

Risque thérapeutique chez l'enfant

Pr Boudierda Zahia
Cours module de pédiatrie
Novembre 2015

Introduction

- La prescription en pédiatrie, longtemps basée sur les formules extrapolées à partir des connaissances chez l'adulte.
- Utilisation des médicaments, la connaissance de leurs effets principaux et secondaires repose sur des particularités d'absorption et d'excrétion différents selon les tranches d'âge.
- Pour chaque médicament: AMM

généralités

- Une fois absorbé, un médicament va être distribué dans l'organisme à différentes concentrations puis excrété par le foie et/ou le rein.
- Ces étapes: pharmacocinétique et pharmacodynamie
Biodisponibilité
- Un médicament => risque iatrogène

Définitions

Pharmacocinétique: étude en fonction du temps du devenir d'un médicament : absorption, distribution, métabolisme et excrétion

Pharmacodynamie: étude en fonction du temps de : la nature, intensité, durée d'action, effet d'un médicament (=> nbr de prises, délai, pic...)

Définitions

Bioéquivalence: fraction de dose qui atteint la circulation systémique après une prise orale

Bioéquivalence: quantité de principe actif qui atteint la circulation générale à une dose donnée avec la même fréquence et par voie intraveineuse

Surveillance du risque: surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits sanitaires à usage humain

Effet indésirable: réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées

Médicaments et allaitement

Déconseillés :

Sintrom ; Acide naladixique Alcool, Antidépresseurs tricycliques Antidiarrhéiques : diarsed
Antifongiques azolés, Antitussifs Aténolol
Bromocriptine Captopril Céfopérazone Cimétidine Cyprotérone
Dapsone Dextropropoxyphène Hydrochlorothiazide hydrochloroquine
Inhibiteurs calciques Kétoprofène Macrolides Lincomycine
Mésalazine Méthadone Métoprolol Misoprostol : cytotec ;
Nitrofurantoïne Olanzapine : zyprexa ; opiacés organochlorés
Pizotifène progestatifs à forte dose pyriméthamine
Quinidine. quinolones Risperidone Sulfamides hypoglycémiants
Sulfamides Sulfasalazine

Interdits :

Acébutolol :sectral ; Acide borique Amphétamines amlodarone
Androgènes et anabolisants anticancéreux anticoagulants oraux
Benzylthiouracile :basdène Carbimazole Chloramphénicol Indométacine
Bismuth Bromures Colchicine Cocaïne Héroïne
Digoxine Doxépine Ergotamine Eléments radio-actifs
Fluindione : préviscar Lithium Méprobamate Metformine
Noramidopyrine Phéridione Phénylbutazone Phénacétine Pyroxicam feldène
Plomb Produits iodés Sels d'or Tétracyclines théophylline

Médicament et grossesse :

Médicament	Effets
Androgène et progestatif	Virilisation du fœtus femelle .
Thalédomide	Embryopathie : membres, oreilles, organes internes.
Antagoniste de l'acide folique, methotrèxate	Dysostose crânienne anomalies craniofaciales.
Anticonvulsivant : Phénytoïne valproate de sodium	Anomalies craniofaciales spina-bifida.
Quinine	Malformations rénales, surdité.
Streptomycine, Kanamycine	Surdité.
T�tramycines	Hypoplasie de l'émail coloration jaune des dents.
Antithyroïdiens	Goitre, hypothyroïdie.
Iode 131	Hypothyroïdie.
Dérivés de vit A (r�tinoi)	Atteinte du SNC, cardiaque et craniofaciales.
Alcool	RCIU, dysmorphie crânio-faciales, microcéphalie.

Médicaments et cytochrome

On regroupe sous le sigle CYP les sous familles du cytochrome P450.

1. Médicaments inhibant le CYP :

Les médicaments qui leur sont associés sont moins vite dégradés, leur concentration sérique est plus élevée ainsi que leurs effets, y compris leurs effets secondaires. Ces médicaments doivent donc être donnés à des doses diminuées ou plus espacées.

§ Parmi les inhibiteurs puissants : **les antifongiques** azolés (fluconazole, kétoconazole, miconazole) ; **Les macrolides** sauf la spiramycine (azythromycine, clarithromycine, érythromycine, josacine) ; les **antagonistes du calcium** (vérapamil, nicardipine) ; **l'amiodarone** ; le **jus de pamplemousse** ;

§ Les inhibiteurs plus faibles ou spécifiques de certains médicaments : La **cimétidine**, **l'oméprazole**, les **fluroquinolones** pour la théophylline et l'izoniazide ; le **métronidazole** pour la warfarine ; **l'allopurinol** ; la **quinidine**

1.A/ Médicaments dont la concentration s'élève du fait d'un inhibiteur du CYP : les opioïdes, les antivitamines K, les benzodiazépines (diazépam et midazolam), les immunosuppresseurs (cyclosporine et tacrolimus avec ↑ de la toxicité rénale) ; le cisapride les bêta-bloquants.

2. Les médicaments inducteurs enzymatiques :

Les médicaments qui leur sont associés ont un catabolisme accéléré et leur concentration sérique diminue ainsi que leurs effets. Leur dose doit donc être augmentée ou bien les intervalles de prise diminués.

Les anti-épileptiques (carbamazépine, phénitoïne, barbituriques) ; La rifampicine, le ritonavir, la griséofulvine.

2.A/ Médicaments dont le catabolisme s'accélère du fait d'un inducteur du CYP : les hormones thyroïdiennes ; les estroprogestatifs ; la dapsons ; le felbamate.

Médicaments et grossesse

- Risque de toxicité pour le fœtus et le Nné.
- Classe A: pas de risque
- Classe B: R peu vraisemblable mais prudence: Insuline; paracétamol
- Classe C: R potentiel : évaluer bénéf/risque : digoxine, acyclovir, adrénaline
- Classe D: R existe: diazépam, antithyroïdiens;
- Classe X: R +++ prescription CI: anticoag, anticonvulsivants, androgènes, Thalidomide...

Médicaments et grossesse

- Principe de sécurité: pas d'auto-médication
- Pas de médicament inutile
- Bénéfice/risque
- Changement de certains traitements antérieurs (HTA- épilepsie)
- Prendre le soin de vérifier l'inocuité de tte prescription

Médicaments et allaitement

Contre-indiqués:

- bromures, méprobamate, lithium
- Chloramphénicol, sulfamides , tétracyclines
- Anti diab oraux, anti thyroïdiens, iode, cyprotérone
- Amiodarone, anti coag oraux, diazoxide
- Colchicine, indométacine
- Anticancéreux dérivés de l'ergot de seigle
- Alcool, tabac, cocaïne

Médicaments et allaitement

- Précautions usuelles
- Rapport L/P: conc lait/ plasma
- L/P élevé spiramycine= 20; ATS= 65
cimétidine= 12
- L/P =1 isoniazide, flagyl, AAS, halopéridol
- L/P < 1 autres Anti TBC , digox, chloramph, pyriméthamine, antiépileptiques...

Médicaments et pathologies

- Insuff hépatique:
- Insuff rénale: calculer doses et nb de prises selon la C de la créatinine

Pharmacologie pédiatrique 1

1. La voie orale doit être privilégiée.
2. La voie rectale est superposable à la voie IV : diazépam, midazolam, glucosé à 30%, hydrocortisone, chloral...
3. La voie intramusculaire doit être évitée: douloureuse, résorption réduite et aléatoire chez le nouveau-né, à risque d'atteinte sciatique
4. La voie sous cutanée est fréquemment utilisée
5. La voie intra-osseuse est la voie d'urgence recommandée
6. La voie pulmonaire est de + en + utilisée car étendue et facile

Pharmacologie pédiatrique 2

- La voie intraveineuse pose des problèmes techniques spécifiques chez le nouveau-né et le nourrisson: elle expose au risque d'erreur de dilution.
- La voie cutanée: la résorption percutanée est plus importante que chez l'adulte (surface, hydratation). Le risque de surdosage existe avec les corticoïdes, les salicylés, les solutions alcooliques, la lidocaïne (Emla®).
- Les doses unitaires/poids sont plus élevées chez l'enfant/adulte.
- Le métabolisme est accéléré chez le nourrisson/nouveau-né nécessitant des adaptations des doses et de la fréquence.

- Distribution d'un médicament: tissus et fluides de l'organisme.
- Dans le plasma: soit liés aux protéines (albumine et lipoprotéines) soit libres.

Chez Nés affaiblis pour l'alt faible, augmente chez

- Hépatique: oxydation, réduction, hydrolyse;

Effets indésirables des médicaments

- EIM de type A: 80-90%; dose-dépendants prévisibles, réversibles par réduction de la posologie augment. de l'intervalle ou arrêt.
hypoglyc (insuline); hémorragie (anticoag)
hypoK (diurétiques)
- EIM de type B 10-20% réactions sérieuses, non prévisibles (choc anaphyl. Angio-œdème; SD de Lyell, de Stevens Johnson...).

Interactions médicamenteuses

- Association de médicaments: antagonisme ou potentialisation
- Inhibition de la vit de dégradation par un autre médicament qui agit simultanément, donc il faut ↑ la dose de celui-ci
- Inducteurs: diminuent la vit de dégradation d'un médicament qui leur est associé; donc il faut ↓ la dose de celui-ci.