

Risque médicamenteux chez l'enfant

I. INTRODUCTION

Le risque médicamenteux désigne la probabilité de survenue d'une réaction massive et non voulue suite à l'utilisation d'un médicament aux doses usuelles ou un mauvais usage de ce médicament excluant l'usage abusif mais incluant l'erreur thérapeutique.

Notre activité professionnelle est confrontée à un dilemme toute la vie durant : le risque zéro n'existe pas d'une part et le principe qui fonde notre action « primum non nocere » d'autre part. La prescription médicamenteuse chez l'enfant est particulière du fait du terrain (métabolisme, changements physiologiques rapides) dont il faut tenir compte. Elle comporte des risques de survenue d'effets indésirables, dangers potentiels, qu'il faut connaître pour les prévenir ou limiter leurs effets néfastes sur la santé. La survenue de ces aléas pose le problème de la responsabilité médicale et nécessite la gestion de cette situation pour protéger le patient et le prescripteur par un encadrement réglementaire et un système de réparation des dommages, les abus seuls étant sanctionnés.

II. REGLES DE PRESCRIPTION

La prescription d'un traitement engage directement la responsabilité médicale. Elle impose de connaître et de respecter les règles de prescription :

- Prescrire un médicament utile.
- Tenir compte de l'âge de l'enfant pour la forme galénique et la dose.
- Préciser les modalités d'administration.
- Limiter les associations de médicaments.
- Mettre le nom et adresse du médecin prescripteur
- Dater et signer.

Les modalités de la prescription comportent :

- **Voie d'administration :**
 - Orale : la plus utilisée et la plus adaptée.
 - Rectale : utile quand l'enfant vomit.
 - Intraveineuse : permet d'obtenir des concentrations élevées et une bonne biodisponibilité.
 - Intramusculaire : à éviter à cause de la faiblesse de la masse musculaire.
 - Cutanée : la surface cutanée est relativement importante. Les enfants sont plus exposés aux médicaments administrés par cette voie.

- **Nombre de prises journalières.**
- **Intervalle entre 2 prises et dose par prise.**
- **Durée du traitement**
- **La posologie doit être adaptée au poids ou à la surface cutanée, plus précise que l'âge : $S=4P+7$**

P+90

III. EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS

1/ Généralités

Ils se définissent comme toute réaction nocive et non voulue suite à l'utilisation d'un médicament aux doses usuelles ou à un mauvais usage de ce médicament en excluant l'usage abusif mais en incluant l'erreur thérapeutique.

La gravité de ces effets peut conduire à l'hospitalisation, mettre en jeu le pronostic vital, laisser des séquelles graves ou des malformations congénitales.

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment mises en cause restent les antibiotiques, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les vaccins.

La pharmacovigilance a été créée pour permettre d'identifier, d'évaluer et de prévenir les risques d'effets indésirables suite à l'utilisation des médicaments commercialisés.

2/ Situations à risque de survenue

Elles sont nombreuses. Un certain nombre d'entre elles sont particulières à l'enfant

- ✓ Erreur de prescription ou d'administration.
- ✓ Poly médicalisation.
- ✓ Situations particulières
 - Grossesse.
 - Fœtus.
 - Nouveau né.
 - Insuffisance rénale.
 - Insuffisance hépatique.
 - Atopie.
 - Dysimmunité.

3/ Effets sur l'embryon

La période embryonnaire de j₁₃ à j₅₆ de grossesse correspond à l'organogenèse. Elle est la période de risque tératogène maximal. Les médicaments pris durant cette période peuvent interférer sur le métabolisme de la croissance de l'embryon.

Principaux médicaments potentiellement tératogènes (liste non exhaustive)

| Classe | Médicament | Effet tératogène |
|-----------------|---|---|
| Hormone | Androgène | Virilisation du fœtus féminin |
| Chimiothérapie | Méthotrexate Cyclo phosphamide 6 mercaptopurine | Malformation multiples : osseuses Cérébrales, cardiaques |
| Antiépileptique | Valproate de sodium Carbamazepine | Spina bifida Maladie des épiphyses ponctuées |
| Rétinoïdes | Isotretinoïne Acitretine | Malformation du système nerveux central et cardio-vasculaire |
| Iodures | I ₁₃₁ | Hypothyroïdie |
| Anticoagulants | Warfarine | Anomalies osseuses Risque hémorragique |

4/ Période fœtale et néonatale

C'est une période à risque pour plusieurs raisons.

Il y a tout d'abord l'importance du passage transplacentaire des médicaments en fin de grossesse et lors de l'accouchement. Il y a ensuite les grandes modifications physiologiques de la période néonatale à l'origine d'une situation très labile. Il y a encore l'immaturité d'un certain nombre de mécanismes importants impliqués dans la dégradation des médicaments comme la sulfoconjugaison ou la G6PD. La fixation protéique des médicaments diminuée avec la faible filtration glomérulaire peuvent donner une élévation des formes libres avec leur toxicité potentielle sur le foie, le rein, l'audition, et le système nerveux.

Ainsi les médicaments peuvent être à l'origine d'effets foetotoxiques et entraîner un retard de croissance et des anomalies du développement. Ils peuvent entraîner également une inadaptation à la vie extra utérine.

Médicaments à risque en période périnatale (liste non exhaustive)

| Classe | Effets |
|---|--|
| Beta bloquants Benzodiazépines Neuroleptiques O2 à forte concentration | Bradycardie, hypotension Dépression respiratoire, hypotonie Déresse respiratoire, hyperexcitabilité, convulsions lésions ophtalmiques définitives chez le prématuré (fibroplasie retrolentale). |
| Anal gestiques, salicylés Iode, Antithyroïdien de synthèse | Hémorragies viscérales, purpura Hypothyroïdie goitre. |
| Anti inflammatoire non stéroïdien Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | Atteinte rénale et cardio-vasculaire (oligoamnios, fermeture du canal artériel). Atteinte rénale et osseuse. |

5/ Médicaments et allaitement maternel

La quantité de médicaments retrouvée dans le lait maternel représente souvent une infime partie de la dose administrée à la mère. Malgré cela le principe de précaution pousse souvent à décourager l'allaitement en cas de prise médicamenteuse. En effet en pratique certaines drogues par leur effet et / ou leur passage peuvent poser problème.

Liste non exhaustive des médicaments passant dans le lait maternel

| | | |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Antidiabétique Oraux | Chloramphenicol | Anti Cancéreux |
| Anti Thyroïdiens De Synthèse | Strepto Mycine | Atropine |
| Bromures | Sulfamides | Dérivés Radio Actifs |
| Lithium | Tetracycline | Diazoxide |
| Hydrate De Choral | Anti Coagulants Oraux | Réserpine |
| Alcool | Digitoxine | Inhibiteur Enzymes Des Conversion |
| Tabac | Acebutolol | Colchicine |
| Cocaine | Soins Locaux (Acide Borique) | Indométacine |

IV. Effets indésirables des principaux médicaments en pédiatrie

1) Les Antibiotiques :

Ils représentent, après les antipyrétiques, la prescription médicamenteuse la plus fréquente en pédiatrie. Les effets indésirables sont de trois ordres :

Réaction d'allergie : les bêta-lactamines et plus précisément les pénicillines sont les plus incriminés.

Toxicité : effet fonction des médicaments, de la dose et de la durée du traitement

Résistance microbienne : acquise secondaire souvent à une dose et /ou une durée de traitement incorrectes.

Tout l'effort du praticien doit être tourné vers leur limitation.

Principales familles d'antibiotiques utilisés en pédiatrie

| | | |
|--|---|---|
| Beta lactamines (bactéricides) | pénicilline G et V ampicilline Amoxicilline Cephalosporine | malabsorption |
| Macrolides (Bactériostatique) | erythromycine spiramycine Josamycine | douleurs abdominales |
| Aminoglycosides (Bactéricides) | - Gentamycine - Kanamycine - Amikacine - Streptomycine | Néphrotoxique Atteinte cochleale |
| Vestibulaire Sulfamides (Bactériostatique) | - Sulfaméthoxazole / Triméthoprime | Allergie |
| Vancomycine (bactéricides) | | |
| Chloramphénicol Tétracycline | Non Utilisé Non Utilisé | Aplasie Médullaire Altération Email Dentaire |

2) Les Antipyrétiques :

Ils sont également utilisés comme antalgiques et anti inflammatoires (A.I.N.S)

a) Paracétamol:

Bien toléré. Le plus utilisé des anti pyrétiqes. Sa toxicité hépatique est rare
Posologie : 30 à 60 mg/kg/24h en 2 à 4 prises

b) Acide acétyl salicylique :

- Anti pyrétique et antalgique à des taux sériques de 50 à 100 mg /L
 - Anti inflammatoire à des concentrations sériques de 100 à 300 mg/L
- Posologie :** 50 à 60 mg /kg/24h en 4 à 6 prises per os.

Effets secondaires

Allergie : rash, syndrome de Stevens –Johnson, crise d'asthme

Lésions gastriques : saignements gastro intestinaux

Syndrome de REYE : atteinte hépatique

Intoxication aigue : déshydratation, coma et convulsion

c) Ibuprofen

Analgésique/ anti pyrétique

Posologie : 20-30 mg/kg/24h en 3 prises

Effets secondaires

- digestifs (gastralgies, nausées)
- cutanés

3) Corticoïdes

Action des corticoïdes

Physiologiques :

- **Effet métabolique :** néoglucogenèse, lipogenèse, catabolisme protidique
- **Effet minéralo corticoïdes :** rétention sodique, excretion potassique

Pharmacologiques:

- sur les éléments figurés du sang : augmentation du nombre de polynucléaires
- sur l'immunité : immuno suppressive
- effet anti inflammatoire : 1 pour hydrocortisone, 4 pour la prednisone, 5 pour la methylprednisolone, 30 pour la dexamethasone

Modalités de prescription :

Le traitement intermittent 1 jour sur 2 permet de réduire les effets sur la croissance. Il est préférable de donner le traitement le matin pour tenir compte du rythme circadien de la cortisolémie et l'ACTHhémie. L'absorption intestinale est supérieure à 80%.

Effets secondaires:

Les ajustements des posologie peuvent permettre leur prévention partielle

- Retentissement ou arrêt de la croissance
- Syndrome cushingoïde
- Infection
- Insufisance hypothalamo- surrénalienne
- Oculaire: cataracte, ulcération, glaucome
- Digestifs : ulcers, hémorragies, perforation
- Neuropsychique : excitation, hypertension intra crânienne

Les corticoïdes par voie inhalée ne posent pas de problème d'effets secondaires.

4) Anti- convulsivants

a) phenobarbital :

- Posologie :** - 4 mg/Kg en une prise au coucher (barbitémie efficace 15-25 ug/ml)
- le taux efficace plasmatique est obtenu, par voie orale, entre 7 à 10 jours
- chez le nouveau-né une injection intraveineuse de 20 mg / kg diluée dans 5 ml de S.S.I entraîne une barbitémie efficace en 5mn, maintenue 48 heures

Incidents, accidents:

- Somnolence, vertige, hypocalcémie, rachitisme

b) Diazépam

- Anti convulsivant majeur, anxiolytique, sédatif, myorelaxant

Posologie : - 0,5 mg/kg en I.V

- 1mg /kg par voie orale en 2 prises (0,6 mg /kg puis 0,3 ml x2/24h)
- la voie rectale peut être utilisée efficacement en cas de convulsions.

Effets secondaires :

Ataxie, vertiges, ébriété, dépression respiratoire à fortes doses (I.V)

C) Valproate de sodium :

Posologie : 20 à 30 mg /kg /j en 2 prises par paliers en 6 à 8 jours

Effets secondaires : atteinte hépatique (hépatite)

Pancréatite aigüe exceptionnelle

5) vitamines

a) Vitamine D :

Posologie : 5 mg (200.000 unités) à 1 et 6 mois d'âge

Intoxication : céphalées, vomissements, polyurie et polydipsie

Déshydratation aigüe, insuffisance rénale (néphrocalcinose)

b) Vitamine A :

- pas de supplémentation car l'alimentation diversifiée suffit
- existence de zones de carence en Algérie

Intoxication : hypertension intracrânienne

6) Fer

Voie orale : sels ferreux éventuellement associées à l'acide ascorbique qui en améliore l'absorption

Voie intramusculaire : non utilisée chez l'enfant .Non dénuée de risques (choc anaphylactique), s'adapte mal à un traitement prolongé.

7) transfusion sanguine

Il s'agit d'un traitement substitutif qui doit tenir compte du polymorphisme génétique .Il ne peut être considéré comme un médicament ordinaire car les risques sont spécifiques d'une part , sang et dérivés doivent être gratuits d'autre part.

Accidents:

Accidents immunologiques

- Accidents Hémolytiques immunologiques (erreur de prescription, sang incompatible) avec état de choc, ictère, hémoglobinurie,
- Allo immunisation aux antigènes leuco plaquettaires plus rares aujourd'hui
- Développement d'antis coagulants circulants qui pose un problème thérapeutique difficile chez les malades ayant un déficit constitutionnel en un facteur de la coagulation.

Accidents non immunologique :

- Infection : - par des virus Hépatites B,C, VIH
 - par des bactéries, Ecolie, staphylocoque, klebsiema ,entr bactérie)
 - par des parasites : plasodium falciparum
 - par des agents transmissibles non conventionnels (prions)
- surcharge :
 - circulatoire
 - hémochromatose

V- effets indésirables à long terme

Les scientifiques s'y intéressent de plus en plus. Il devient urgent de mener des études de toxicité sur la croissance, la fertilité et la toxicité spécifique sur certains organes (œil, oreille, etc.....) des traitements anti cancéreux, de certains immunosuppresseurs et de nouveaux médicaments antiépileptiques.

VI- A la recherche de l'évitable :

- l'analyse des effets indésirables des médicaments, en permettant d'identifier les causes, stimule les recherches d'amélioration pour limiter les cas dus à des erreurs évitables. La pharmacovigilance joue un rôle très important.

- Il est temps, aujourd'hui, de passer au stade d'une évaluation spécifique des médicaments en pédiatrie parce que l'enfant a ses particularités, qu'il doit bénéficier des présentations galéniques adaptées et qu'il devient intolérable de le traiter par des médicaments sans AMM ou de le priver des médicaments dont il aurait besoin faute d'études.

