

17 Risque Medicamenteux chez l'enfant

I/ GÉNÉRALITÉS - Introduction:

Risque Med: Sécurité d'emploi des Mdts.
Diversité du domaine.
Certaines préoccupations.

1°/ Toxicologie générale ou spéciale d'organes.

2°/ Tératologie ou Toxicologie de la Reproduction

3°/ Mutagénèse ou Toxicologie génétique et
La Cancérogénèse

4°/ les Règles de la prescription.

L'utilisation des Mdts chez l'enfant doit être très prudente.
L'implication pratique fondamentale est l'adaptation
des posologies en fonction du Pds, de l'âge ou la susceptibilité.

Le Mdt doit prévenir, guérir, et soulager, mais
choquant par ses effets nuisibles à l'humanité.

R = Benefic / Risque = Favorable / à celui de
l'Alcool, le Tabac, les Accidents de la Route.

Le Risque Mdt est mal accepté par la société
à cause de ses Cps immédiates et lointaines.

1°/ LA TOXICOLOGIE = étude des toxiques
(propriétés, mode d'action, identification, lutte
contre leur action nocive).

2°/ LA TÉRATOLOGIE = étude de la Production
pathologique et d'altération de la science
des Anomalies de l'organisation: Toxicologie
de la Reproduction.

3 Segments: Fertilité
Embryotoxicité
étude de la

Perinatalité.

2/

3/ La Mutagénèse : étude des substances capables de produire des modifications transmissibles au patrimoine héréditaire : Toxicologie Génétique

4/ La Cancérogénèse : étude des mécanismes du développement des cancers « oncogénèse ».

II/ Rappel Pharmacologique :

A/ La Pharmacocinetique = étude en fonction du temps du devenir du Médicament dans l'organisme (Absorption - Résorption, Métabolisme, distribution et excrétion).

B/ La Pharmacodynamie = étude en fonction du temps de la nature, de l'intensité et la durée d'action du Médicament (effet du Médicament).

C/ La Bio-disponibilité = elle est liée avec l'âge et représente la quantité du Médicament provenant ou arrivant au site d'action, c'est le principe actif qui atteint la circulation générale et vitresse avec laquelle le principe actif y parviendrait.

A/ LA PHARMACOCINÉTIQUE Pédiatrique

1°/ Absorption - Résorption =

a) L'absorption G.I = est 1 diffusion osmotique passive du Médicament Maximal et efficace dans la partie supérieure de l'intestin (Duodénum).

Elle est influencée par divers facteurs = selon l'âge

- maturation de la muqueuse.
- Mobilité Gastro-intestinale
- pH Gastrique
- Présence de nourriture

chez le Nourvé ces facteurs conduisent à 1 absorption basse.

3/ b) Les Resorptions IM musculaire, rectale et percutanée.
Variations Notables dans les resorptions IM chez l'enfant et le jeune NRS où elle est lente et discontinue.
La rectale elle est très efficace à cet âge de la vie.
La pénétration rapide du MdT dans la circulation sanguine fait courir un risque plus important d'effets indésirables en raison des pics sériques élevés des Mdts.

2°/ La distribution =
Elle consiste en l'état de dispersion du MdT dans les tissus et fluides de l'organisme, lorsque l'absorption du MdT est prolongée on assistera à accumulation +++ du principe actif dans 1 compartiment profond pouvant être toxique (aminobiotiques).

On retiendra en période néonatale, l'absorption est très diversement modifiée, irrégulière ralentie la distribution du MdT est plus large car faible liaison aux protéines.

La biodisponibilité subie par le MdT au niveau du foie est ralentie. l'élimination rénale est ralentie ou faible.

En règle, celle-ci : les pharmacocinétiques unitaires sont identiques à celle d'un enfant âgé, mais à intervalle entre les prises ou inj plus large ou espacées.

III / RISQUE MÉDICAMENTEUX!

A/ GÉNÈSE des Acc⁺ B =
La cinétique d'un MdT peut être en altérée par des manifestations (ou lés) accidentelles aboutissant à des altérations diverses il peut s'agir :
1°/ Lésions Moléculaires ou Toxiques

4/

en rapport avec 1 métabolite toxique issu de la bio-transformation :

- Formation d 1 époxyde
- Ion Carbonium
- Radicaux libres
- Métabolite stable
- inhibition enzymatique ou

des synthèses protéiques (hyperglycémie, carences

2°/ lésions (atteintes) $f(x)$ des structures ou pharmacodynamiques = à l'origine de manifestations indésirables et le déterminisme moléculaire n'a pu être élucidé

3°/ Réactions Immuno-Allergiques = et le principe est la sensibilisation de l'organisme à 1 MdT jouant le rôle d'Ag et déclenchant la Réaction Immunitaire.

4°/ Surcharges Thérautismoses: Certains Mdts se fixent de façon privilégiée sur les Constituants de certains organes et ils lésent la morphologie ou l'activité bio. ex: tétracyclines et dérivés - chine (antipaludés)

B/ FACTEURS du Risque Médicamenteux
Plusieurs facteurs peuvent être responsables de la pathologie d'origine médicamenteuse:

1°/ Le MdT lui-même : \Rightarrow effets indésirables.

a) au stade de la fabrication = excipient utilisé pour mettre le principe actif sous 1 forme galénique appropriée à l'usage thérapeutique.

b) au stade de la Conservation = une Mauvaise Conservation peut conduire à la transformation du MdT en dérivés toxiques, la date de Conservation doit être notée et respectée.

5/

c) au stade de l'administration - la voie parentérale expose au risque de surdosage (passage rapide dans le sang) La voie IM est proscrite chez le Nvé et le NRS (complications locales)

2°/ Certains états pathologiques:
La plupart des états pathologiques modifient la pharmacocinétique des Mdts.

Constituent un facteur primordial dans l'appari de toxicité Médicamenteuse.

a) le processus de l'absorption - desorption G. peut être ↓ en cas de stéatorrhée de prématuré Gastro-entérale ou NRS, Insuffisance Cardiaque, Conditions d'hypoxie par ↓ du C.C. Cardiaque et Zérentiel sur le territoire splanchnique par accélération du tps du transit.

b) la liaison aux protéines = peut être affectée dans les troubles acido-basiques surtout en cas d'acidose (D resp, cardiopathies)

c) La Bio transformation des Mdts = peut être ↓ dans les hépatopathies (Cirrhose - hépatites) et des hypoxies (tendance à l'acidose) et perfusion hépatique réduite.

d) l'excrétion du Mdt = Elle est ↓ dans les G 1^o mois de vie et dans l'insuffisance rénale.

3°/ RM selon l'âge:
les risques de toxicité sont accrus en période anté et périnatale (drogues absorbées par la femme enceinte ou allaitante) car tous les Mdts traversent le placenta à l'exception de Mdt à A élevé.

6/

- 4) les étapes du développement = 2 phases
- La période embryonnaire (6^o 10^o) → 3 1^{er} sem Aggression = Mort
- La période fœtale = (8^o sem - Néon) = 4^o sem - 8^o sem = 1^{er} Aggression

RCIU + lesim Ma

tissulaires (sarc + OGE).

La pharmacocinétique des Mdts de la p^e enceinte est complexe, néanmoins on connaît très bien les modifications métaboliques +++ ⇒ par le Boulevard Ubio, surtout hormonal de la grossesse.

les Mécanismes d'Action des Mdts : double Action

- * Action tératogène (indurs) } RCIU
- * → → toxique } RCIU

par manque d'apport nutritionnel et en O₂ p^e de la Placenta.

5) Risque Médicamenteux post le travail : en fin de grossesse et lors de l'acc^t le passage transplacentaire des Mdts (anesthésiques) × les risques de pathologie aigüe de la N^o (frappant les ppals fx) : Neuro-pulm, Cardiaux, dépression sensorielle et zep après Anesthésie « Sed du NA endormi ».

Meds Embryotoxiques de l'Enfant
(Action tératogène certaine)

Meds	Effets
Thalidomide	embryopathie: mbrs, Rulle, organes internes
H ₂ - Androgènes	cf la ♀: masculinisation OBE, Furtivité, Gola lux - hypert-clitoridiens
— Estrogènes	cf la ♀ = virilisation, Carcinome de la prostate - Adénocarcinome Vaginal cf le ♂: hypospadie, Déficit sperme
Progestéone	cf la ♀ = virilisation cf le ♂ = hypospadie (Féminisation)
Estro-Progestéone	cf le ♂ = Action sur le Comportement et la Personnalité
Antagoniste de l'Ac. Folique - Améthoptérine - Améthoptérine	Dysplasie crânio-faciale - Bec de lièvre
Anti-convulsifs Phénytoïne	Atteinte crânio-faciale, mbrs, hypoplasie de Phalange et de orteils, Antrie de la Crâniale - Bec de lièvre cf la ♀ = virilisation
Anticoagulant	hypoplasie nasale
Agents alkylants Cyclophosphamide Bromure	Agénésie Rein-Urètre, bec de lièvre, Atteinte de l'œil, de OBE
Anti-Hypertenseurs	Grata - exopt - hypom/hypertrophie des narres
Alcool	Ed fœtal - Alcool - RCIU Malformations dysmorphiques Crânio-fac - rétrécissement

8/ c) le Risque Méd pendant la Période NN, 8
Le choix et la prologie des Méd de la mère
doit tenir compte des lignes de croissance très
rapide de différenciation et de maturation même
des Métabolismes.

d) Allaitement Maternel et drogues pres par la
mère: un grd nbre de Méd passe dans le lait et resq
-ent \Rightarrow des effets II air de l'enfant (voir
d'alimentation supplémentaire).

C/ CLASSIFICATION des Méd selon
le risque:

1°/ Tableau A = Substances toxiques présentant sur
l'emballage un rectangle blanc bordé d'un trait
orange. La prologie doit être prescrite
et précisé en toute lettre.

2°/ Tableau B = Stupefiant - présentant un
rectangle blanc entouré d'un trait orange
prescrite sur 1 feuille du carnet à souche
fourni au praticien par l'autorité sanitaire.

3°/ Tableau C = Substances dangereuses
présentant un rectangle blanc entouré d'un fil
vert.
la prescription de ces Méd doit mentionner le mod
d'administration et peut-être renouveler dans les
6 mois.

4°/ les Méd non classés = la prescription doit être
faite dans la modalité propre à l'ordonnance
correctement rédigée.

D/ les règles de prescriptions =

D/ Regles de Prescription:

L'utilisation des MMs de l'enfant doit tenir compte des mécanismes d'absorption, de l'Alb et de l'excrétion qui sont fonction de l'âge.

1/ Principes: 3 règles fondamentales

- • immaturité du NAL et du NRS
- • index TB étroit: Tx Plasma TB très proche du Tx toxique (Ajustement des doses) en (x) du Pds ou

- •

4P	7T
P	T

 Pharmacologie propre à chaque tranche d'âge: 5 tranches d'âge de l'enfance de durée inégale et qui attire l'attention sur le dos pouvant interférer avec le Mm.

- Embryon - Fœtus = organogénèse
- 0-28j = immaturité et liaison avec l'Alb (ralentissement de l'élimination hépatique et rénale)
- NRS (1 mois - 2 ans): Myélinisation - Accélération du Processus d'élimination.
- Grd enfant = Croissance osseuse (2 - 12 ans)
- Adolescent = Puberté (12 - 16 ans)

2/ Voies d'Administration =

- Voie orale largement utilisée.
- -// rectale -// -//
- -// IM critère au Mx
- -// IV [C] élevée exposé à surdosage
- -// Cutanée = grande Absorption.

3/ Rédaction d'une ordonnance:

Elle engage la responsabilité du Prescripteur

- adapter la dose: Pds ou SC
- Mentionner: heure de prise, durée et durée du T.

(l'ordonnance: Document écrit remis au malade au terme d'une consultation - ne vient pas précéder l'acte)

- Ecriture lisible, complète sans abréviations 11
trompeuses.

- Inscription du Nom du Patient, Son âge, son Poids SC
(plus précis que l'âge).

- Pour chaque MdT mentionner le titre de prise, la dose
par prise, la durée du T3.

- Certains précautions peuvent être signalés sur
l'ordonnance (test Allergo, signes d'intolérance,
interdiction de prise d'Antalgique ou d'Aspirine,
Régime Alim spécial.

- l'ordonnance doit être obligat datée et signée.

- la prescription doit être bien comprise par les
Parents.

- la voie orale sera employé exclusivement, en
évitant la voie IV dangereuse. la voie Rectale trop
irrégulière, la voie EV de [] élevée et une bonne
disponibilité.

- le MdT peut être prescrit sous 3 formes:

- Nom de Commercialisation

- DCI

- Préparation magistrale.

La Responsabilité du Médecin est engagée en fait
de ses ordonnances tant pour le Effet I (indésirables)
qui pourraient provenir du T3 que par le moyen
redactionnelle concernant la nature du MdT et la
dose prescrite (écriture illisible, orthographe).
Le Pharmacien peut se refuser de délivrer le MdT
si l'ordonnance semble dangereuse pour le malade.

4/ EFFETS Indésirables des MdT.

(en fct) de l'âge et de l'immaturation des tissus).

1. NN : hépatique, rénale, Auditive, Neuro
2. NRs : retardissement sur la maturation cérébrale
3. Enfant : retardissement sur l'os et le Cartilage
(croissance).

Risques des ppaux Mdts utilisés - en Pédiatrie -

A/ ATBS :

- toxicité
- Allergie
- sélection bactérienne.

1°/ Beta lactamines = Penicilline Amoxicilline Allergie

2°/ Macrolides = Erythromycine - Josaminc.

3°/ Beta lactamines = douleurs Abd

4°/ Synergistine, Pristinamycine, Virginamycine = troubles digestifs.

5°/ Aminocyclitolides = Gentamicine - Amikacine = Néphrotoxicité

B/ Corticoïdes = Modalités de prescription ^{suracte} 15/2
Réduit les effets sur la croissance.

• Us = lipogénèse, Catabolisme protéique, ralentit matel, excretion K⁺.

les éléments figurés du f. Pharmacologiques = Action sur (DN, flag, Ge, Lléopenie).

• Action sur l'immunité :
inhibe la différenciation des Lts T

• effet Anti-inflammatoire +++

• ralentissement de la Croissance

• Ed cushingoides.

• aff° Neuro-Psychiatrique

• Insuff hypothalamo-hypop

- faim.

C/ ANTI-Pyretiques: AAS : Asprine^(R)

Antalgique et Anti-pyretique

Posologie 50-60mg/kg/j en 4 à 6 prises
effet II sur : Allergie, Saignement gastrique - hypoglyc

13/

- PARACETAMOL

12

Posologie: 30-50mg/kg/j en 2-4 prises
effet II^{air}: toxicité hépatique.

D/ Anti-Convulsivants:

- Phenobarbital =
4mg/kg/j en 1 prise NNE = 20mg/kg/j barbiten
efficace en 5mn - 48h

incidents = euphorie - vertige - hypocalcémie.

- Valium = majeur

0,5mg/kg en IV ou IR

effet II^{air}: ataxie - vertige - DRsp

- Valproate de Na⁺ (Depakine)

20-30mg/kg/j en 2 pris.

effet II^{air}: Altération hépatique - Pancreatite.

E/ Vitamines =

- Vit D, 5mg à 1 et 6 mois
Désorientation = céphalées - hypercalcémie

- Vit A = HSC (hypersecretion LCR)

- Fer = bonne tolérance par voie

orale

eI = IM risque toxicité aigüe.

F/ Transfusions Sanguines 150gr - 150Rh = phénotyp

Accidents = immunologiques (Rh)

non immunologiques (Inf^o VIH, hépatite
B etc

14/

- Risques des Mdts sur le Deut -
effets des Mdts sur l'organogénèse.

13

A/ Période Embryon-Fœtus = période critique

- 1°/ Corticostéroïdes = Fissure Palatine (1-15j)
- 2°/ Depakine = Spina-bifida (1-3mois).

B/ Période Périnatale = en fin de Grossesse et
part l'accT = les passages transplacentaires sont ++
Dépression Neuro-sensorielle (anesthésiques locaux)

C/ Période N. NATALE =

- 1°/ Fixation précoce des Mdts ↓
- 2°/ ↓ du Pouvoir d'excrétion rénale
- 3°/ Fragilité de la flore intestinale aux ATBS.

D/ Mdts et Allaitement Maternel :

- 1°/ $< 1\%$ des produits pris par la mère sont retrouvés dans le lait maternel
- 2°/ Mdts interdits en cas d'allaitement : Chloramph, Kane, Atrepto, sul famides, baryténiques (Valium) iodures - Agents bromures, Ractfo.

AS/ - Mols CI pdt l'allaitement -

1° Mols du SNC :

- Bromures
- Lithium
- Meprobamate
- morphiniques

2° Mols Anti-infectieux =

- Chloramph
- Novoribocine
- strepto
- sulfaamides
- Tetracyclines.

3° H² et Metabolisme =

- Anti-Diabétiques
- Anti-thyroïdiens

4° Mols en Cardiologie =

- Amiodarone
- Anticoagulants oraux
- Diazoxide
- éphedrine
- Résérpine.

5° Mols en Rhumatisme =

- Colchicine et dérivés
- indométhacine
- Phénylbutazone

6° Divers Mols =

- Allergènes
- Anti-Cancéreux
- Atropine - Ets Radioactifs
- Laxatifs
- Phénacétine.

7° Toxicomanie =

- Alcool
- Tabac
- Héroïne
- Phencyclidine.