

RISQUE THERAPEUTIQUE EN **PEDIATRIE**

**Cours pour externes en médecine, 5^{ème} année,
Module de pédiatrie, Année 2017/ 2018**

**Dr Amarouche.K
EHS mères et enfants , El Eulma**

Plan du cours

1 ère partie:

Généralités

- Introduction
- Intérêt
- Quelques définitions
- Rappel sur la pharmacologie du médicament

2ème partie:

Risque thérapeutique

- Définition
- Facteurs de risque
- Circonstances de survenue
- Effets indésirables des médicaments = EIM
- Mécanismes mis en jeu dans le genèse des accidents médicamenteux
- Risque médicamenteux en ante natale
- Risque médicamenteux en post natale
- Quelques règles de prescription
- Rédaction d'une ordonnance.
- Conclusion

GENERALITES

INTRODUCTION

Le risque thérapeutique en grande partie prévisible, est souvent évitable. L'art du prescripteur doit consister à favoriser l'effet bénéfique du médicament en prenant toutes les précautions utiles à minimiser ses effets indésirables.

Quelques définitions

1 / Médicament :

- Toute substance présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales.
- Par extension : Substance utilisée dans un but diagnostique
- Sont également considérées comme médicaments, les produits diététiques qui renferment des substances chimiques ou biologiques, ne constituant pas elles même des aliments.
- La forme galénique d'un médicament, est la manière de formuler son principe actif (Gouttes, ampoules, comprimés.
- Effet primaire d'un médicament, est l'effet recherché à son administration
- Effet secondaire d'un médicament, est un effet latéral , il peut être désirable, ou indésirable.
-

2 / Posologie :

Dose usuelle du médicament utilisée

- **3 / Indication :**

C'est la maladie ou la situation pour laquelle un médicament est utilisé.

- **4 / Contre indication :**

C'est la ou les situations ou la prise d'un médicament peut se révéler dangereuse, ce dernier par conséquent ne doit pas être utilisé

- **5 / Pharmacocinétique :**

C'est la vitesse à laquelle la substance active du médicament va être absorbée, distribuée...

- **6 / Pharmacodynamie :**

C'est le mode d'action de la substance active qui va entraîner les effets thérapeutiques

7/ Autorisation de mise sur le marché AMM :

L'AMM est l'accord donné par les autorités concernées, à un médicament fabriqué industriellement pour être commercialisé en sécurité. Le médicament est commercialisé et maintenu sur le marché au nom du < rapport bénéfice/Risque >

8/ Effet bénéfice- risque :

C'est contre balancer la gravité du risque médicamenteux par :

- _ Une efficacité forte pour un risque de base élevé
- _ Une fréquence faible de ce risque inversement proportionnelle à sa gravité
- _ L'absence de traitement alternatif et plus sur.

9 / La pharmacovigilance

est l'ensemble des actions destinées à la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables du médicament.

Rappel sur la pharmacologie du médicament

- **1 / Absorption**

Absorption orale et intramusculaire est plus rapide chez le nourrisson et l'enfant, que chez le nouveau né

L'absorption par voie intra veineuse est la même, mais risque d'effets indésirables plus important, car pénétration plus rapide dans la circulation générale.

L'absorption cutanée diminue avec l'âge.

2 / La distribution

- C'est la dispersion des médicaments dans l'organisme
- Le médicament peut être lié aux protéines, aux composants tissulaires, ou libre dans le plasma.
- Cette liaison est réversible, dépend du type et de concentration des protéines, du PH sanguin...
- Chez le nouveau né, elle est faible (Taux d'alb bas, bilirubine et AG insaturés augmentés, PH sanguin acide, état d'hypoxémie relative) → fraction libre du médicament plus importante → effets pharmacodynamiques plus importants.
- La barrière hémato encéphalique est plus perméable aux médicaments (exp survenue de convulsions après forte doses de pénicilline, sensibilité plus grande aux anti convulsivants)
- Cette liaison devient identique à celle de l'adulte chez l'enfant à partir de 10 à 13 ans.

3 / Elimination

- L'élimination est un mécanisme protecteur
- Elle se fait soit par biotransformation au niveau du foie (oxydation, réduction, hydrolyse glucuro conjugaison, sulfo conjugaison), soit par excrétion au niveau du rein, et à un moindre degré au niveau du foie
- Ces deux mécanismes sont diminués chez le nouveau né.

RISQUE THERAPEUTIQUE

Définition

- Le risque médicamenteux, ou événement indésirable d'un médicament, ou iatrogénese médicamenteuse, peut être défini comme le danger que peut représenter la prise d'un médicament, substance normalement administrée à l'homme pour un effet souhaité de Guérison, de prévention ou de diagnostic d'une maladie.

Facteurs de risque médicamenteux

- Ce sont tous les facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique, ou la pharmacodynamie du médicament, entraînant l'apparition de la toxicité médicamenteuse.

A / facteurs liés au médicament

- Au stade de fabrication
 - Exp : Les excipients peuvent être allergisants, ou peuvent modifier la biodisponibilité de la substance active
- Au stade de conservation
 - Une mauvaise conservation du médicament peut le rendre toxique. Exp : Les tétracyclines dans des endroits humides et chauds
 - La conservation trop prolongée aboutit à l'inactivation du principe actif, d'où l'intérêt de mentionner et de respecter la date de péremption.

- Au stade d'administration

Une extravasation de perfusion de calcium entraîne une nécrose cutanée, et peut conduire à l'amputation du membre.

B / facteurs liés à l'enfant

- Prématurité
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Etats d'hypoxie et ou d'acidose
- Insuffisance pancréatique
- Susceptibilité génétique

Circonstances de survenue

- Les accidents médicamenteux surviennent généralement dans trois circonstances:
 - 1 – Une erreur médicamenteuse
 - 2 – Des interactions médicamenteuses
 - 3 – Un effet indésirable lié au médicament lui-même.

1 / Les erreurs médicamenteuses

Depuis la prescription jusqu'à l'administration:

- une automédication,
- Des erreurs de prescription, très nombreuses, à titre d'exemple, une confusion entre deux spécialités : Le Lamisil, et le lamictal, erreur dans le nom de l'enfant, le poids, le calcul des doses...
- Des erreurs de délivrance
- Confusion entre deux ampoules qui se ressemblent
- Mauvais fonctionnement dans le système d'administration(mauvais débit...)

2 / Des interactions médicamenteuses

surtout dans le cadre d'une poly médication. Risque d'antagonisme, risque de potentialisation de l'effet thérapeutique, risque d'effet paradoxal.

EXP : association Phénobarbital-Phénytoïne, mort subite après injection de calcium en iv, chez un patient sous digoxine.

3 / Effet indésirable(EIM) lié au médicament lui-même +++

Les effets indésirables des médicaments= EIM

Adverse Drug réaction = ADR

Définition

L'OMS définit l'EIM comme toute réaction nuisible et non souhaitée dont l'origine peut être imputée à la prise d'un médicament administré à l'être humain aux posologies habituelles dans un but thérapeutique

Classification des EIM.

A/ Les EIM de type A

- Ils représentent 90% des EIM
- Ils sont prévisibles, puisqu'ils découlent du profil pharmacologique de la substance
- Ne sont en général pas graves, et sont réversibles
- Exp : Hypoglycémie sous insuline, hypokaliémie sous diurétiques ...

B/ Les EIM de type B

- Ils représentent 10 à 20% des EIM
- Ils ne sont pas prévisibles.
- La fréquence, la gravité, et la nature ne sont pas mentionnés dans la monographie du médicament.
- C'est l'une des principales causes de retrait du marché.
- Exp : Syndrome de Lyell

- Un EI est dit grave, est un effet entraînant :
 - le décès,
 - la mise en jeu du pronostic vital,
 - une hospitalisation (ou une prolongation d'hospitalisation),
 - une invalidité ou une incapacité significative,
 - des séquelles,
 - des malformations ou des anomalies congénitales (médicament pris par la mère avant ou pendant la grossesse).

- Un **EI** sera dit **non grave** s'il ne répond à aucun des critères de gravité ci-dessus

- Un EI peut être immédiat ou différé.

Mécanismes mis en jeu dans la genèse des accidents médicamenteux

Le déroulement anormal des différentes étapes de la pharmacocinétique entraîne l'apparition de l'accident médicamenteux, généré par trois mécanismes principaux :

1 – Toxicité médicamenteuse par :

- **Accumulation** du médicament dans l'organisme, lorsque le débit d'administration , dépasse les capacités d'élimination.
- Toxicité **Cumulative**, ou la dose seuil toxique a été dépassée. Exp: Les médicaments anti mitotiques.

- Formation de métabolites toxiques pour l'organisme.

Exp1 : Paracétamol et furosémide, par fixation de certains de leur métabolites aux protéines des cellules hépatiques, provoquent une nécrose hépatique .

Exp 2 : Les salicylés inhibent la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation

Exp 3 : Les diurétiques thiazidiques entraînent une hyperglycémie par la production d'alloxane qui peut détruire les ilots de langerhans.

2 - Les thésaurismoses

Accumulation de certains médicaments dans des tissus ou organes spécifiques : les anti paludiens de synthèse qui se fixent sur la rétine, les tétracyclines qui se fixent sur les dents.

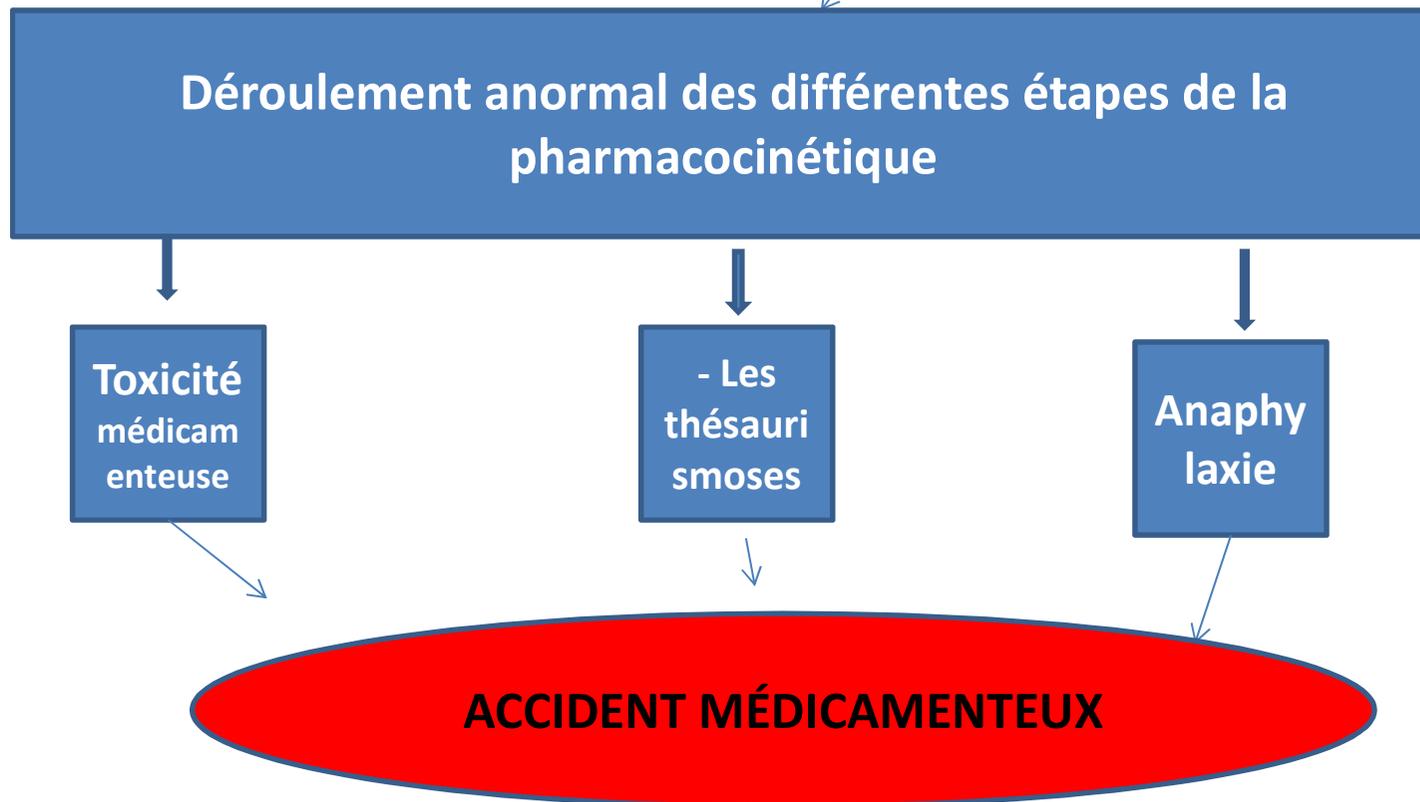
3 – accident allergique : Anaphylaxie

- Au cours d'une période de sensibilisation (traitement par le médicament), l'organisme fabrique des anticorps (IgE) dirigés contre le médicament.

Cliniquement, l'anaphylaxie peut s'exprimer par

- une urticaire, avec une forme clinique plus grave, l'œdème de Quincke
- un bronchospasme
- un choc anaphylactique, souvent mortel.

- **Circonstances de survenue** **Facteurs de risque médicamenteux**



RISQUE MÉDICAMENTEUX EN ANTE NATAL

1 /Au cours de la grossesse

- On estime qu'en moyenne, les femmes prennent de 4 à 10 médicaments différents durant la grossesse
- Presque tous les médicaments traversent la paroi placentaire, sauf ceux à HPM (Héparine°)
- On estime que 1 à 5% des malformations congénitales sont secondaires à la prise médicamenteuse pendant la grossesse.
- La classification de la FDA (Food and Drug administration), largement adoptée dans le monde a développé 5 catégories de médicaments dédiés à la sécurité d'emploi des médicaments au cours de la grossesse.

RISQUE MÉDICAMENTEUX EN ANTE NATAL

2 / Pendant le travail

- Les accidents liés à l'administration de médicaments à la mère, pendant le travail, affectent les fonctions vitales, qui devraient s'installer pour l'adaptation à la vie extra utérine.

Exemples

- Syndrome du nouveau né endormi, après anesthésie
- Hyperexcitabilité après aminophylline, ou anti histaminiques
- Le syndrome de sevrage de neuroleptiques, souvent mortel.
- L'usage d'anti vitamine K en fin de grossesse augmente la mortalité néo natale par maladie hémorragique

RISQUE MEDICAMENTEUX EN POST NATAL

1 / Pendant l'allaitement

- Un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel à des taux très faibles, < 1%.
- Plusieurs facteurs influencent ce passage (glande mammaire, médicament, pharmacologie maternelle, composition du lait, nourrisson)
- Le médicament passe dans le plasma de la mère, dans le lait, dans le tube digestif du nourrisson, et enfin dans son plasma.
- La résultante de ces phénomènes définit le rapport L/P, à partir duquel, on peut déduire la quantité de médicament ingéré, si on arrive à calculer la quantité de lait ingérée par le nourrisson.

Exemples

- L/P du Phénobarbital : 0,4
- L/P de Spiramycine : 20
- L/P de Métronidazole : 1
- L/P de la streptomycine : De 0, 5 à 1
- L/P de la digoxine : De 0,5 à 0, 8

Conduite pratique

Ne prescrire chez la femme allaitante qu'en cas de nécessité, ne prescrire que très peu

- Prescrire peu, signifie, éviter les associations médicamenteuses, et choisir le médicament avec le moins de nombres de prises possibles, durée de vie la plus courte
- Choisir le traitement à risque minimum pour le NRS, qui reste efficace chez la mère
- Donner le sein avant la prise du médicament,
- Redonner le sein aussi loin que possible après la prise du médicament
- La chimiothérapie anti cancéreuse ainsi que les produits radio actifs contrent indiquent l'AM de façon absolue.
- **effet bénéfique/risque pour le NRS, concernant la poursuite ou l'arrêt de l'AM**

RISQUE MEDICAMENTEUX EN POST NATAL

2 / Chez l'enfant et le nourrisson

- La majorité des études menées pour les médicaments, sont faites chez l'adulte, et n'existent pas en pédiatrie
- Les médicaments sont donc prescrits sous la responsabilité du médecin traitant
- Les particularités pharmacocinétiques (déjà vues) imposent une surveillance plus que jamais

Conduite pratique

- Ne prescrire que les médicaments qui sont dotés d'une AMM pédiatrique
- Le poids est le paramètre de choix pour la posologie
- Celle-ci est exprimée par Kg de poids corporel

- Si l'enfant est obèse, la posologie en fonction de la surface corporelle n'a pas d'inconvénients.

$$S = \frac{4 \times \text{Poids corporel en Kg} + 7}{\text{Poids corporel en Kg} + 90}$$

- Le calcul de la posologie en fonction de la surface corporelle est utilisé systématiquement en médicaments anti mitotiques, elle n'est pas encore généralisée.
- La voie d'administration est préférentiellement orale ou rectale
- La voie IM est douloureuse
- La voie veineuse est commode en cas d'urgence

RISQUE MEDICAMENTEUX EN POST NATAL

3 / Cas particulier du nouveau né

- Le choix du médicament et de la posologie doivent tenir compte de :
 - ✓ L'âge gestationnel
 - ✓ Le poids de naissance
 - ✓ Le type d'alimentation
 - ✓ Les facteurs génétiques
 - ✓ La notion de croissance très rapide
 - ✓ Contrastant avec une immaturité hépatique, rénale, cérébrale, pulmonaire...
 - ✓ L'existence d'un état pathologique
 - ✓ La voie d'administration

Conduite pratique

- ✓ La voie orale est préférée chez le n né pouvant tolérer l'alimentation orale
- ✓ La voie veineuse est réservée à l'urgence
- ✓ Le débit et la dilution doivent impérativement être respectés
- ✓ La voie intra musculaire est à éviter
- ✓ Tous les médicaments doivent être utilisés avec précautions.
- ✓ Les antibiotiques sont administrés uniquement par voie intra veineuse (perfusion, sinon en dilution)
- ✓ Leur indication est l'infection néo natale
- ✓ Il faut éviter l'utilisation du furosémide chez le nouveau né ictérique
- ✓ Le valium est à éviter en cas de convulsion chez le nouveau né

Rédaction et prescription d'une ordonnance

- La délivrance d'une ordonnance engage directement la responsabilité du médecin
- L'écriture doit être complète, et sans abréviations trompeuses
- Le nom, le prénom et l'âge de l'enfant doivent être mentionnés, ainsi que la date
- Pour chaque médicament, doivent être mentionnés le nombre de prises, la dose par prise, et la durée du traitement
- La prescription doit être expliquée aux parents
- Le médicament peut être prescrit sous sa dénomination commune internationale, ou sous son générique.

Conclusion

- Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche... De la chimie, en passant par les essais cliniques sur les animaux, puis l'homme.
- Le processus qui permet de parvenir à la commercialisation, (AMM) est long et difficile.
- Malgré ce parcours, les accidents médicamenteux continuent d'exister, secondaires à la substance elle-même, ou à un mauvais usage
- Leur prévention est possible, mais elle ne le sera que par le biais d'une énorme et réelle collaboration entre les autorités sanitaires, l'industrie pharmaceutique, le médecin, le pharmacien et le patient.
- **Enfin, faites que votre écriture sur l'ordonnance soit lisible**
- **Ordonnance, c'est prescrire en mettant de l'ordre.**

Quelques notions