



Toxicologie et Intoxications - Pharmacodépendance - Effets iatrogènes associés

Dr Carole BERTHOLOM
Pharmacien CHPM

Toxicologie : définitions (1)

- Toxicologie
 - Science traitant des substances toxiques, de leurs effets sur l'organisme et de leur identification
 - Etudes toxicologiques
 - essais cliniques
 - Modèles animaux (in vivo)
 - Modèles in vitro
 - Dosages toxicologiques
 - intoxications

Toxicologie : définitions (2)

- Toxique ou poison = Xéno biotique
 - Substance étrangère à la vie (de l'homme), qui après pénétration dans l'organisme, provoque des troubles plus ou moins graves, passagers ou durables, immédiats ou différés, d'une ou plusieurs fonctions vitales

Voies d'exposition

- Respiratoire
 - Médicaments
 - Gaz polluant l'air
 - Cannabis, cocaïne (sniff)
- Transcutanée
 - Médicaments
 - Produits ménagers, d'hygiène
- Per os
 - Médicaments
 - Aliments → hépatite A, salmonellose, listériose, botulisme
 - Végétaux toxiques : Champignons, plantes
 - Amphétamines
- Parentérale : IV, IM, SC
 - Médicaments
 - Drogues (héroïne)

Rappel des différentes doses de médicaments

- Dose usuelle ou dose thérapeutique
- Dose maximale
- Marge thérapeutique

Facteurs de modulation de la toxicité (1)

- Facteurs dépendants du patient
 - Âge
 - Sexe
 - Poids et surface corporelle
 - État physiologique / pathologique
 - Insuffisance rénale
 - Insuffisance hépatique
 - Facteurs génétiques
 - Variabilité du métabolisme hépatique d'un médicament par ex

Facteurs de modulation de la toxicité (2)

- Facteurs dépendants du médicament
 - Propriétés physicochimiques
 - Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques
 - Facteurs liés à la voie d'administration
 - IV > IP > IM > Per os > cutanée
 - Facteurs liés aux interactions médicamenteuses

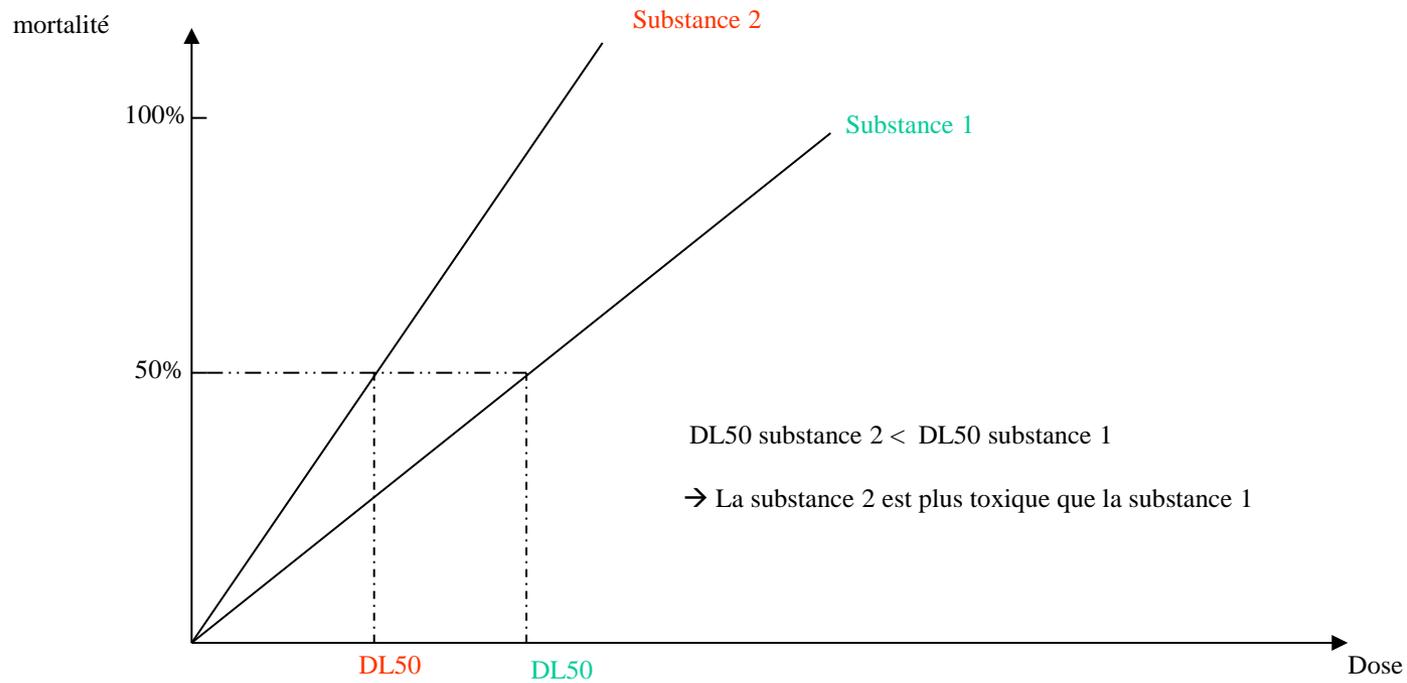
Facteurs de modulation de la toxicité (3)

- Facteurs dépendants de l'environnement
 - Interactions avec les aliments
 - Ex : ↓ toxicité digestive des AINS
 - Tabac
 - Soleil
 - Ex : Photosensibilisation et certains ATB
 - Pollution atmosphérique

Toxicité aiguë – Dose létale

- Toxicité aiguë
 - Absorption d'une dose massive de substance en 1 fois ou en plusieurs fois très rapprochées (<24h)
- Dose létale – DL50
 - C'est la dose entraînant la mort de 50% d'un lot d'animaux d'expérience

Dose létale



Toxicité subaigue

- Résulte de l'absorption répétée d'une substance, pendant un temps limité (max 90 jours, chez l'animal), à des doses relativement élevées
- On cherche à définir les organes et les fonctions touchés par ce toxique

Toxicité chronique

- Résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long (entre 90 jours et 18 mois) de faibles doses de toxiques
- Il s'agit d'une toxicité qui apparaît par cumul du toxique dans l'organisme appelée « toxicité cumulative »
- Différentes doses seuil sont alors déterminées ainsi que les effets cancérogènes, mutagènes, tératogènes du produit

Toxicité génétique (1)

- Mutagénèse
 - Modification soudaine et permanente et transmissible au génotype (ensemble de gènes)

Toxicité génétique (2)

- Cancérogénèse
 - Processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes, envahissant progressivement les tissus et capables de migrer en provoquant l'apparition de foyers secondaires (métastases)

Toxicité génétique (3)

- Tératogénèse
 - Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogénèse) après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes

Cas du Thalidomide

- Mis sur le marché en 1956, comme sédatif
- 1960 : ↗ malformations
 - Phocomégalie (raccourcissement des membres)
 - Amélie (absence de membres)
- > 10.000 enfants nés mal formés
- Fin 1961 : arrêt de commercialisation

- Etudes toxicologiques réalisées
 - mais non tératogène chez le rat!!!

- Indication actuelle : myélome multiple
 - surveillance particulière avec Plan de Gestion des Risques (dosage des β -hcG chez la femme en âge de procréer)

Cas du Distyrbène

- 1946 : Œstrogène non stéroïdien, prescrit contre l'avortement
- 200.000 enfants en gestation sont exposés
- 1973 : 1ers effets secondaires
 - Anomalie morphologique du tractus vaginal
 - ↓ fertilité
- 1983 : retrait du marché
- Nécessité absolue d'un haut niveau de sécurité, car effet sur la descendance visible à l'âge adulte!!!

Toxicité génétique (4)

- Immunotoxicité
 - Modification du nombre de cellules du système immunitaire
 - 2 types d'effets
 - Immunosuppression
 - augmente la sensibilité aux infections
 - Immunostimulation
 - Se manifeste par le développement d'une maladie auto-immune ou par un syndrome allergique

Intoxications

- par les drogues
 - Alcool
 - Cannabis
 - Opiacés (héroïne, morphine)
 - Amphétamines (MDMA = ecstasy, crystal, speed...)
 - Cocaïne (crack)
 - médicamenteuses
- Dosages toxicologiques dans le sang ou les urines

Intoxications médicamenteuses

- **Antidépresseurs tricycliques** : clomipramine (Anafranil°)...
 - **Aspirine** (acide acétyl salicylique)
 - **Anticoagulants** : acénocoumarol (Sintron°), fluindione (Préviscan°), warfarine (Coumadine°), enoxaparine (Lovenox°)...
 - **Barbituriques** : phénobarbital (Gardénal°)...
 - **Benzodiazépines** : oxazepam (Séresta°), prazepam (Lysanxia°...)
 - **Carbamates** : arrêt commercialisation meprobamate (Equanil°)
 - **Paracétamol**
 - **Codéine**
 - **Dérivés morphiniques** : morphine (Skénan°), oxycodone (Oxycontin°)...
- } Opiacés

Intoxications médicamenteuses

- **Intoxications volontaires :**

- **Médicaments les plus souvent en cause :**

- paracétamol (15%)

- anxiolytiques (bromazepam, alprazolam...)

- hypnotiques (zolpidem, zopiclone)

Très souvent association de plusieurs médicaments

- **Mortalité des intoxications médicamenteuses,**
toutes causes confondues :

- 2 pour mille intoxications

Intoxications médicamenteuses

- **Evaluer la gravité immédiate : examen clinique**
 - **Etat de conscience**
 - **Respiration**
 - **Rythme cardiaque**
 - **Tension artérielle**
 - **Température corporelle**

Selon le type d'intoxication, l'état des patients peut se détériorer rapidement, pouvant justifier une hospitalisation immédiate pour surveillance clinique rapprochée

- **Reconnaître un syndrome clinique évocateur**
 - **Signes oculaires, cutanés, digestifs**
 - **Tonus musculaire, réflexes**
 - **Odeurs particulières**

+ difficile si intoxication par différents types de médicaments impliqués 23

Intoxications médicamenteuses

- **Si médicament ingéré : limiter l'absorption du médicament**
 - **Charbon activé par voie orale**
 - **A utiliser le plus tôt possible, dans les 2h suivant l'ingestion**
 - **Si le médicament impliqué peut être adsorbé par le charbon**
 - Possible pour Salicylés, Paracétamol, Barbituriques, Antidépresseurs imipraminiques, Digitaliques, Benzodiazépines
 - Pas d'adsorption de Colchicine, Ethanol, Ethylène glycol, Lithium, Sels de fer
 - **Si le patient est conscient et en l'absence de risque de fausse route (absence de vomissements ou de convulsions)**
 - **Lavage gastrique : exceptionnellement**

Intoxications médicamenteuses

- **Traitements spécifiques « antidotes »**
 - **Antagonistes des médicaments responsables de l'intoxication**
- Exemples :
- Antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines
 - Antagoniste des récepteurs aux opiacés
 - Anticorps anti-digitaliques
- **Élimination éventuelle du médicament par dialyse**
 - **Traitement symptomatique non spécifique**

Intoxications médicamenteuses : paracétamol

- **Signes : tardifs, dans les 24h après l'ingestion**

Nausées et vomissements, parfois léthargie et hypersudation

Nécrose hépatique maximale en 3 à 4 jours : insuffisance hépatique avec encéphalopathie, hémorragies, hypoglycémie, œdème cérébral

L'intoxication grave peut parfois être mortelle en l'absence de transplantation hépatique

- **Mécanisme de toxicité**

Paracétamol métabolisé surtout par le foie



Métabolite cytotoxique



Inactivation du métabolite toxique avec du glutathion

**Si surdosage en paracétamol, stock insuffisant de glutathion
d'où accumulation du métabolite cytotoxique**

Intoxications médicamenteuses : paracétamol

- **Pas de corrélation entre la quantité ingérée et la gravité de l'intoxication**
 - Adultes et enfants > 6 ans : hospitalisation nécessaire si dose ingérée > 150 mg/kg (prise unique) ou si dose ingérée > 200 mg /kg (ou 10 g) (au cours des dernières 24h)
 - Toxicité majorée si :
Alcool, maladie hépatique, malnutrition, ingestion répétée de surdoses modérées de paracétamol
- **Traitement : Acétylcystéine**

Précurseur du glutathion qui va pouvoir inactiver le métabolite toxique du paracétamol

Intoxications médicamenteuses : paracétamol

- **Traitement : Acétylcystéine**

- Effet optimal si administration dans les 8 à 10 premières heures suivant l'intoxication (action encore après 24h)
- Instauration du traitement en fonction du dosage de paracétamol sanguin à partir de 4h après l'ingestion de paracétamol
- Risque de toxicité hépatique évalué en fonction de la concentration plasmatique en paracétamol et du temps écoulé depuis l'ingestion
cf normogramme de Prescott
- Posologie : 150 mg/kg IV dans 250 ml Glucose 5% (perfusion de 1h)
puis 70 mg/kg dans 500 ml Glucose 5% (perfusion de 4h)
Puis 100 mg/kg dans 1000 ml Glucose 5% (perfusion de 16h)

Intoxications médicamenteuses : paracétamol

- **Diminuer la fréquence et la gravité des intoxications**
 - **Mesures préventives :**
 - **Réduire les quantités disponibles en deça des doses toxiques**
cf les conditionnements de spécialités commercialisées

En France, depuis 1982, quantité maximale par conditionnement (boîte)
= 8 g de Paracétamol pour les présentations pour l'adulte

Soit 16 doses unitaires de 500 mg

Soit 8 doses unitaires de 1 g

Au Royaume Uni, avant 1998, pas de limite des quantités par
conditionnement : fréquence des décès par suicide liés au paracétamol = 4
fois plus élevée qu'en France

Changement de réglementation en 1998 avec réduction de la fréquence et de
la gravité des intoxications aiguës

Intoxications médicamenteuses : paracétamol

- **Diminuer la fréquence et la gravité des intoxications**
 - **Mesures préventives :**
 - **Pédiatrie : toujours veiller à exprimer la posologie de Paracétamol en mg**

Surdosages observés = 10 fois la posologie prescrite

Cause d'erreur la plus fréquente = confusion entre la posologie prescrite en mg et l'administration en ml

Or la Concentration des spécialités de Paracétamol injectable est de 10 mg/ml

Intoxications médicamenteuses : benzodiazépines et apparentés

- **Signes :**

Dépressions respiratoires, rarement graves en l'absence d'autre toxique associé (alcool...)

- **Traitement : Flumazenil** (si coma nécessitant une assistance respiratoire)

- Injection IVD 0,3 mg (adulte) puis 0,2 mg IVD à renouveler toutes les 60 secondes sans dépasser une dose totale de 2 mg
- Risque d'agitation sévère par sevrage avec risque de convulsions, notamment si intoxication avec une substance convulsivante (exemple : antidépresseur imipraminique)

Médicaments et effets toxiques (1)

| FAMILLE CHIMIQUE | SPECIALITE/DCI | EFFETS TOXIQUES SUR L'ORGANISME |
|-------------------------------|---|---|
| Opiacés | morphine (Skenan® – Moscontin®) | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dépression respiratoire</u> – dépassement des capacités physiques - dépendances psychique et physique |
| Benzodiazépines et apparentés | <ul style="list-style-type: none"> - flunitrazépam (Rohypnol®) - bromazépam (Lexomil®) – zolpidem (Stilnox®) - zopiclone (Imovane®) | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dépression du SNC</u> → <u>somnolence</u> → <u>coma</u> (selon dose) • Cas bénins : signes de confusion mentale, léthargie • Cas + sérieux : ataxie, hypotonie, <u>hypotension</u> <u>dépression respiratoire</u> - dépendance |

Médicaments et effets toxiques (2)

| FAMILLE CHIMIQUE | SPECIALITE/DCI | EFFETS TOXIQUES SUR L'ORGANISME |
|------------------|------------------------------|--|
| Barbituriques | Phénobarbital (Gardenal®) | <ul style="list-style-type: none">Dans l'heure suivant la prise : <u>nausées, vomissements, céphalées, confusion</u>, voire <u>coma</u> + troubles neurovégétatifs (<u>bradypnée</u> irrégulière - encombrement trachéobronchique – <u>hypotension artérielle</u>) |
| Amphétamines | ECTASY - MDMA | <ul style="list-style-type: none">Troubles : <u>cardiaques</u> – <u>neurologiques</u> – <u>psychiatriques</u> – défaillance respiratoire – accoutumance avec surestimation à la fatigue physique |

Autres Intoxications médicamenteuses : syndrome malin des neuroleptiques (1)

- **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**

Le SMN est une réaction de type idiosyncrasique rare du fait d'une utilisation plus raisonnée et prudente des neuroleptiques. La cause est médicamenteuse (intoxication médicamenteuse ou toxidrome). La fréquence est estimée entre 0,02 % et 3 % des personnes recevant des neuroleptiques.

Le syndrome s'installe **progressivement** dans les jours suivant l'introduction d'un neuroleptique. Plus rarement, il s'agit d'heures ou de semaines.

- **Signes :**

Troubles de la conscience, hyperthermie grave ($> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$), tachycardie, pression artérielle variable, rigidité musculaire

Urgence médicale car mise en jeu du pronostic vital : mortalité estimée à 10 %, évolution en 1 à 2 semaines

Autres intoxications médicamenteuses : syndrome malin des neuroleptiques (2)

- **Traitement :**
 - **Refroidissement**
 - **Réhydratation**
 - **Contrôle de l'acidose métabolique (alcalinisation)**
 - **Dantrolène par voie IV**

Autres intoxications médicamenteuses : syndrome sérotoninergique (1)

- **Syndrome sérotoninergique :**
 - Série de symptômes divers associés d'un patient à l'autre
 - Quelques cas en cas de surdosage d'un seul médicament
 - Lié le plus souvent à l'association de 2 médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique (surtout des psychotropes)
- **Médicaments impliqués :**
 - Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : iproniazide (antidépresseur), linézolide (antibiotique), moclobémide (antidépresseur), sélégiline et rasagiline (antiparkinsoniens)
 - Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (amitryptiline, clomipramine...)
 - Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)
 - etc

Autres intoxications médicamenteuses : syndrome sérotoninergique (2)

- **Signes :**

Apparition (éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle) d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès

- Symptômes d'ordre psychique : agitation, confusion, hypomanie, voire coma
- Symptômes végétatifs : hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation
- Symptômes moteurs : myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité
- Symptômes digestifs : diarrhée

- **Traitement : uniquement symptomatique**

Evolution le plus souvent favorable

Formes graves : hyperthermie sévère, convulsions, voire décès

LISTE D'ANTIDOTES EN CAS D'INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE

http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7270.pdf

Guide des antidotes d'urgence

Edition 2017



Observatoire des
Médicaments
Dispositifs médicaux
Innovations Thérapeutiques

Antidotes

| INTOXICATION PAR : | ANTIDOTES |
|---|---|
| Anesthésiants locaux | Emulsion lipidique 20 % (hors AMM) |
| Anti-arythmiques classe IC | Bicarbonate de sodium Adrénaline |
| Anticoagulants oraux (AVK et AOD) | Par voie orale : Vitamine K1 (AVK) Par voie IV : PPSB (AVK) Vitamine K1 (AVK) Idarucizumab (<i>Praxbind</i> ®) (Dabigatran) |
| Antidépresseurs tricycliques | Bicarbonate de sodium Adrénaline |
| Antiémétiques (dyskinésie buccofaciale) | Trihexyphénidyle |
| Antracyclines (extravasation) | Dexrazoxane |
| Atropine et dérivés | Physostigmine |
| Baryum (sels) | Magnésium sulfate |

Antidotes

| INTOXICATION PAR : | ANTIDOTES |
|---|--|
| Benzodiazépines et apparentés | Flumazénil |
| Bêta-adrénergiques (trichloréthylène, théophylline, caféine) | Esmolol Labétolol |
| Bêta-bloquants | Glucagon Adrénaline Isoprénaline |
| Chloroquine | Adrénaline Diazépam Bicarbonate de sodium |
| Dabigatran (Pradaxa®) | Idarucizumab (Praxbind®) |
| Digitaliques (Médicaments et plantes : digitale, laurier-rose...) | Anticorps spécifique anti-digitalique (DigiFab®) |
| Divalproate | L-Carnitine |

Antidotes

| INTOXICATION PAR : | ANTIDOTES |
|----------------------------------|---|
| Fer Sels ferreux ou ferriques | Déféroxamine |
| Héparine | Protamine sulfate |
| Insuline | Glucagon |
| Isoniazide | Vitamine B6 |
| Méthémoglobinisants | Bleu de méthylène |
| Méthotrexate | Folate de calcium Lévofofolinate de Calcium Carboxypeptidase-G2 (Voraxaze®) |
| Morphinomimétiques | Naloxone |

Antidotes

| INTOXICATION PAR : | ANTIDOTES |
|---|---|
| Neuroleptiques (Syndromes extra pyramidaux) | Trihexyphénidyle |
| Neuroleptiques (Syndrome malin) | Dantrolène |
| Opiacés | Naloxone |
| Paracétamol | N-acétylcystéine |
| Raticides de type anti-vitamine K (AVK) | Par voie orale : Vitamine K1 Par voie IV : PPSB Vitamine K1 |
| Sulfamides hypoglycémiants | Octréotide |
| Thyroxine | Propranolol |
| Valproate, Valpromide | L-Carnitine |

Antidotes :

correspondance DCI – nom commercial

Anexate® (FLUMAZÉNIL)
Anticholium® (PHYSOSTIGMINE = ÉSÉRINE).....
Artane® (TRIHÉXY-PHÉNIDYLE).....
Atropine.....
Avlocardyl® (PROPRANOLOL)
BAL® (DIMERCAPROL)
Beriner® (INHIBITEUR DE LA C1 ESTERASE).....
Bicarbonate de sodium.....
Bleu de méthylène (BLEU DE MÉTHYLÈNE)
Brévilbloc® (ESMOLOL).....
Bridion® (SUGAMMADEX)
Confidex® (PPSB)
Contrathion® (PRALIDOXIME)
Curethyl® (ETHANOL 95%).....
Cyanokit® (HYDROXO-COBALAMINE).....
Dantrium® (DANTROLÈNE).....
Desféral® (DÉFÉROXAMINE).....
Digifab® (ANTICORPS SPÉCIFIQUE ANTI-DIGITALIQUE).....
EDTA Calcique® (CALCIUM ÉDÉTATE DE SODIUM).....
Epinéphrine® (ADRÉNALINE)
Firazyr® (ICATIBANT)
Folinate de calcium (FOLINATE DE CALCIUM).....
Glucagen® (GLUCAGON)
Glucosate de calcium (GLUCONATE DE CALCIUM)
Hidonac® (N-ACÉTYLCYSTÉINE)

Intralipide® (EMULSION LIPIDIQUE à 20 %)
Isuprel® (ISOPRENALINE).....
Kanokad® (PPSB)
Karnodyl® (PROPRANOLOL).....
Légalon SH® (SILIBININE)
Levocarnil® (L-CARNITINE).....
Lévofolinate de calcium.....
Magnésium sulfate.....
Médialipide® (EMULSION LIPIDIQUE à 20 %).....
Narcan® et génériques (NALOXONE).....
Octaplex® (PPSB)
Oxygène.....
Potassium iodure.....
Praxbind® (IDARUCIZUMAB)
Protamine sulfate.....
Pyridoxine® (VITAMINE B6)
Sandostatine® (OCTRÉOTIDE).....
Savène® (DEXRAZOXANE).....
Succinaptal® (ACIDE DIMERCAPTO-SUCCINIQUE (DMSA)).....
Succimer® (ACIDE DIMERCAPTO-SUCCINIQUE (DMSA))
Toxicarb® (CHARBON VÉGÉTAL ACTIVE)
Trandate® (LABÉTALOL)
Vallium® (DIAZÉPAM).....
Viperfav® (SÉRUM ANTIVENIMEUX CONTRE LES VIPÈRES).....
Vitamine K1.....
Voraxaze® (CARBOXYPEPTIDASE-G2).....

Pharmacodépendance : plan

- Définitions
 - Pharmacodépendance
 - Dépendance physique
 - Dépendance psychique
 - Tolérance
- Classification des substances psychoactives
 - Sédatifs
 - Hallucinogènes
 - Excitants
- Usage détourné d'un médicament
- Voies d'administration des substances psychoactives
- Traitements de substitution
- Réglementation
 - Addictovigilance
 - Sécurisation de la prescription et de la dispensation

Pharmacodépendance

Définition OMS, 1969

- État psychique et quelquefois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, caractérisée par des réponses comportementales et autres qui comportent toujours une compulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique, afin d'en ressentir à nouveau, ses effets psychiques (*perçus comme agréables*) et pour quelquefois éviter l'inconfort de son absence.
- Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance.



Dépendance physique

- ou addiction
 - Réaction physiologique (apparition de troubles intenses) lorsque l'administration de la substance est suspendue
 - Syndrome de sevrage, manque

Dépendance psychique

- ou assuétude
 - Besoin irrésistible de renouveler la prise de la substance afin d'en ressentir ses effets (plaisir) ou pour éviter déplaisir

Tolérance

- Ou accoutumance
 - Diminution de l'activité pharmacologique d'une substance nécessitant une augmentation des doses pour maintenir ses effets
 - Explications :
 - Augmentation de l'élimination hépatique
 - Régulation des récepteurs
 - Régulation physiologique

Substance psychoactive

- Substance d'origine naturelle ou synthétique qui modifie une ou plusieurs fonctions de l'organisme humain :

- Activité mentale
- Sensations
- comportement



- Impact sur comportement social, professionnel...
- Risques et dangers pour la santé...

Classification des Substances psychoactives

- Sédatifs
 - Ayant des propriétés anxiolytiques ou favorisant le sommeil
 - Barbituriques, BZD, opiacés,
 - Autres : alcool, méprobamate, hydrate de Chloral ...
- Hallucinogènes
 - Acide lysergique ou LSD, Champignons hallucinogènes (psylocybine, psilocine)
 - MDMA
 - Autres : cannabis, Kétamine...
- Excitants
 - Ayant des propriétés stimulantes, utilisées pour augmenter la vigilance, les facultés intellectuelles
 - Amphétamines et apparentés
 - Cocaïne
 - Autres : nicotine, caféine...

Usage détourné d'un médicament

- Mésusage
 - Utilisation non-conforme au RCP
 - Indication hors AMM, non respect voie d'administration ou posologie, automédication...
 - Ex : benfluorex (Médiator^o), clonazepam (Rivotril^o)
 - Abus
 - Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique
 - Ex : antitussifs opiacés (à base de dextrométhorphan)
 - Dopage
 - Utilisation à des fins de performance physique ou intellectuelle
 - Ex : Beta-Bloquants en prévention de situation stressante
- Conséquences :
- Intoxication Médicamenteuse Volontaire, soumission chimique, revente, trafic...

Voies d'administration des substances psychoactives

- Voie orale
- Voie injectable
- Inhalation
- Voie sublinguale
- Voie transcutanée

Traitements de substitution (1)

- Ne doivent pas être injectables ou injectés
- Ne doivent pas passer rapidement dans le cerveau
 - Cinétique lente
 - 1 prise/j
- Ne doivent pas donner lieu à un mésusage
- Doivent avoir une AMM
 - Méthadone®
 - Buprénorphine (Subutex®)

Traitements de substitution (2)

| TOXIQUES | TRAITEMENT SUBSTITUTIF |
|----------|--|
| Opiacés | <ul style="list-style-type: none">• Methadone® sirop – gélules• Buprénorphine (Subutex®) comprimés• Prise en charge psychologique et sociale |
| Tabac | <ul style="list-style-type: none">• Substituts nicotiques (gommes – tts – tablettes...)• Traitement médicamenteux : bupropion (Zyban®)– varénicline (Champix®) |
| Alcool | <p>Traitement médicamenteux :</p> <ul style="list-style-type: none">•anxiolytiques (BZD)•+ Vitaminiques : B1 + B6 + PP•+ médicaments visant à réduire l'appétence pour l'alcool : naltrexone (Revia®) – acamprosate (Aotal®) – nalmefene (Selincro®) - baclofene (Lioresal®)•+ médicament antabuse : disulfurame (Esperal®)•+ Prise en charge psychologique et sociale |

Traitements de substitution (3)

| TOXIQUES | TRAITEMENT SUBSTITUTIF |
|--|---|
| <p>Autres dépendances</p> <ul style="list-style-type: none">• Amphétamines et dérivés et cocaïne | <ul style="list-style-type: none">• Prise en charge psychologique et sociale• Arrêt de la substance• + traitement médicamenteux BZD ou neuroleptique et/ou antidépresseur sédatif |
| <p>Benzodiazépines</p> | <ul style="list-style-type: none">• Pas d'arrêt brutal des BZD : ↓ les doses progressivement |

Addictovigilance

- Surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non (sauf alcool et tabac)
- Déclaration obligatoire de cas graves (art R5132-113 et 114)

Sécurisation de la prescription et de la dispensation (1)

- Pour éviter les risques de mésusage et de pharmacodépendance
- Réglementation des stupéfiants
 - Ordonnance sécurisée
 - Rédaction de la posologie en toutes lettres
 - Durée maximale de prescription
 - Délivrance +/- fractionnée
 - Chevauchement de prescription interdit
 - Enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance si ce n'est pas le patient
 - Justificatif d'identité du porteur si non connue
 - Conservation de l'ordonnance pendant 3 ans

Ordonnance sécurisée

Prescripteur
nom-prénom
adresse
qualité
n° d'identification
(pré-impression en bleu, d'une teinte et d'une intensité données)

Bénéficiaire
nom-prénom
sexe-âge
taille-poids si nécessaire

Date de la prescription

Dénomination commune :
- durée de traitement
en toutes lettres :
- nombre d'unités thérapeutiques par prise
- nombre de prises et dosage

Spécialité pharmaceutique :
- durée de traitement ou nombre de conditionnements
en toutes lettres :
- nombre d'unités thérapeutiques par prise
- nombre de prises et dosage

N° d'identification du lot

Signature du prescripteur
apposée sous la dernière ligne de la prescription afin de rendre inutilisable l'espace laissé libre

Le prescripteur peut indiquer au centre du carré le nombre de spécialités prescrites

Carré pré-imprimé en micro-lettres

**0
0
0
N**

Docteur DUPONT Jacques
rue des Charmilles
59600 LILVILLE

Médecine générale
59. 1 -----

le 09/11/2001

Madame Paule DURAND
55 ans

Sulfate de morphine soixante milligrammes gélule voie orale
Une gélule à soixante milligrammes matin et soir pendant 14 jours

SPECIALITE A
Une gélule à soixante milligrammes matin et soir, 2 boîtes de 14 gélules

DUPONT

Sécurisation de la prescription et de la dispensation (2)

- Durée de prescription réduite
 - Arrêté du 7/10/1991
 - Médicaments à visée hypnotique (ex : nitrazepam (Mogadon°), zopiclone (Imovane°)...
 - 4 semaines
 - Médicaments à visée anxiolytique (ex : oxazepam (Seresta°)...
 - 12 semaines

Sécurisation de la prescription et de la dispensation (3)

- Nombreuses réévaluations du bénéfice/risque :
 - 1^{er} cas : Conformité à 1 partie de la réglementation des stupéfiants...
 - = prescription sur ordonnances sécurisées
 - Flunitrazepam (Rohypnol^o) (2001)
 - Clonazepam (Rivotril^o) per os (sept 2011)
 - Tianeptine (Stablon^o) (sept 2012)

Sécurisation de la prescription et de la dispensation (3)

- Nombreuses réévaluations du bénéfice/risque :
 - 2^{ème} cas : Restriction de prescripteurs à l'instauration...
 - Pédiatres et neurologues pour clonazepam (Rivotril^o) per os (janv 2012)
 - Indication AMM : épilepsie

Sécurisation de la prescription et de la dispensation (2)

- Nombreuses réévaluations du bénéfice/risque :
 - 3^{ème} cas : arrêt de commercialisation !
 - clorazépate/acéprométazine/acépromazine (Noctran°) (oct 2011)
 - Meprobamate (Equanil° et Mepronizine°) (janv 2012)
 - Flunitrazepam (Rohypnol°) (avril et sept 2013)

Autres mesures

- Formulations galéniques modifiées
 - Pour limiter le risque de soumission chimique
 - Solution buvable de RIVOTRIL colorée en bleue
 - Colorant rouge pour ROHYPNOL cp (1998)

Iatrogénie médicamenteuse : cas du sujet âgé

Définition Iatrogénie

Ensemble des effets non voulus sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé

Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

- Sujet âgé : personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et poly pathologique
- Effets indésirables médicamenteux 2 fois plus fréquents après 65 ans
- 10 à 20% de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation
- 30 à 60% des effets indésirables des médicaments sont prévisibles et évitables

Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique :

Objectif de réduire la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées et de réduire la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse entraînant une hospitalisation

Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

- Une **cause médicamenteuse** doit systématiquement être évoquée devant toute altération de l'état de santé d'une personne âgée dont l'explication n'est pas d'emblée évidente
- Signes souvent peu spécifiques :
 - altération de l'état général
 - chutes
 - perte d'autonomie
 - clinophilie

Facteurs de risque

- **Liés à l'âge et au vieillissement :**
 - **Conséquences sur l'action des médicaments (1)**
 - **Pharmacocinétique** des médicaments modifiée par :
 - **l'altération de la fonction rénale**
 - ➡ diminution de l'élimination urinaire des médicaments
 - **la dénutrition**
 - ➡ risque de surdosage de médicaments fortement liés aux protéines
 - **la perte ostéo-musculaire et le gain adipeux**
 - ➡ modification de la distribution des médicaments
 - **la modification de la barrière hémato-encéphalique**
 - ➡ augmentation du passage de médicaments au niveau nerveux central

Facteurs de risque

- **Liés à l'âge et au vieillissement :**

- **Conséquences sur l'action des médicaments (2)**

- *Pharmacodynamie* des médicaments modifiée par :

- **le vieillissement du coeur**

- ➡ plus grande sensibilité à certains médicaments (troubles du rythme cardiaque)

- **la fragilité osseuse**

- ➡ risque d'hypotension orthostatique lié à certains médicaments peut favoriser des chutes et des fractures

Défaut des mécanismes physiologiques de compensation

Facteurs de risque

- **Liés à l'âge et au vieillissement :**
 - **En résumé : Attention !**
- Modifications physiologiques chez le sujet âgé**



Pathologies chroniques

Episodes aigus (déshydratation, décompensation cardiaque, infection.....)

Facteurs de risque

- **Liés à l'âge et au vieillissement :**
 - **Difficultés pour l'administration des médicaments**
 - Réduction des capacités physiques
 - Difficultés de communication
 - Troubles de la déglutition
 - Baisse de l'acuité visuelle ou de l'audition
 - Troubles de la mémoire et de la compréhension

Formes orales : comprimés, gélules

COUPER, ECRASER OUVRIR, QUELS SONT LES RISQUES POTENTIELS ?

- ⇒ Erreur de dosage, sur ou sous dosage
- ⇒ Toxicité locale avec irritation ou ulcération des muqueuses
- ⇒ Modification des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques ou pharmacologiques engendrant une toxicité, ou une perte d'effet

REGLES GENERALES

- ⇒ En l'absence de rainure sur un comprimé, la division est aléatoire et devrait être évitée
Il est préférable :
 - d'utiliser un autre dosage, une autre forme ou spécialité
- ⇒ Il ne faut pas couper, écraser, ouvrir les formes orales :
 - √ Gastro-résistantes (sauf pour les sondes jéjunales)
 - √ A libération modifiée (retard, LP, LM, Oros,...), les gélules LP peuvent être ouvertes mais leur contenu non écrasé
 - √ Contenant des principes actifs instables à l'air ou à la lumière
 - √ A base de substances irritantes
 - √ Contenant des principes actifs toxiques
 - √ Contenant des substances à marge thérapeutique étroite (AVK, anticonvulsivant, digoxine)
 - √ Contenant un excipient huileux (capsules)

Formes orales : comprimés, gélules

EN PRATIQUE

- ⇒ Vérifier si le médicament ne peut être remplacé par une autre forme (liquide, sachet, cpr effervescent, dispersible, suppositoire) ou un autre médicament
- ⇒ Vérifier si le comprimé peut être écrasé ou coupé, la gélule ouverte
 - Sur le Vidal® à la rubrique posologie
 - Sur le guide d'utilisation des médicaments
 - En appelant la pharmacie
- ⇒ Pour couper un comprimé utiliser de préférence un coupe comprimé
- ⇒ L'administration après ouverture des gélules ou broyage des comprimés doit toujours se faire extemporanément pour éviter toute altération du principe actif (Les principes actifs peuvent être instables à l'air ou à la lumière)
- ⇒ Ne pas écraser plusieurs comprimés en même temps
- ⇒ Pulvériser le plus finement possible et ajouter un volume de liquide suffisant ou un aliment pour cacher un goût désagréable
- ⇒ Laver le mortier ou le broyeur après chaque utilisation
- ⇒ Bien rincer la sonde de nutrition entérale après chaque administration du médicament

Facteurs de risque

- **Risques sociaux et environnementaux :**
 - **Influence sur la prise en charge et le suivi thérapeutique**
 - Isolement social ou géographique
 - Dépendance
 - Changement de mode de vie
 - Conditions climatiques extrêmes (exemple : canicule)

Facteurs de risque

- **Liés à une mauvaise utilisation des médicaments (1)**
 - **Prescription inadaptée :**
 - Objectifs thérapeutiques inadaptés au malade (*exemples : glycémie, tension artérielle*)
 - Prescription non pertinente au regard de l'indication / du choix de la classe médicamenteuse / de la dose / de la durée
 - Interactions médicamenteuses
 - Association de médicaments ayant des effets indésirables communs et majorant leur toxicité (*exemples : association de plusieurs benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques*)
 - Surveillance inadaptée
 - Réévaluation du traitement insuffisante
 - Médicaments inutiles

Facteurs de risque

- **Liés à une mauvaise utilisation des médicaments (2)**
 - **Information insuffisante du patient ou de son entourage**
 - **Automédication inappropriée**
 - **Mauvaise observance du traitement**

Facteurs de risque

- **Liés aux médicaments**

- **Peu d'évaluation des nouveaux médicaments chez les sujets âgés de plus de 65 ans**

- ➔ Connaissance limitée des effets indésirables, des adaptations de posologies nécessaires ...

- **Polypathologie d'où souvent polymédication**

- ➔ Effets indésirables plus fréquents

Introgénie médicamenteuse chez le sujet âgé

- **Médicaments souvent en cause chez le sujet âgé :**
 - **Médicaments à visée cardio-vasculaire**
 - **Médicaments du système nerveux central**
 - **Antalgiques**
 - **AINS**

Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé : prévention

- **Améliorer la prescription**

- Conciliation médicamenteuse : bilan de médication
- Optimisation de la prescription en repérant :
 - les excès de traitements « overuse »
 - la prescription inappropriée « misuse »
 - l'insuffisance de traitement « underuse »

- **Surveillance thérapeutique**

- Evaluation de l'efficacité du traitement
- Repérage des signes pouvant correspondre à un effet indésirable lié à la prise d'un médicament :
 - Somnolence
 - Fatigue inhabituelle
 - Sensations de malaise ou d'étourdissement
 - Vertiges ou chute
 - Troubles digestifs (nausées, vomissements)
 - Crampes ou douleurs musculaires inhabituelles
 - Saignements