



phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique



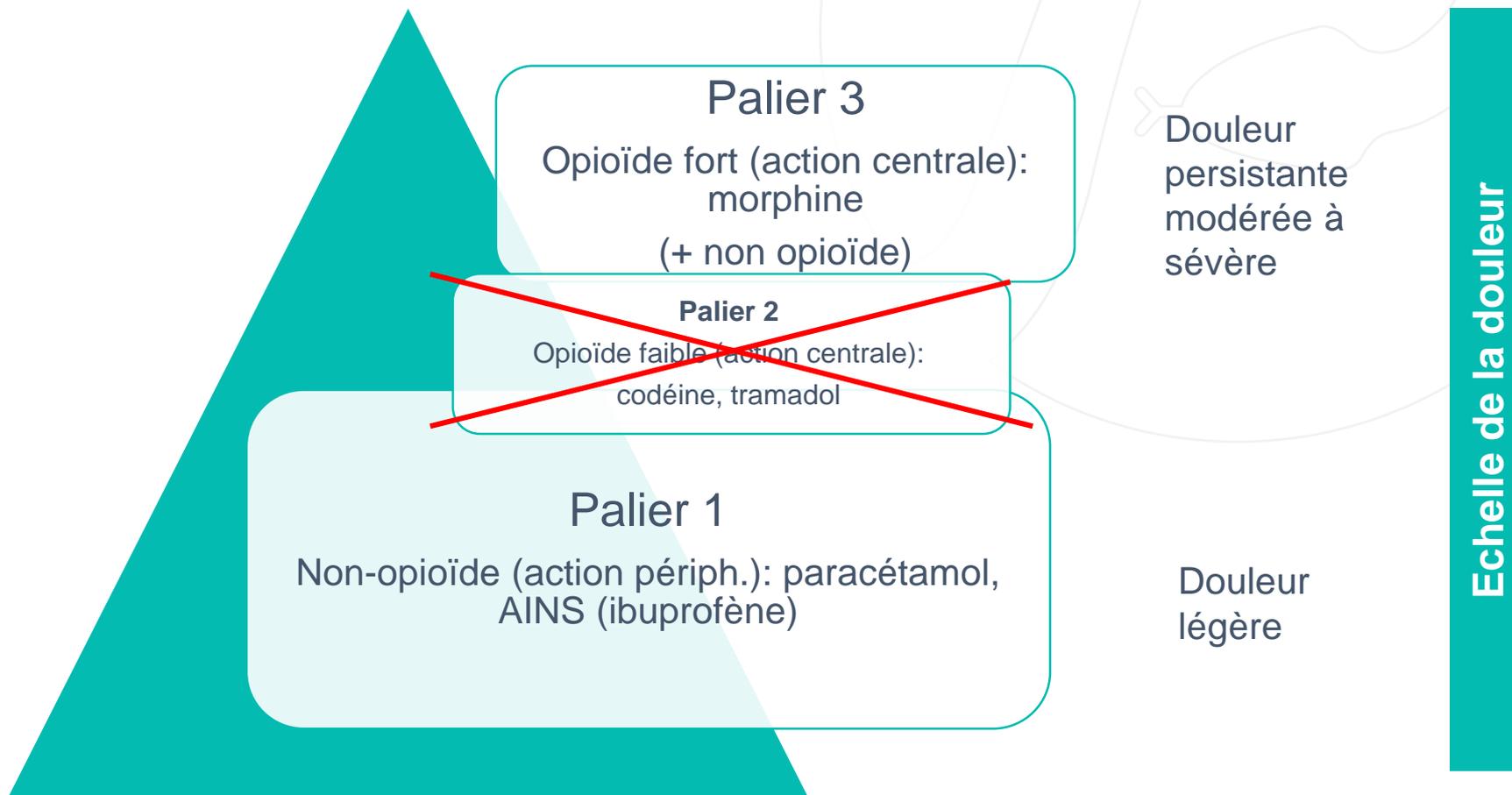
Flash-Infos médicaments
Pédiatrie

Antalgie: palier 1



MAJ: MR 02/24

Rappel: les paliers de l'OMS en pédiatrie



Paracétamol

Propriétés

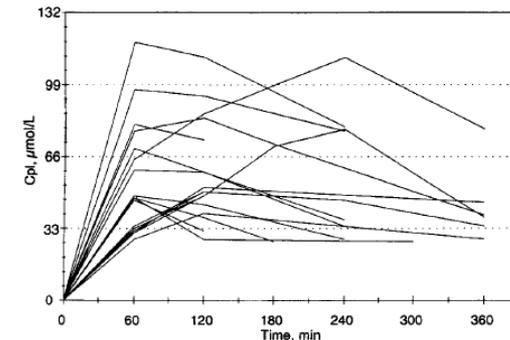
- Mécanisme d'action pas complètement maîtrisé (inhibition COX-1, COX-2, modulation récepteurs cannabinoïdes centraux, opioïdes, sérotoninergiques etc.) mais **bien toléré** et **peu d'interactions**
- Effet synergique avec les AINS et effet «épargnant» d'opiacés lors d'association

Effets indésirables fréquents et interactions

- Eruptions cutanées (urticaire), Réactions allergiques
- Interactions médicamenteuses rares (colestyramine, antivitamines K, médicaments hépatotoxiques (imatinib))

Pharmacocinétique

- Pic plasmatique atteint plus rapidement pour les **formes liquides ou effervescentes** comparé aux comprimés (30minutes vs 45-60 minutes) → effet plus rapide
- Absorption retardée chez l'enfant de moins de 6 à 8 mois en raison d'une **vidange gastrique plus lente** → effet plus lent
- **Absorption rectale:** biodisponibilité variable et temps jusqu'au pic entre 100 et 300 minutes



- Relation **concentrations plasmatiques / effet thérapeutique** pas instantanée → délai de 1 à 2h entre Cmax et effet analgésique
- **La demi-vie** du paracétamol est de 9,6 h chez le nouveau-né, de 4,2 h chez l'enfant et de 2,5 h chez l'adulte

Paracétamol: posologies

Paracétamol	
Posologies: Per os: 5–15 mg/kg Intra-rectal: 15–20 mg/kg toutes les 4–6 heures	Adaptation des doses: Insuffisance rénale sévère allonger intervalle à 8 heures Insuffisance hépatique sévère: contre-indiqué
Doses maximales: nouveau-nés: 75 mg/kg/j enfants et adolescents: 100 mg/kg/j ou 4 g/j	

PAEDIATRICA



Medicine	Dose (oral route)			Maximum daily dose
	Neonates from 0 to 29 days	Infants from 30 days to 3 months	Infants from 3 to 12 months or child from 1 to 12 years	
Paracetamol	5–10 mg/kg every 6–8 hrs ^a	10 mg/kg every 4–6 hrs ^a	10–15 mg/kg every 4–6 hrs ^{a,b}	Neonates, infants and children: 4 doses/day



- Des concentrations sériques de 10 mg/l sont nécessaires pour un **effet antalgique**, alors que des concentrations de 5 mg/l sont suffisantes pour obtenir un **effet fébrifuge**.
- **Une hépatotoxicité et mortalité** ont été décrites chez les enfants recevant des doses **> 90mg/kg/j pendant plus d'un jour, ou une dose unique de ≥ 150mg/kg/j, ou 7,5g.**

Paracétamol - Risque d'hépatotoxicité

Métabolisation du paracétamol

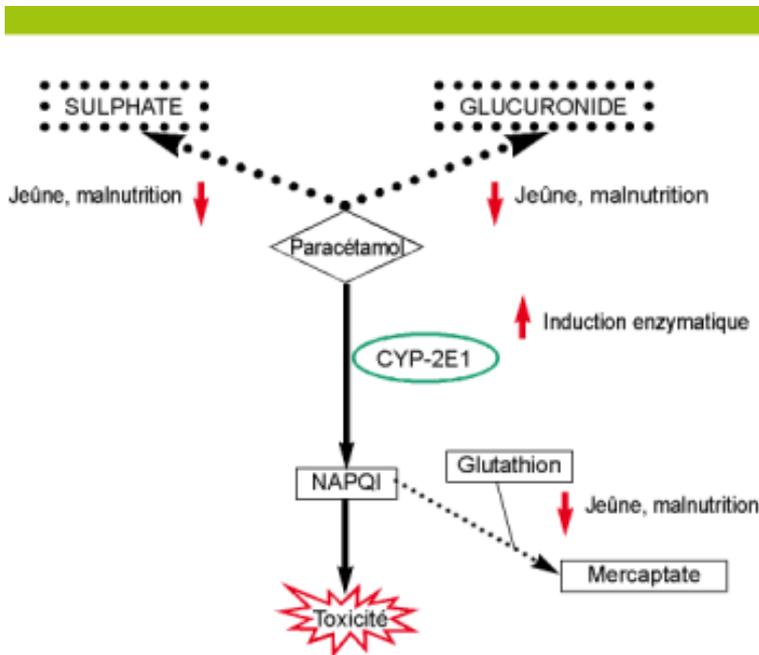


Figure 2B. Métabolisme du paracétamol à dose supra-thérapeutique

CYP-2E1 : cytochrome P-2E1.
NAPQI : N-acétyl p-benzoquinine-imine.

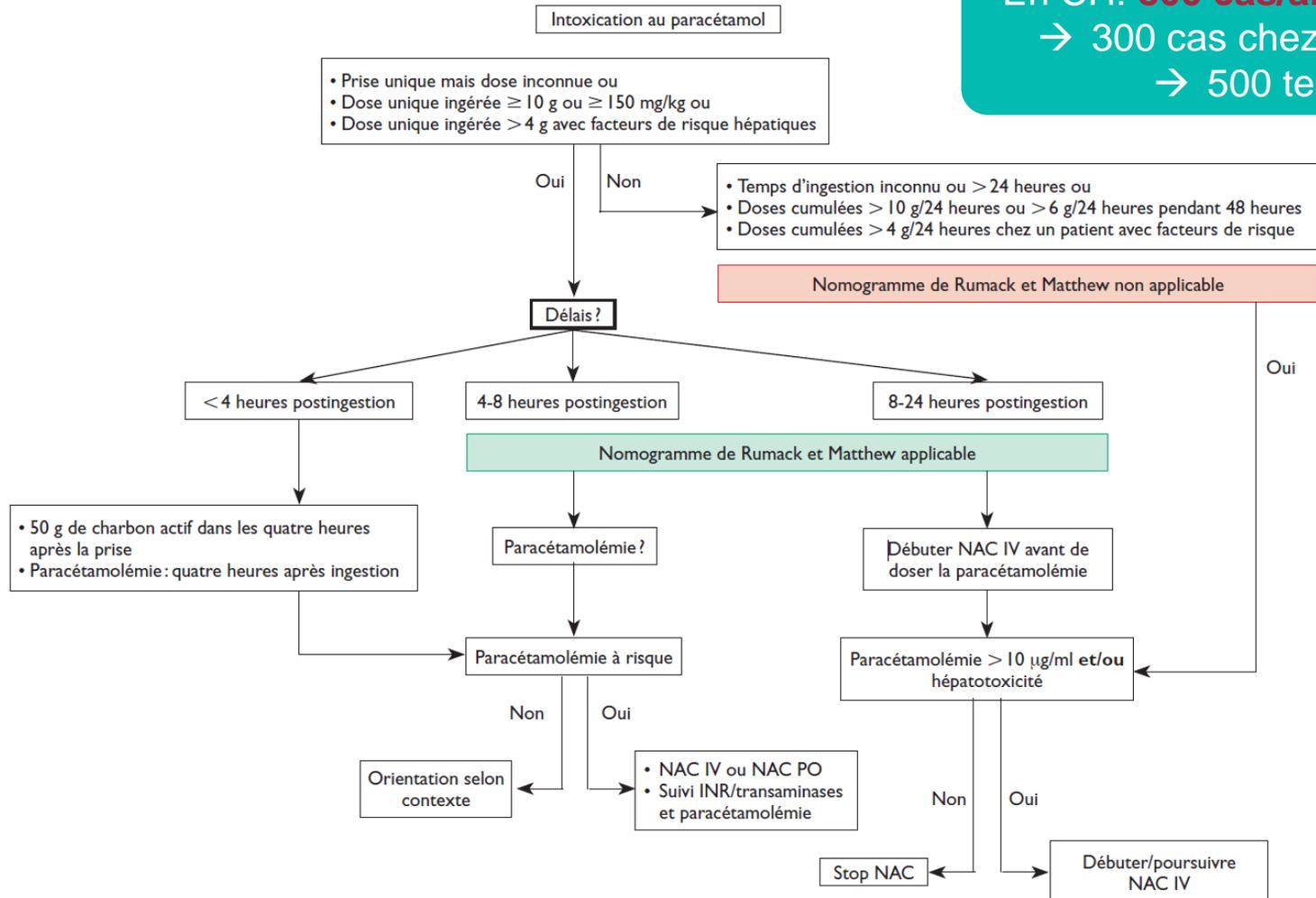
Risque d'hépatotoxicité:

- Par induction enzymatique
 - Anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine)
 - Tabagisme
 - Barbituriques
 - Antituberculeux (rifampicine, isoniazide)
 - Consommation régulière d'alcool au-delà de la quantité recommandée.
- Baisse des réserves de glutathion
 - Jeûne, malnutrition, troubles de l'alimentation, adultes de < 50 kg.
 - Mucoviscidose
 - Hépatopathies aiguës ou chroniques (cirrhose)
 - Alcoolisme

→ Adaptation des doses

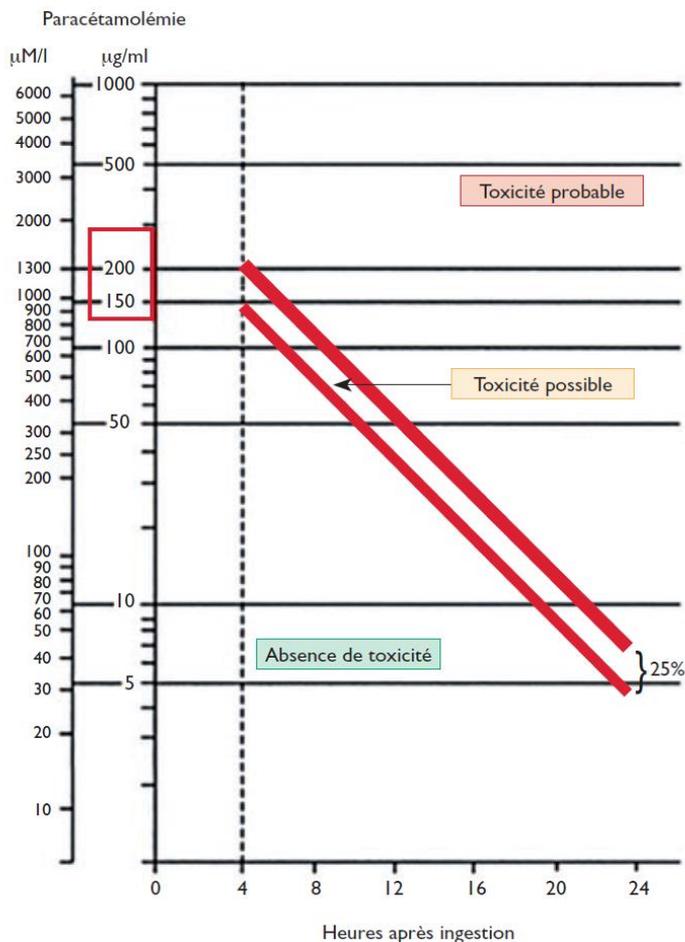
Toxicité du paracétamol - prise en charge

En CH: **800 cas/an** d'intoxication
 → 300 cas chez les enfants
 → 500 tentamen



Toxicité du paracétamol

Nomogramme de Rumack et Matthew



Si le patient se présente > 24h l'ingestion de paracétamol:

→ **Nomogramme non applicable**

→ **Commencer le traitement par NAC**

Prise en charge comme une **intoxication chronique** au paracétamol (enzymes hépatiques, paracétamolémie):

- **Si paracétamolémie < à 10µg/ml et pas d'atteinte hépatique (transaminases à moins de 2x la valeur normale supérieure)**
→ **Interrompre la NAC**

Intoxication au paracétamol: Antidote: N-acétylcystéine (NAC)

- Précurseur du glutathion
- Administration orale ou iv (efficacité similaire)
- Effets indésirables: **réactions anaphylactiques** 6 à 48% en iv. VS **nausées** 23% per os (si vomissements dans les 60 minutes, répéter la dose ou switch iv.)

1) Administration par voie intraveineuse (Prescott): dose totale 300 mg/kg; durée totale 20h.

- bolus initial 150 mg/kg dans du glucose 5% ou NaCl 0.9% sur 15-60 min.
- suivi par 50 mg/kg dans du glucose 5% ou NaCl 0.9% sur 4h (= 12.5 mg/kg/h).
- suivi par 100 mg/kg dans du glucose 5% ou NaCl 0.9% sur 16h (= 6.25 mg/kg/h).

2) Administration par voie orale (Rumack): dose totale 1330 mg/kg; durée totale 72h.

- bolus initial 140 mg/kg;
- ensuite 70 mg/kg toutes les 4h, répétés 17 fois.

Schéma de Prescott (pour enfants et adultes)					par		voie	
Poids	1ère phase 150mg/kg sur 15-60 min		2ème phase 50 mg/kg sur 4h		3ème phase 100 mg/kg sur 16h		intraveineuse	
	Fluimucil®	Glukose 5% NaCl 0.9%	Fluimucil®	Glukose 5% NaCl 0.9%	Fluimucil®	Glukose 5% NaCl 0.9%		
Par 1 kg	0.75 ml	3 ml	0.25 ml	7 ml	0.5 ml	7 ml		
10 kg	7.5 ml	30 ml	2.5 ml	70 ml	5 ml	140 ml		
15 kg	11.25 ml	45 ml	3.75 ml	105 ml	7.5 ml	210 ml		
20 kg	15 ml	60 ml	5 ml	140 ml	10 ml	280 ml		
25 kg	18.75 ml	100 ml	6.25 ml	250 ml	12.5 ml	500 ml		
30 kg	22.5 ml	100 ml	7.5 ml	250 ml	15 ml	500 ml		
40 kg	30 ml	150 ml	10 ml	300 ml	20 ml	600 ml		
50 kg	37.5 ml	150 ml	12.5 ml	300 ml	25 ml	600 ml		
60 kg	45 ml	200 ml	15 ml	400 ml	30 ml	800 ml		
70 kg	52.25 ml	250 ml	17.5 ml	500 ml	35 ml	1000 ml		
80 kg	60 ml	250 ml	20 ml	500 ml	40 ml	1000 ml		
90 kg	67.5 ml	250 ml	22.5 ml	500 ml	45 ml	1000 ml		
100 kg	75 ml	250 ml	25 ml	500 ml	50 ml	1000 ml		
≥ 110 kg	82.25 ml	250 ml	27.5 ml	500 ml	55 ml	1000 ml		

Tableau 3. Indications au traitement de N-acétylcystéine (NAC)

- Paracétamolémie en zone toxique dès quatre heures après une ingestion unique
- Ingestion unique ≥ 10 g (ou ≥ 150 mg/kg) et dosage ne pouvant être obtenu dans les huit heures postingestion
- Prise anamnestique de paracétamol, non datable et évidence d'une atteinte hépatique
- Prise de paracétamol non datable et paracétamolémie > 10 $\mu\text{g/ml}$
- Femmes enceintes et prise d'une dose potentiellement toxique

AINS

- Si réponse insuffisante au paracétamol, en remplacement ou en association



L'ibuprofène est l'AINS le plus employé non pas parce qu'il est plus efficace (efficacité identique entre AINS) mais parce qu'il est le plus sûr car plus de recul d'utilisation

- **L'efficacité clinique** des différents AINS en doses équivalentes est **comparable**.
- Sur le plan individuel, il peut y avoir cependant de grandes différences. La raison de cette variabilité individuelle est inconnue. Un patient non répondeur à un AINS peut répondre à un AINS d'une autre classe.

AINS: effets indésirables en pédiatrie

- Molécule avec le plus de données: ibuprofène
- **Efficacité et sécurité similaire entre paracétamol et ibuprofène** lors d'une utilisation ponctuelle des médicaments
- **Effets indésirables rares mais graves**
 - Réactions allergiques
 - **Saignements gastro-intestinaux** (17/100'000) (ibuprofène ≈ paracétamol)
 - **Exacerbation asthmatique**: 2% de patients asthmatiques de 6 à 18 ans après 1 dose d'ibuprofène
 - **Insuffisance rénale** (inhibition des prostaglandines rénales) → principalement lors de lésions rénales préexistantes ou déshydratation
 - Risque augmenté d'infections invasives à streptocoques du Groupe A → AINS «déconseillé» lors de **varicelle** ou autres infections des tissus mous (risque de fasciite nécrosante)
 - Cardiotoxicité chez les adultes (Inhibition de la COX-2 → effets prothrombotiques sur l'endothélium vasculaire + cardiotoxicité ibuprofène haute doses et diclofénac)



Traitement au long cours, comorbidités (ex: arthrite juvénile), doses, interactions médicamenteuses (ISRS, corticostéroïdes, diurétiques, lithium, etc.), choix des molécules

AINS et effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux : choix des molécules

Mécanisme:

1. Irritation directe
2. Irritation systémique
en inhibant les COX-1 → Baisse des prostaglandines responsables de la perfusion sanguine de la muqueuse GI et de la croissance de l'épithélium

Troubles
GI

ibuprofène

diclofénac

naproxène

indométhacin

piroxicam

kétoprofène

Ketorolac – Tora-dol®

→ prendre avec repas pour réduire le risque

Ibuprofène en pédiatrie

- **Absorption orale rapide** (30-45 minutes avec la suspension)
- Délai de 3h entre la Cmax et la baisse maximale de température
- $\frac{1}{2}$ vie de 2h

Ibuprofène (dès l'âge de 6 mois)

Posologies:

Per os: 5-10 mg/kg toutes les 6-8 heures

Doses maximales: 40-50 mg/kg/j

Pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, mais prudence lors d'atteinte sévère



PAEDIATRICA

Doses d'ibuprofène en pédiatrie

Bénéfice d'utiliser les doses de 600mg en comparaison aux doses de 400mg?

Peu d'études ont étudié la corrélation entre dose, concentration sérique et efficacité....

....Mais, les résultats ne sont pas en faveur d'une différence significative d'efficacité entre les doses de 400mg, 600mg et 800mg (dose unique).

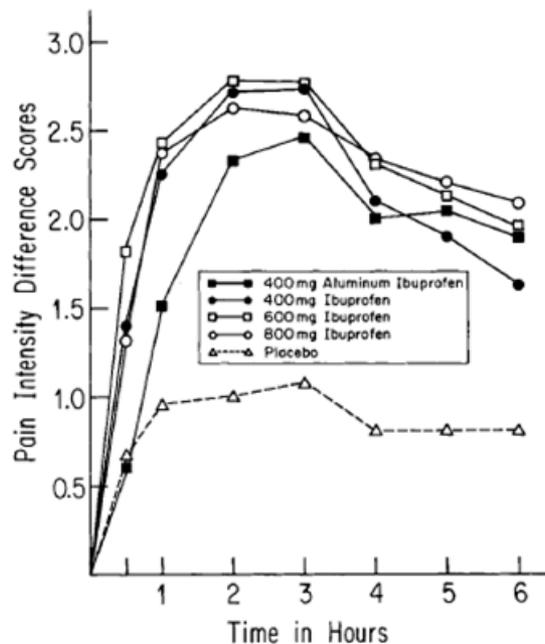


Fig. 1. PID(t) curve.

TABEAU 2

Table Oxford League 2007 d'équivalence analgésique

Classement par NNT croissant. Le NNT représente l'efficacité analgésique; il indique le nombre de patients devant bénéficier du traitement pour qu'un patient voie sa douleur réduite d'au moins 50% en comparaison avec le placebo. NNT: Number Needed to Treat; PO: per os.

Analgésique	Nombre de patients étudiés	Patients avec ≥ 50% d'amélioration (%)	NNT (IC 95%)
Kétorolac 20 mg PO	69	57	1,8 (1,4-2,5)
Kétorolac 60 mg IM	116	56	1,8 (1,5-2,3)
Diclofénac 100 mg PO	411	67	1,9 (1,6-2,2)
Piroxicam 40 mg PO	30	80	1,9 (1,2-4,3)
Paracétamol 1 g + codéine 60 mg PO	197	57	2,2 (1,7-2,9)
Diclofénac 50 mg PO	738	63	2,3 (2,0-2,7)
Ibuprofène 600 mg PO	203	79	2,4 (2,0-4,2)
Ibuprofène 400 mg PO	4703	56	2,4 (2,3-2,6)
Aspirine 1200 mg PO	279	61	2,4 (1,9-3,2)
Tramadol 150 mg PO	561	48	2,9 (2,4-3,6)
Naproxène 550 mg PO	169	46	3,0 (2,2-4,8)
Kétorolac 30 mg IM	359	53	3,4 (2,5-4,9)
Paracétamol 1000 mg PO	2759	46	3,8 (3,4-4,4)
Acide méfénamique 500 mg PO	126	48	4,0 (2,7-7,1)



Privilégier une dose de 400mg d'ibuprofène en première intention

Acide méfénamique

- **Pas d'efficacité supérieure** aux autres AINS
- A des effets secondaires que n'ont pas les autres AINS: **anémie hémolytique**
- **Gastrotoxicité importante** + risque de provoquer une entérite, une colite chez des patients sans prédisposition
- Utilisation à long terme: davantage de lésions du système digestif supérieur et des troubles fonctionnels rénaux



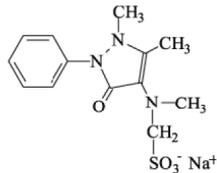
Nimesulide

- le nimésulide a été **retiré du marché** dans de nombreux pays
- Risque **d'atteintes hépatiques graves** (dont des hépatites fulminantes)
- En Suisse → durée maximale de traitement de 15 jours (1/3 des atteintes hépatiques surviennent dans les 15 premiers jours de la prise de nimésulide)
- Contre-indiqué < 12 ans
- → pas plus efficace et + d'effets indésirables → utilisation injustifiée → **choisir une alternative**



Metamizole

- Synonymes: **dypirone** (USA, UK), **noramidopyrine** (F), **novaminsulfone**



Un dérivé de la pyrazolone = AINS



Mécanisme d'action pas entièrement maîtrisé mais:

Effet **anti-inflammatoire** et **analgésique** par inhibition non-sélective de la cyclooxygénase (COX) et donc la synthèse des prostaglandines et du thromboxane, suspicion d'un effet stimulant sur les récepteurs cannabinoïdes

- Effet **spasmolytique et antipyrétique**
- Utilisation dès 3 mois (swissmedicinfo), per os et im uniquement jusqu'à 1 an, puis iv autorisé aussi



Risque d'agranulocytose:

- Raison pour laquelle **hors commerce** dans de nombreux pays (USA, UK, Suède (retrait), Australie, Japon)
- **Risque imprévisible** (court terme, long terme)
- L'incidence des cas d'agranulocytose varie largement selon les sources : de **1 : 1400** en Suède à moins de **1 : 1 000 000** en passant par **1 : 20 000** dans l'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study



phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique