

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://des.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html>: le nom d'utilisateur et le mot de passe sont visioconfCHUVHUG.

Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 9 mars 2010

Première heure

Médicaments chez l'enfant : quand la maturation et la génétique s'en mêlent...

Orateur: Dr M. DIEZZI du CHUV

L'enfant n'est pas un adulte miniature (Jacobi)

1912: des formules ont été élaborées pour les doses pédiatriques, par rapport à l'âge. Puis on s'est rendu compte qu'il existe des aspects développementaux, par exemple chloramphénicol et gray baby syndrome, syndrome de sevrage, toxicité du valproate, effets secondaires plus fréquents pour les nouveau-nés aux soins intensifs.

Du point de vue pharmacocinétique, l'enfant a ses spécificités d'absorption (peau, intestin), de métabolisation (hépatique, rénal), d'élimination (en fonction de l'âge) et aussi d'effet (liaisons aux récepteurs).

Absorption cutanée: la perfusion cutanée, l'hydratation, le rapport poids-surface cutanée varient beaucoup en fonction de l'âge; il y a aussi des phénomènes d'occlusion (couches) Il en va de même pour l'absorption digestive (facteurs de sécrétions d'acide, de bile se modifiant en fonction de l'âge)

L'absorption intramusculaire est dépendante du flux vasculaire.

L'absorption rectale dépend de la qualité du suppositoire, mais également du réseau veineux et de l'existence ou non d'anastomoses veineuses.

Le volume de distribution, la répartition des graisses corporelles de l'eau totale, les liaisons protéiques se modifient rapidement.

Métabolisation: la biotransformation est importante, en particulier par les cytochromes, dont la concentration et l'activité sont moindres dans le bas âge.

En fonction de l'âge, les voies métaboliques utilisées ne sont pas les mêmes. Par exemple l'élimination rénale dépend de la filtration glomérulaire, changeant avec l'âge.

La demi vie des médicaments change, souvent allongée chez le prématuré et le nouveau-né. De ce fait la dose doit être adaptée.

Il faut aussi tenir compte du contexte clinique (par exemple métabolisme modifié en cas de mucoviscidose)

Les récepteurs dépendent de l'âge. Par exemple, chez le rat nouveau-né, les récepteurs mu aux opiacés sont plus nombreux que les delta, responsable d'un moins bon effet antalgique et de plus de dépression respiratoire.

Chez l'enfant, le débit sanguin cérébral est très élevé à 2 ans, l'exposant à un plus grand risque toxique.

L'effet de la ciclosporine est plus marqué chez l'enfant. Les anti-dépresseurs n'ont pas les mêmes effets chez les jeunes, augmentant le risque suicidaire.

Il y a aussi un impact génétique, soit sur les récepteurs, soit sur la métabolisation. Par exemple le métabolisme de l'isoniazide dépend de l'âge, mais aussi du fait d'être métaboliseur lent ou rapide.

En oncologie, l'enzyme TMPT intervenant dans la transformation de la mercaptopurine explique des effets toxiques importants (personnes déficitaires en TMPT, 0,5% de la population). Il en va de même pour le cytochrome CYP3A, responsable de la métabolisation de 50% des médicaments.

Lié à ces différents mécanismes, on peut expliquer que le chloramphénicol soit toxique chez le bébé (problème de métabolisation lente).

Il peut exister un syndrome de sevrage lorsque la mère a pris de la paroxétine, fluoxétine ou sertraline. Le métabolisme par le cytochrome intervient.

Le décès d'un enfant d'une mère traitée par codéine a pu s'expliquer du fait que la mère était une métabolisatrice rapide, ayant transformé la codéine en beaucoup de morphine. Et le bébé était particulièrement sensible du fait qu'il avait beaucoup de récepteurs mu. Aux soins intensifs, on observe beaucoup plus d'effets secondaires des médicaments, surtout pour les analgésiques.

Il y a beaucoup de variables, auxquelles il faut encore rajouter des facteurs environnementaux et de co-médication. Peut-être pourrait-on rajouter dans le test de Guthrie le dosage de quelques-uns de ces systèmes enzymatiques.

Donc:

- les données pharmacologiques sont limitées chez l'enfant, l'enfant n'est pas un petit adulte
- les malades ne sont pas tous les mêmes
- la compréhension de ces mécanismes est nécessaire
- les études pédiatriques sont difficiles à mettre en œuvre mais nécessaires
- une réglementation existe pour obliger l'industrie pharmaceutique à faire ces études
- des réseaux existent : ESDP (European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology)

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch