médicament peut subir à ce niveau des biotransformations, pouvant détruire ce dernier avant même d'atteindre le compartiment sanguin.
- Une fois la barrière digestive franchie, pour rejoindre la circulation générale le médicament doit passer par le système porte et le foie où il peut subir des biotransformations par les systèmes enzymatiques des hépatocytes (**effet de 1^{ier} passage**).
- La particularité de l'enfant:
 - la vitesse d'absorption intestinale est diminuée chez le NN
 - Le pH gastrique est neutre à la naissance, et baisse lentement, jusqu'à égaler celui de l'adulte vers 3 ans
 - Le temps de vidange gastrique devient égal à celui de l'adulte vers l'âge de 6 mois
- **Gélules** : capsules dures à ouvrir chez l'enfant < de 6 ans sauf si forme LP (exception : microgranules LP)
- **Comprimés** : nus, enrobés, sécables => broyable !
- **Solution buvable**: gouttes, sirop, suspension buvable : à agiter !
- **Poudre**
 - Ne pas confondre les pipettes ou cuillères doseuses spécifiques de chaque produit.
 - Si aqueux : 20 gouttes codex / ml.
 - Cuillère à café 5 ml, à dessert 10 ml, à soupe 15 ml .
 - Administrer *per os* une solution injectable.

Avantages : solution prête à l'emploi, stérile, stable, exp: ranitidine, furosémide

Problèmes : la solution est parfois inadaptée à la voie orale, source d'intolérance :

- pH trop élevé ou trop faible, osmolarité trop grande
 - excipients indésirables, mauvais goût
 - concentration en principe actif trop élevé ou trop faible
- exp du Mopral injectable, détruit dans l'estomac

Voie intra-veineuse:

Représente la voie d'administration de référence pour l'absorption où le médicament atteint directement la circulation générale.

L'absorption est complète et rapide.

- Voies veineuses centrales :
 - Cathéter ombilical veineux : spécifique au NN de moins de 10 jours (prématuré ou non) : utile en cas d'urgence
 - Cathéter épicutanéocave : au niveau du bras : très utilisé chez le NN et le prématuré.
 - Cathéter fémoral, jugulaire.
- Voies veineuses périphériques: Abord veineux
- Voies artérielles :
 - Cathéter ombilical artériel : spécifique au NN de moins de 3 jours : seulement pour les prélèvements et la mesure de la pression artérielle

Voies sous-cutanée et intra-musculaire:

- - Le médicament atteint la circulation générale sans passage obligatoire par le système porte et le foie. L'absorption +/- complète et +/- rapide en fonction des propriétés physico-chimiques des médicaments.
- - Utilisée si la voie IV est impossible. Elle est douloureuse et contre-indiquée si anesthésique local associé (rare en pratique).
- - A éviter dans la mesure du possible surtout chez les NN, NRS et jeunes enfants ou il y a une pauvreté de la masse musculaire.
- - Possibilité de nécrose avec des produits fortement ionisés.
- **Voie rectale:** Suppositoires, solutions
- - Elle a les mêmes caractéristiques que la voie orale mais elle permet d'éviter le premier passage hépatique dans la mesure où les veines hémorroïdales inférieures et moyennes ne rejoignent pas le système porte.
- - Très utilisée mais aléatoire, parfois c'est une voie élective de certains médicaments tel que: les anticonvulsivants (Valium) ou en cas de vomissement.

Voies sub-linguale (comprimé) et nasale (solution):

Ces 2 voies permettent également une absorption très rapide et sans effet de premier passage hépatique, les médicaments atteignent directement la circulation générale.

Administrations locales:

- les yeux, : collyres, pommades - auriculaire: solution, poudre.

- le nez: les pulvérisateurs, interdire les vasoconstricteurs (risque d'HTA), éviter les solutions huileuses (risque de pneumopathie interstitielle)

- voie per cutanée: crème, émulsion, pommade, gel, solution

passage très augmentée chez le NN car:

-L'épiderme est très fin, voire inexistant chez le prématuré

- Hydratation importante de la couche cornée

-la surface cutanée est plus grande

-les couches +/- occlusives augmentent le passage systémique Ex :
hexachlorophène : antiseptique dans le bain des NN = encéphalopathie, iode en topique = risque d'hypothyroïdie

Ces voies sont surtout utilisées lorsqu'on veut obtenir un effet rapide et/ou éviter un effet systémique (passage dans la circulation générale). Toute fois un passage systémique du médicament est toujours possible.

▪

1.2- PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'ABSORPTION

■ Le médicament doit d'abord être mis en solution afin de franchir les membranes, particulièrement pour les médicaments administrés par voie orale. Pour cette raison, on distingue classiquement, dans les mécanismes d'absorption, les deux étapes suivantes :

- Une étape de libération ou dissolution
- Une étape de résorption

Ces deux étapes sont importantes l'une que l'autre dans la mesure où elles vont pouvoir être un facteur limitant de la vitesse et de la quantité de médicament qui atteindra la circulation systémique après administration.

♦2- distribution

On résume sous le terme « distribution » le transport du médicament au niveau sanguin (**phase plasmatique**) puis sa diffusion dans les tissus (**phase tissulaire**).

Le pourcentage d'eau totale est plus élevé :

85% chez le prématuré, 75% chez le NN, 60% > 1 an

Le pourcentage de graisse corporelle varie avec l'âge :

1% chez le prématuré, 15% chez le NN, 25% à 1 an, 10% à 4 ans, 18% vers 10 ans (exception : enfant de mère diabétique)

L'albuminémie est faible: les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques entraînent des ictères.

le volume de distribution de la majorité des médicaments hydrosolubles est augmenté, diminué pour les médicaments liposolubles.

◆3-Métabolisme« biotransformation »

- Le terme "biotransformation" désigne les diverses modifications chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites.
- Les biotransformations sont principalement effectuées par réactions enzymatiques essentiellement hépatiques et intestinales, il existe aussi un métabolisme pulmonaire, rénal ou plasmatique.
- La principale fonction des biotransformations est de rendre hydrosolubles des molécules lipophiles afin d'en favoriser l'élimination de l'organisme.
- **Chez le NN:** voies de métabolisation sont immatures (déficience en enzymes, défaut de glucuroconjugaison):
 - Métabolisation imprévisible
 - Augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques des médicaments

◆4- Elimination:

- Elimination par excrétion et/ou métabolisation sous forme inchangée et/ou métabolites le plus souvent inactifs.
- Les principales voies d'élimination des médicaments sont :

•**excrétion urinaire:**+++avec mécanismes de filtration glomérulaire,de réabsorption et sécrétions tubulaires.

•**excrétion biliaire:** élimination par la bile dans le duodénum où une nouvelle résorption est possible (cycle entérohépatique).

le rein est immature à la naissance et surtout chez le prématuré sa normalisation vers 2-3 ans.

le NN n'est pas capable d'éliminer rapidement certains médicaments
risque d'accumulation de certains produits

Besoin en eau journalier 240 ml/kg à la naissance soit 7 x plus grand que l'adulte.

□3/Le risque médicamenteux aux différentes étapes du développement

→A-Période intra-utérine « la grossesse » :

- **Effets bénéfiques** pour le NN de médicaments

donnés à la femme enceinte:

- Folates pour prévenir la spina bifida.
- Corticoïdes en cas de menace d'accouchement prématuré, pour augmenter la maturation pulmonaire du NN et le risque de MMH.
- Anti-arythmiques dans certains troubles cardiaque du foetus .

- Aspirine faible dose en cas d'antécédent de prééclampsie.
- Antirétroviraux en prévention de la transmission maternofoetale du VIH.
- Antiinfectieux pour prévenir la toxoplasmose.
- **Effets négatifs** pour le NN de médicaments donnés à la femme enceinte : le placenta est une barrière très inefficace contre les médicaments (sauf grosses molécules comme l'héparine ou l'insuline)

- **Risque tératogène:** l'organogenèse: < 4 mois(embryon)

le risque maximale de malformations a cette periode:

-**Thalidomide** : les agenesie

- **Les anticancéreux** (Methotrexate, radiothérapie): malformations osseuses , anencéphale.

-**Dihydan:** fente palatine, malformation osseuse.

-**Antihistaminiques:** bec de lièvre

-**Contraceptifs oraux:** malformation de squelette, anus, cœur, trachée, œsophage, rein.

-**Antibiotiques** (cotrimoxazole, cyclines): surdité, malformation.

-**Antituberculeux** (isoniazide): dysfonctionnement cérébral.

- **Alcoolisme:** RCIU, microphthalmie, CIV, troubles du DPM,

- **Tabagisme:** RCIU surtout.

- **Acitrétine (SORIATANE):** squelette

- **Valproate (DEPAKINE) carbamazépine(TEGRETOL)** spina bifida, dysmorphie...

- **Anticoagulants oraux** :os du nez, phalanges, calcifications osseuses, microcéphalie,  il.

- **Antidépresseurs: Lithium** (TERALITHE, NEUROLITHIUM): cardiopathies cong niales.

Risque foetal: passage placentaire peut être nocif

- **Valproate:** troubles coagulation.

- **Neuroleptiques:**dystonie, imprégnation atropinique.

- **Antidépresseurs:** hyperexcitabilité, détresse respiratoire.

Lithium: cyanose, hypotonie, hypothyroïdie.

- **AINS et aspirine** (inhibiteurs prostaglandines): mort in utero, constriction canal artériel, insuffisance cardiaque et pulmonaire, oligoamnios, insuffisance rénale, risque hémorragique

- **IEC** : oligoamnios, insuffisance rénale

- **Inducteurs enzymatiques** (rifampicine, antiépileptiques): syndrome hémorragique par déficit en vitK, hypotonie anomalie phosphocalcique par déficit en vit D.
- **Anesthésique local** (pour épisiotomie): apnée.
- **Bétabloquants:** hypoglycémie, bradycardie, insuffisance cardiaque.
- **Benzodiazépines:** détresse respiratoire, hypotonie, troubles succion, syndrome de sevrage, apnées

Risque périnatal:

- **Anesthésiques:** dépression, bradycardie.
- **Atropine:** tachycardie.
- **barbituriques:** dépression respiratoire bénigne sauf **si** forte dose.

→ B- Après la naissance:

- La période néonatale:

- Certains médicaments sont susceptibles de modifier la liaison de l'albumine : la digoxine, le furosémide, l'hydrocortisone, l'oxaciline, les sulfamides, la caféine...).
- **L'immaturité hépatique:** liée à la déficience de l'équipement enzymatique ainsi le glucoro-conjugaison
- Exp: Chloramphénicol « grey syndrome du NN »: teint gris, ballonnement abdominal, hypothermie et collapsus.
- **L'excrétion:** elle est en grande partie rénale, d'où l'intérêt d'espacer les intervalles entre l'administration des doses.

- Médicaments et allaitement:

Problématique : peut-on autoriser une femme à allaiter son enfant si elle prend ou va prendre tel médicament, et inversement ?

- ⇒ bénéfique / risque pour la femme ?
- ⇒ Bénéfice / risque pour le NN ?

A- Quelques règles simples...

1. Réduire le nombre de médicaments :

- Proscrire les médicaments non indispensables ou n'apportant pas de bénéfice.

2.Tenir compte d'une éventuelle susceptibilité du nouveau-né au médicament:

- Prématurité, Déficit en vitamines (K...), anomalies génétiques (déficit en G6PD...).
- Interaction avec des médicaments pris par le nourrisson lui-même

3.Choisir l'alternative la moins risquée: si le choix entre plusieurs médicaments ou voies est possible:

- Médicaments passant moins dans le lait
- Médicament de demi-vie courte ou ne s'accumulant pas
- Voies d'administration pour lesquelles le passage systémique est généralement moindre : locale ou inhalée...
- **Attention !!!** aux produits à usage local sur le sein qui sont ingérés en priorité par le nouveau-né : proscrire les désinfectants iodés.
- si le médicament a une prise unique quotidienne, prendre Le après la tétée du soir et éviter la tétée de la nuit.

4. renforcer la surveillance du bébé par sa mère:

- Apparition des effets indésirables : ictère, diarrhée, refus d'alimentation, somnolence, hypotonie
- Mettre en garde la femme qui allaite contre l'automédication, les existants (café, tabac) et l'alcool.

Réponse : il faut estimer le risque :

- Le médicament est connu pour ne pas être dangereux (paracétamol)
=> **Utilisable sans problème**
- Le médicament est utilisé par ailleurs chez le NN per os sans toxicité trop importante (antibiotiques)
=> **Utilisable avec surveillance du NN**

Le médicament est-il métabolisable par le NN ou va-t-il s'accumuler ?
Est-il toxique pour le NN ?

=> Utilisable avec surveillance ou non utilisable

Le médicament est-il connu en néonatalogie, contre-indiqué chez l'enfant, connu pour s'accumuler dans le lait ou chez le NN ? A-t-il été responsable d'accident par le passé ?

L'enfant présente-t-il une pathologie (prématurité, déficit en G6PD, ictère...) ? => **éviter l'allaitement**

En cas de doute: si le traitement est court, suspendre l'allaitement et le reprendre après élimination du médicament par la femme.

B- Les contre-indications:

- L'allaitement maternel sera interrompu pendant la durée d'élimination (en général 2 jours), tout en prélevant le lait à l'aide d'une tire lait pour maintenir les mécanismes de sa production.
- On peut envisager de réaliser une « réserve » de lait maternel dans les jours précédant l'examen.

-Se méfier des listes : chaque cas est individuel, mise à jour ?

-Ou trouver l'information ?

- Vidal, fabricant du M
- ouvrages spécialisés (peu existent en français)
- centres de pharmacovigilance
- Internet : medline, IMAGE...

-Les médicaments contre-indiqués pendant l'allaitement:

.Médicament du SNC:

- bromures
- Lithium
- Méprobamate
- Morphiniques

.Médicament anti-infectieux:

- chloramphénicol
- Novobiocine
- streptomycine
- Tétracyclines, sulfamides

.Médic en rhumatologie:

- Colchicines et dérivés
- Indométhacine
- phenylbutazone

.Médicament en cardiologie:

- Amiodarone
- Anticoagulants oraux
- diazoxide, Béta-bloquants

.Toxicomanie

- alcool
- Cocaïne
- Tabac
- Héroïne
- Phencyclidine

.Hormones et métabolisme

- Antidiabétiques oraux
- Antithyroïdiens de synthèse
- Cyproterone
- Élément radioactif, Iode
- Laxatifs type phémoltalène

.Divers:

- Anticancéreux
- Atropine
- Dérivés de l'ergot de seigle

- Médicament chez le nourrisson, grand enfant:

-Certains médicaments ne doivent pas être utilisés chez:

Nourrisson: problème de myélinisation

Grand enfant: problème de croissance osseuse

- Certains médicaments doivent être adaptés en fonction du poids, taille.

-**Les accidents thérapeutiques:** les plus fréquemment observés:

.les antibiotiques:

- Réaction allergique, rash
- Choc anaphylactique
- Résistance

.Phénobarbital:

- Rachitisme
- Troubles caractériels

. Diazépam:

- Dépression respiratoire
- Ataxie, ébriété

.Paracétamol:

- Toxicité hépato-cellulaire si surdosage

. Acide acétyl salicylique:

- Hémorragie surtout digestive
- foie (Sd de reye), allergie
- Néphropathie interstitielle
- Intoxication aigue

. Les corticoïdes:

- Ralentissement ou arrêt de la croissance
- syndrome cushingoïde
- Accidents métaboliques: HTA, diabète
- Infections
- Accidents digestives (ulcère)
- Oculaires: cataracte, glaucome
- Insuffisance surrénalienne aigue

. Théophylline:

- Interaction avec les macrolides qui potentialisent son effet (risque d'intoxication)
- interaction avec la cimétidine

□4/ Le risque médicamenteux au cours de certains états pathologiques

- . **Le déficit en G6PD:** Ce déficit en une enzyme érythrocytaire entraîne sous l'action de certains facteurs, une hémolyse intra-vasculaire.

Les principaux médicaments en cause sont:

- Les antipaludéens de synthèse
- Les sulfamides
- La nitro-furatoine
- Le chloramphénicol
- Les sulfones

. La myasthénie: Certains agents anti-microbiens sont contre indiqués chez les enfants myasthéniques car ils bloquent la transmission neuro-musculaire.

- La streptomycine
- la kanamycine
- la colimycine
- La néomycine
- les polymixines

□5/ Tableaux cliniques de quelques intoxications aiguës

. Intoxication à l'acide acétylsalicylique:

Au-delà de 200mg/Kg/j on observera un tableau clinique fait de:

- Troubles neurologiques à type : somnolence, vertiges, vomissement, et agitation.
- Troubles de la conscience allant jusqu'au coma avec convulsion et hyperthermie.
- Atteinte hépatique à type : insuffisance hépato-cellulaire
- Atteinte digestive à type de gastrite hémorragique
- Troubles respiratoires à type: hyperpnée (acidose métabolique)

. Intoxication barbiturique:

- La prescription de phénobarbital compte habituellement une prise unique quotidienne car la demi-vie du médicament est longue.
- La dose initiale est de 20mg/Kg relayée par une dose de 5mg/Kg/j.
- Le tableau d'intoxication comporte:
 - un état pseudo-ébrio
 - un stade de coma plus ou moins profond avec encombrement respiratoire et dépression des centres respiratoires.

□6/ Les règles d'utilisation des médicaments:

LA préparation du médicament avant administration :

- Puéricultrice, infirmière, sage-femme, parents.
- Pharmacie.

- Chez le nouveau-né:

- La voie d'administration: IV avec respect de la dilution.
- La posologie: en fonction du poids.
- Choix du médicament:

.Les antibiotiques: Bétalactamine+aminoside utilisée dans l'infection néonatale.

.Les diurétiques: Eviter le furosémide chez le nouveau-né ictériques

. Les tonicardiaques:

La digoxine est très rapidement absorbée et elle est éliminée très lentement par le rein immature du nouveau-né. Son utilisation doit être très prudente et contrôlée par des dosages de digoximémie répétés.

. Les anticonvulsivants:

Le phénobarbital 20mg/Kg ce qui permet d'attendre la dose thérapeutique(15 à30mg/l)en 5 minute.

Le relai du traitement de charge est de 3-5mg/kg/jour

- Chez le nourrisson et l'enfant:

- Le choix de la posologie:

- selon le poids
- surface corporelle

- La voie d'administration:

- Orale ou rectale, la voie intramusculaire est douloureuse.
- IV en cas d'urgence

□7/Règles de prescription d'une ordonnance

- Document écrit remis aux parents de l'enfant malade au terme d'une consultation.
- Engage la responsabilité médico-légale du médecin.
- **La formulation de la prescription:**
 - lisible et sans abréviation
 - datée et signée(la qualité, le nom du prescripteur)
 - le nom et prénom du patient et son âge(date de naissance)
 - si nécessaire, son poids ou sa surface corporelle
 - la dénomination commune du médicament, son dosage et sa forme pharmaceutique
 - pour chaque médicament sera mentionné le nombre de prises, la dose, par prise et la durée du traitement

- Comprise par les parents (nombre de prise, posologie, durée du traitement, effets secondaire)

- La prescription informatisée :

Les avantages de l'informatisation de la prescription sont :

- une prescription en temps réel
- une intégration de la prescription au dossier informatique du patient permettant une meilleure traçabilité des informations
- le partage d'informations relatives à la prescription et la sécurisation de leur transmission entre les prescripteurs, les pharmaciens et les infirmières .
- l'aide à la prescription grâce à l'accès possible depuis tout poste connecté sur le réseau

- Risques d'erreurs médicamenteuses:

- Illisibilité de la prescription : risque de confusion: Exp : mg / ml, g / dg /cg /mg, $\gamma = \underline{\text{mcg}} = \mu\text{g}$ ou mg ?
- Mauvaise présentation des médicaments
- Manque d'information, étiquetage insuffisant (ex : morphine 1% = 1g/100g = 1g/100ml = 1cg/1ml = 10mg/ml)

8/CONCLUSION

- L'enfant, en particulier le NN et le prématuré, présente des particularités importantes à connaître
- Aucun médicament n'est anodin
- Les médicaments commercialisés ne sont pas souvent utilisables dans le cadre de l'AMM, ou adaptés à l'administration
solliciter la pharmacie

- Importance de :

- Couple mère / enfant avant et après la naissance
- Vigilance +++

Collaboration pédiatre / soignante / pharmacien