

## RISQUE MEDICAMENTEUX CHEZ L'ENFANT

### INTRODUCTION:

- Enfant n'est pas un adulte en miniature → spécificités pharmacologiques ayant des conséquences sur la posologie.
- Les progrès de la **pharmacocinétique** ont permis une meilleure connaissance de l'utilisation des médicaments chez l'enfant dont le risque peut être double: **inefficacité et toxicité.**
- Leurs effets reposent sur les particularités physiologiques différentes selon les tranches d'âge.

### RAPPELS - DEFINITIONS

- **Prématuré** = < 37 sem 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.

### AMM : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- nombreux médicaments peu ou pas étudiés chez l'enfant.
- Prescription (sans «AMM» pédiatrique) : 7 à 90% selon les études.

### PHARMACOLOGIE PEDIATRIQUE :

#### A/ pharmacocinétique :

Devenir du médicament après son administration dans l'organisme.

- phases: ADME

Absorption

Distribution

Métabolisation

Excrétion

### ➤ Absorption du médicament :

#### - Voie orale :

Absorption par diffusion passive.

Plus efficace dans le duodénum.

Cette voie est influencée par :

- Immaturité de la muqueuse intestinale.
- Développement incomplet de la fonction hépatique.
- Irrégularité du péristaltisme intestinal
- Prolongation du temps de l'évacuation gastrique absorption gastro-intestinale faible.

#### - Voie intramusculaire : Absorption IM chez le nouveau né est lente et erratique en raison de :

- Faible débit sanguin musculaire.
- Importance du pourcentage d'eau dans la masse musculaire.

#### - La voie rectale :

- Chez le Nouveau né l'absorption rectale est très efficace.
- Inconvénients : contractions pulsatiles à haute amplitude qui entraîne souvent l'expulsion des suppositoires.

#### - La voie percutanée : Absorption chez le Nouveau né est accrue due à :

- L'épaisseur réduite de la couche cornée.
- Taux élevé d'hydratation.

#### - La voie pulmonaire par inhalation : Chez le Nouveau né risque accru de passage systémique +++.

#### - La voie intraveineuse : Pose un problème d'ordre technique (NRS , Nouveau Né) .

- Chez le nourrisson et l'enfant l'absorption orale et intramusculaire sont plus rapide que chez le Nouveau né.
- La pénétration rapide du médicament dans la circulation générale fait courir un risque d'effets indésirables.
- L'absorption percutanée diminue avec, l'âge.

### ➤ Distribution :



**a/ Volume de distribution** : l'administration prolongée du médicament entraîne une accumulation dans le tissu profond (squelette, muscle, Ts adipeux).

**b/Liaison aux protéines** : Chez le Nouveau né : diminution de la fraction liée aux protéines plasmatiques due à :

- Faible Concentration en albumine plasmatique.
- Forte concentration en bilirubine non conjuguée et acide gras insaturée libre.
- PH sanguin acide + hypoxémie sévère.
- Présence de certaines substances maternelles qui entre en compétition avec les médicaments.

Chez le nourrisson : la liaison aux protéines plasmatiques est plus importante.

Chez l'enfant la liaison aux protéines plasmatiques est identique à celle de l'adulte vers l'âge de 10 à 13 ans.

Augmentation de la fraction libre du médicament donc plus d'effets pharmacodynamiques.

**c/Barrière hémato encéphalique** : Plus perméable chez le Nouveau né donc passage plus important des médicaments.

#### ➤ Biotransformation

- Hépatique : réduite du faite de l'immatunité enzymatique hépatique surtout chez le nouveau né.

#### ➤ Excrétion des médicaments :

- **Excrétion rénale** (glomérulaire, tubulaire) : Ces deux fonctions sont réduites et en déséquilibre.

La maturation complète de la fonction rénale est vers l'âge de 06 et 08 mois.

#### B/ Particularités intervenant dans la réponse médicamenteuse :

- Facteurs exogènes :
  - alimentation
  - interactions médicamenteuses.
- Facteurs endogènes :
  - Génétique.
  - Physiologiques.
  - Pathologiques.

#### C/ Effets des médicaments :

## 1/ Période anténatale :

a/ **Organogénèse** : effets tératogène +++

- **Principaux médicaments** :

- **Androgènes et progestatifs** : virilisation du fœtus femelle (2<sup>ème</sup> mois)
- **Corticostéroïdes** : fissure palatine ( 15 1<sup>er</sup> jours)
- **Quinines** : malformations rénales, surdité ....
- **Valproate de sodium** : spina bifida .

b/ **Phase fœtale** : maturation d'organe ++

- Antithyroïdien de synthèse : hypothyroïdie.
- Alcool : retard mental.
- Tétracyclines : coloration jaune des dents.

## 2/ A la naissance :

- Juste après la naissance : dépression des centres respiratoires secondaire aux anesthésiques (nouveau né endormi)

## 3/Période néonatale :

- Compétition au niveau de la liaison albumine-bilirubine : risque d'ictère nucléaire (furosémide , Oxacilline ,diazépam , digoxine ).
- Forme libre du médicament entraîne : Toxicité rénale , hépatique , neurologique .

## 4/Médicament et allaitement :

- Tout les médicaments prescrits à la mère passent dans le lait maternel dans l'immense majorité des cas .
- Cette excrétion n'excède pas 01% de la dose maternelle.
- Lorsque la prescription de ces médicaments est incontournable (antimitotiques , neuroleptiques, sulfamides , métronidazole , triméthoprime-sulfaméthoxazole .....)

## 5/ Effets indésirables et toxiques chez le nouveau né :

✓ **Le cerveau** :

- Convulsion ( lignocaine, méthylxantines)
- HIC : ( AC nalidixique , tétracyclines)

✓ **Sang** :

- Méthémoglobinémie : (quinolones)



- Hémolyse : vit K1
- ✓ **Oreille :**
- Surdité : ( aminoside , furosémide)
- ✓ **Œil :**
- Fibroplasie r trolentale (forte concentration d'O2)
- ✓ **Rein :**
- Néphrotoxicité : (aminoside)
- ✓ **Dents :**
- Coloration jaune (tétracyclines)
- ✓ **Thyroïde :**
- Hypothyroïdie : application répétées de bétadine.

### 6/Nourrisson-grand enfant :

- **Aminoside :** surdité, toxicité rénale.
- **Corticoïdes :** Hyperglycémie , HTA , gastrite, Retard statural
- **Amoxicilline-acide clavulanique :** colite pseudomembraneuse
- **Acide acétylsalicylique:** syndromc de Reye, hémorragie digcstive , allergie.
- **AINS :** les surinfections.
- **Bactrim :** aplasie médullaire.
- **Valium :** dépression des centres respiratoires.
- **Paracétamol :** toxicité hépatique.
- **Mucos cr tants :** encombrement bronchique
- .....
- .....
- .....

### CALCUL DE DOSE :

- Dose en mg/kg.
- Dose en mg/m2(attention aux erreurs de mesure de hauteur et de longueur)

#### Règles:

- Dose max = dose adulte
- Poids > 50 kg : dose adulte
- Tenir compte des classes d'âge et des paramètres pharmacocinétiques.

#### Exemples :

- Doliprane : 15mg/kg/prise ou 60 mg/kg/j.
- Amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/j.
- Valium : 0,5 mg/kg/prise.
- Méthylprednisolone : 02 mg/kg/prise.

**LA PRESCRIPTION EN PEDIATRIE** : Elle doit tenir compte de :

- Age
- Choix du médicament
- Voie d'administration.
- Ajustement rigoureux des doses.

Le médicament peut être prescrit sous 03 formes :

- sous son nom de marque.
- sous sa dénomination commune internationale.
- Préparation magistrale (exemple : Comprimé transformé en sirop selon une dose précise)

En rédigeant une ordonnance certaines précautions sont à prendre :

- Pas d'abréviation
- Mentionner : âge , poids, dose journalière , nombre de prise , durée de traitement.
- Préférer la voie orale en pratique quotidienne.
- La prescription doit être expliquée par les parents.

**CONCLUSION** : La responsabilité du médecin est engagée par son ordonnance tant par les effets indésirables ou secondaires qui peut survenir que par une erreur rédactionnelle.

**Référence :**

- Élément de pédiatrie tome 02 ( 2008).
- Archives de pédiatrie 13 (2006) 181–185.
- Pédiatrie M.BAGHRICHE.
- Pharmacologie pédiatrique: de la naissance à l'adolescence Dre Caroline Fonzo-christe séminaire CAP Morges, 31 mars 2011