

**Parcours Toxicologie**  
**Département Biologie Animale**  
**Faculté SNV**  
**Université Frères Mentouri Constantine 1**

**Intoxications Médicamenteuses**  
**Cours**  
**Master II Toxicologie**

**Pr Lalaoui K**



JE VOIS  
DES  
MÉDICAMENTS

.....



## Intoxication Médicamenteuse:

Les médicaments contiennent des substances toxiques (toxines) qui peuvent affecter l'organisme lorsqu'elles sont absorbées en grandes quantités

La quantité requise pour provoquer une intoxication médicamenteuse dépend de la

1- Substance prise — certains médicaments sont plus toxiques que d'autres

2-Le poids de la personne + L' age — les jeunes enfants peuvent être intoxiqués en absorbant quelques comprimés seulement d'un produit dosé pour les adultes.

L'intoxication médicamenteuse peut atteindre tous les systèmes du corps humain

## Rappel clinique

- Les intoxications se traduisent par des symptômes qui varient suivant les molécules en cause .

Les symptômes peuvent être

**N**eurologiques, **C**ardiovasculaires  
**R**espiratoires, **D**igestifs, **R**énaux.

# Les paramètres favorisant les intoxications médicamenteuses

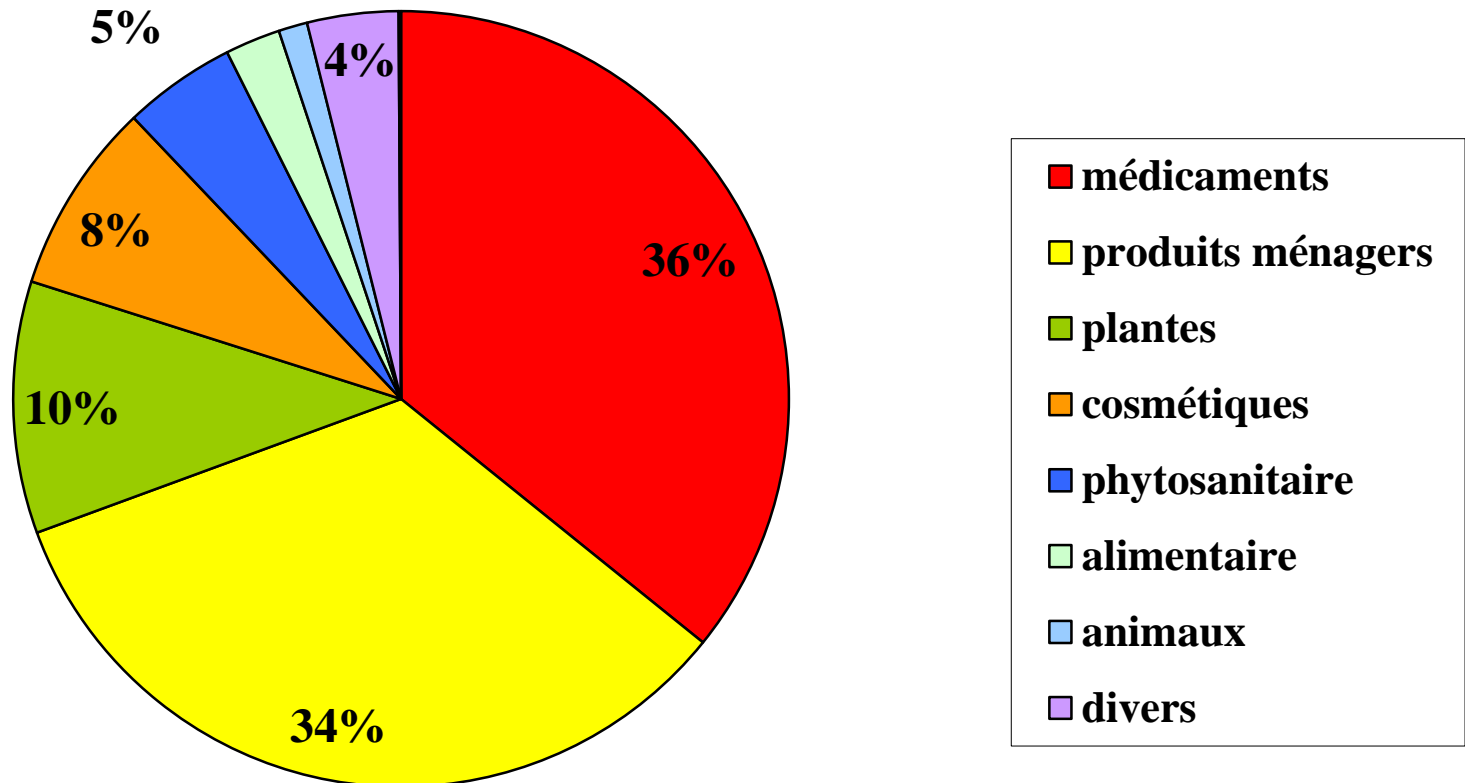
**1-- L'automédication**

**2--La conscience Professionnel du vendeur**

**3-- L'existant + La commercialisation du médicament sous plusieurs forme galénique comprimé, Sirop, Injection**

# Distribution des intoxications par toxique

**Le rapport des intoxication médicamenteuses aux produits toxiques**



*Rappel Pharmacocinétique et Dynamique  
Des Médicaments*

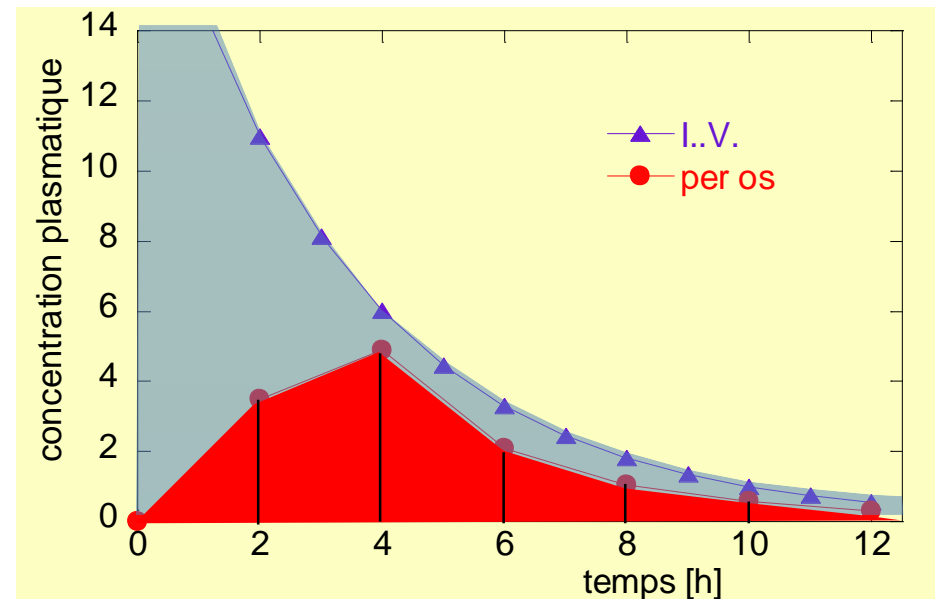
# Biodisponibilité

Pour une voie autre que l'intraveineuse; la **biodisponibilité** est la part de la quantité administrée qui parvient au compartiment central (**Milieu interne**)  
(par voie I.V. la biodisponibilité est 1 par définition)

Deux substances ou préparations sont dites « **bioéquivalentes** » si elles ont la même disponibilité.

$$\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{AUC per os}}{\text{AUC IV}}$$

AUC : area under curve  
aire sous la courbe





# Distribution

la façon dont se distribue la molécule dans l'organisme

On mesure la concentration sanguine de la substance active avec Le volume de distribution (VD). (Vd) est le volume fictif, exprimé en litres ou en litres par kilogramme, dans lequel se serait distribué le médicament

Par exemple, si l'on injecte par voie intraveineuse 100 mg d'un médicament et que sa concentration initiale, C<sub>0</sub>, dans le plasma est de 10 mg/L, le volume de distribution est de 10 L.

Volume de distribution apparent (Vd)  $Vd = C / Q$

Q = La quantité totale d'une substance administrée

C = La concentration plasmique de la substance administrée

# Métabolites Actifs ou Toxiques

Forme administrée	Forme dans le compartiment central	forme éliminée	exemples
S	S	S	pénicilline G
S	S → M	M	Les barbituriques
S	S → M	M	Les benzodiazépines
S	S → M →	M	L'aspirine (« pro-drug »)
S → M	M	M	Les salazopyrine
S	S → M1 tox → M2	M2	Le paracétamol

forme active

forme toxique

forme active S Substance

M Métabolite

# Les Effets Indésirables Des Médicaments

## Définition

«Une réaction nocive et non voulue non recherchée,  
se produisant aux posologies normalement utilisées  
chez l'homme.» (O.M.S.)

### Un effet indésirable se traduit

- Par toutes les pathologies connues (maladies) !
- Du plus grave (IDM, AVC, Cancers ...)
- Au plus bénin Allergie, Inflammation

# Classification des effets indésirables

## 1- Effets indésirables prévisibles      Effet attendu

- Connu avant la commercialisation du produit
- Fréquent et peu grave le plus souvent

Liés aux propriétés pharmacologiques ou toxiques  
du principe actif ou de ses métabolites.

Liés à la dose : dose augmenté → action pharmacologique  
avec des effets indésirables ou une réponse toxique

## 2- Effets indésirables Imprévisibles      Effet inattendu

- Non connu avant la commercialisation du produit
- Rare et souvent grave

**Indépendants des propriétés pharmacologiques**

**Sans relation avec la dose**

Réactions d' hypersensibilité : **Allergie**

Réactions idiosyncrasiques :

Tous les médicaments sont des **toxiques** potentiels

et c'est la **dose** qui fait le poison,

il est vrai qu'un simple **surdosage** peut transformer un effet **thérapeutique** bénéfique en effet **toxique**.

**Les médicaments incriminés dans les intoxications sont appartenus aux classes pharmaceutiques et formes galéniques différents.**

# TOXICITE DES MEDICAMENTS

## 1- Toxicité aiguë

☐ Administration unique d'une forte dose de médicament.

➡ **Cas de surdosage**

## 2- Toxicité chronique

Administration répétée de doses thérapeutiques pendant une période relativement longue.

➡ **Cas d'une administration prolongée**

# Classification des toxiques selon leurs effets :

## Toxique fonctionnel:

Inhibition temporaire d'une fonction normale de l'organisme. Mais certaines de ces fonctions sont vitales ...

**Symptômes et sévérité dépendent de la concentration du toxique au niveau de la cible.**

**Bonne corrélation effets / concentration plasmatique.**

## Toxique lésionnel:

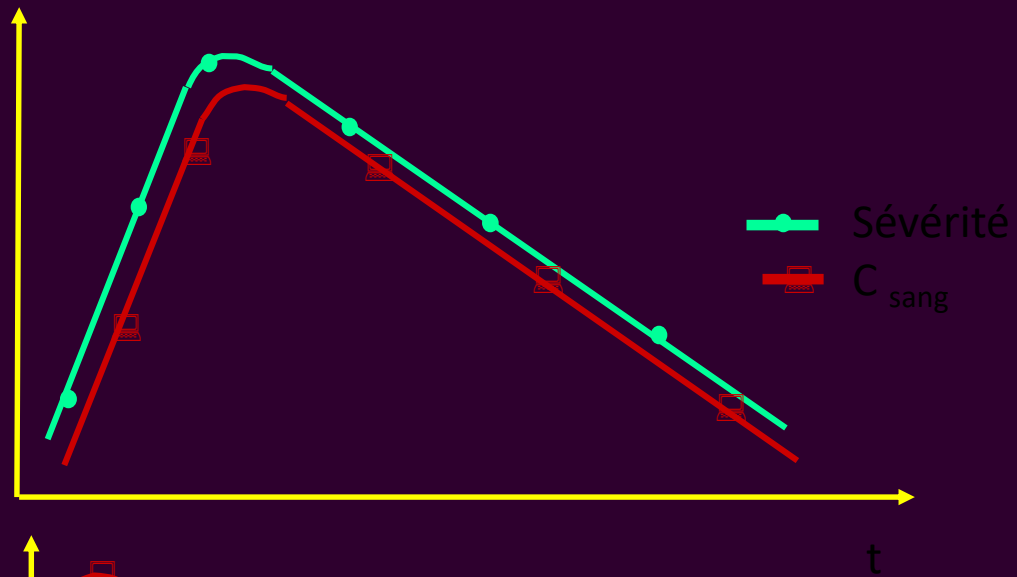
Lésions des organes ou des cellules cibles. La lésion toxique devient indépendante du toxique initial.

**Symptômes sans rapport avec la concentration plasmatique.**

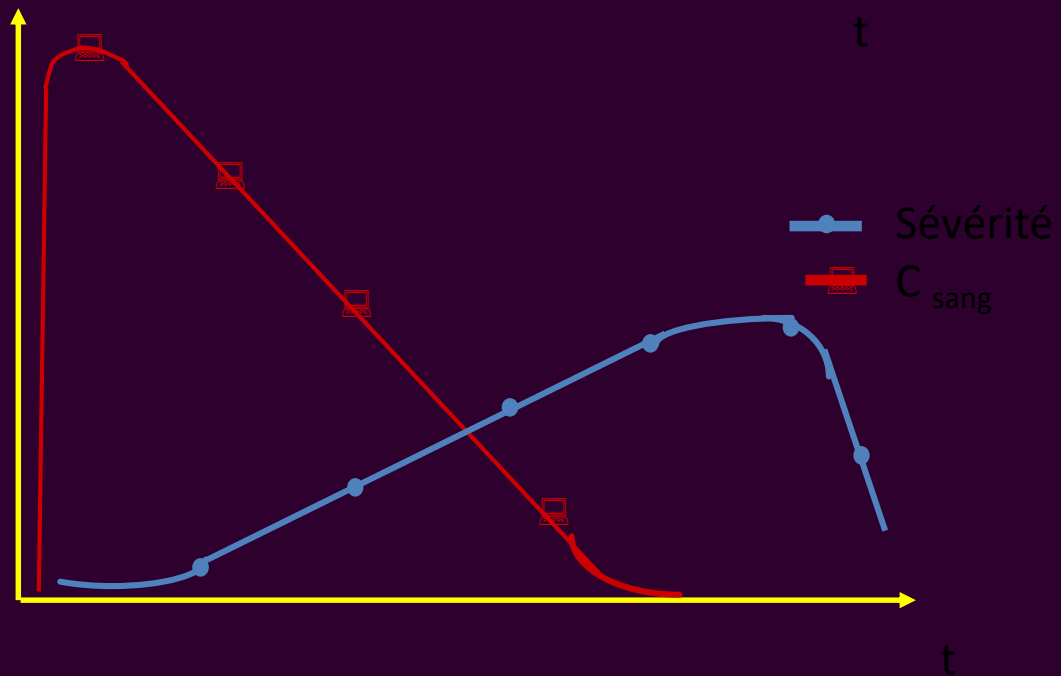
**Interprétation des troubles en fonction du délai d'ingestion.**



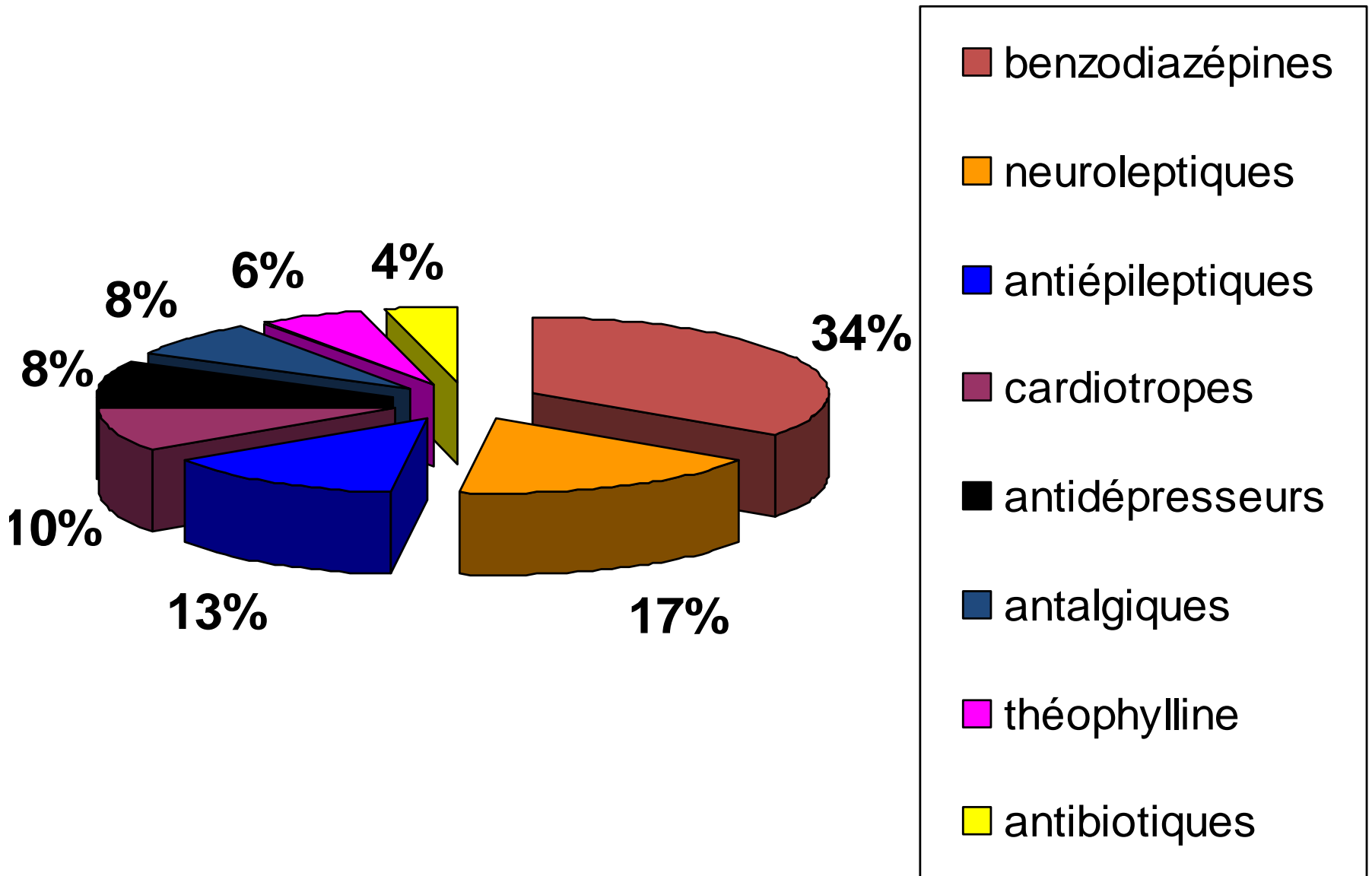
I-  
Toxique  
fonctionnel



II-  
Toxique  
lésionnel



# Répartition des intoxications médicamenteuses selon le type de médicament



# Délai d'apparition des détresses vitales

- **Minutes :**      **Injection intraveineuse**  
                         **Inhalation de gaz toxiques**  
  
                         **< 6 h: Psychotropes ou de Cardiotropes**
- **Heures :**      **> 12 h: Alcools toxiques**  
                         **> 24 h: Paracétamol**
- **Jours :**              **Benzodiazépine , Paraphénylène-diamine**

# **La toxicité et les effets indésirables des médicaments se manifestent sur :**

**Organes de biotransformations et d'élimination  
foie, rein**

**SNC et périphérique**

**Système cardio-vasculaire**

**Systèmes de division cellulaire rapides :  
sang, moelle osseuse**

**Organes de stockage : os, dents ...**

**Flore digestive**



# Les Mesures Générales on cas D'Intoxication I

**Substance**  
**Médicaments**

**Intention**  
**Accidentelles**  
**volontaires**

**Durée d'effet**  
**aiguë**  
**chroniques**

Identification du Toxique par

- Enquête d'entourage
  - Symptômes et signes cliniques
  - Dosage dans le Laboratoire
- Dosage (recherche le toxique)
- dans
- Le sang
  - Les urine
  - Le liquide gastrique

# Les Mesures Générales en Cas D'intoxication II

absorption par le tube digestif

- 1 Evacuation du contenu
- 2 Lavage gastrique
- 3 Adsorbants

Élimination

- 1 élimination rénale
- 2 Epuration extra-corporelle Hémodialyse
- 3 épuration pulmonaire Ventilation mécanique

Antidote

- 1 Complexes inactifs
- 2 Antagonistes compétitifs
- 3 Intervention voie métabolique

*"Traiter le patient avant de traiter le toxique"*



**MERCI**



# LES ANALGESIQUES

# définitions,

"La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire".

Pain

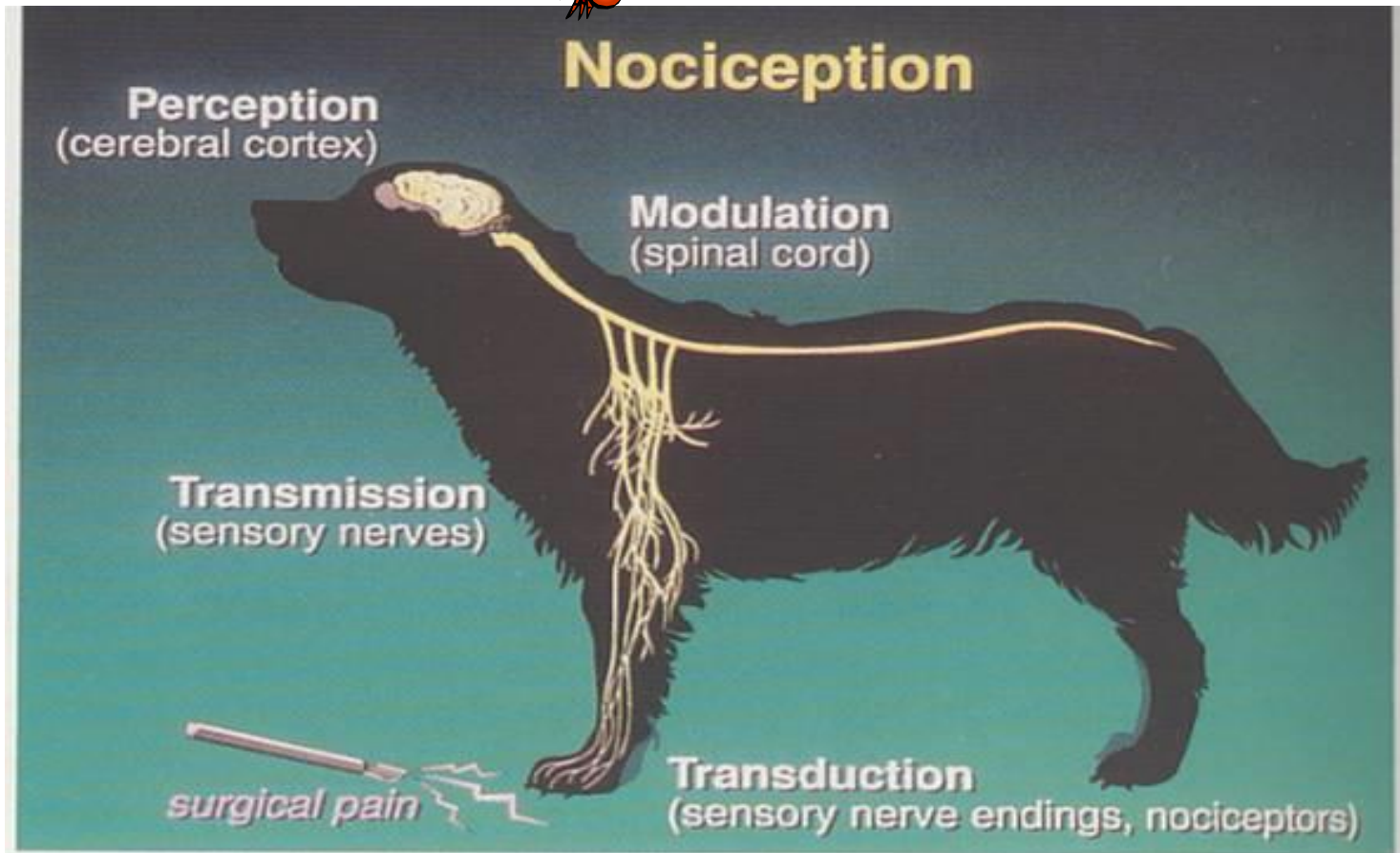


Figure 1. Nociception consists of four sequential steps: transduction, transmission, modulation, and perception.

# Classification pharmacologique des analgésiques

Ce sont des médicaments destinés à faire **disparaître** le symptôme « **douleur** ».

## I-LES ANALGESIQUES NON MORPHINIQUES 2 classes

a) **les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** Leurs représentants majeurs sont l'aspirine et le paracétamol. Ils sont d'origine synthétique et de structure chimique très différente. Ils agissent au moins en partie localement au siège du stimuli douloureux. On les nomme aussi « analgésiques périphériques.

b) **les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)** représentent par toutes les molécules avec une structure stéroïdienne (dérivés du cortisol et de la cortisone) (ou corticoïdes) exemple Prednisolone + Betaméthasone

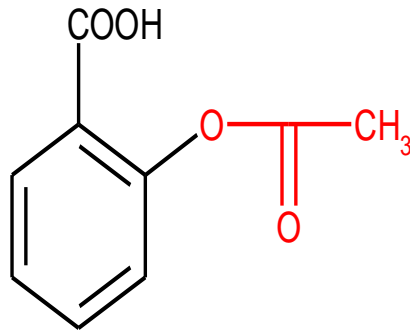
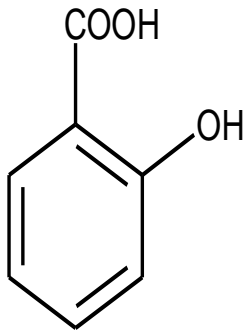
## II- LES ANALGESIQUES MORPHINIQUES

Ce sont des dérivés de la morphine ; ils sont d'origine naturelle, synthétique ou hémisynthétique. Morphine Fentanyl,

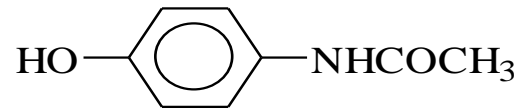
# LES ANALGESIQUES NON MORPHINIQUES Non stéroïdiennes

médicaments **symptomatiques** visant à diminuer ou supprimer les conséquences de la réaction douloureuse, quelle qu'en soit l'étiologie

**Aspirin (ASA),**

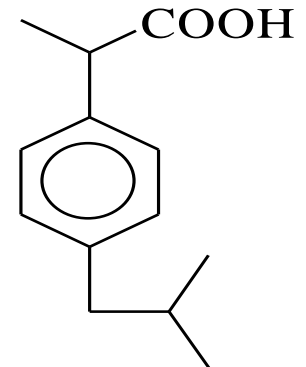


**paracétamol**



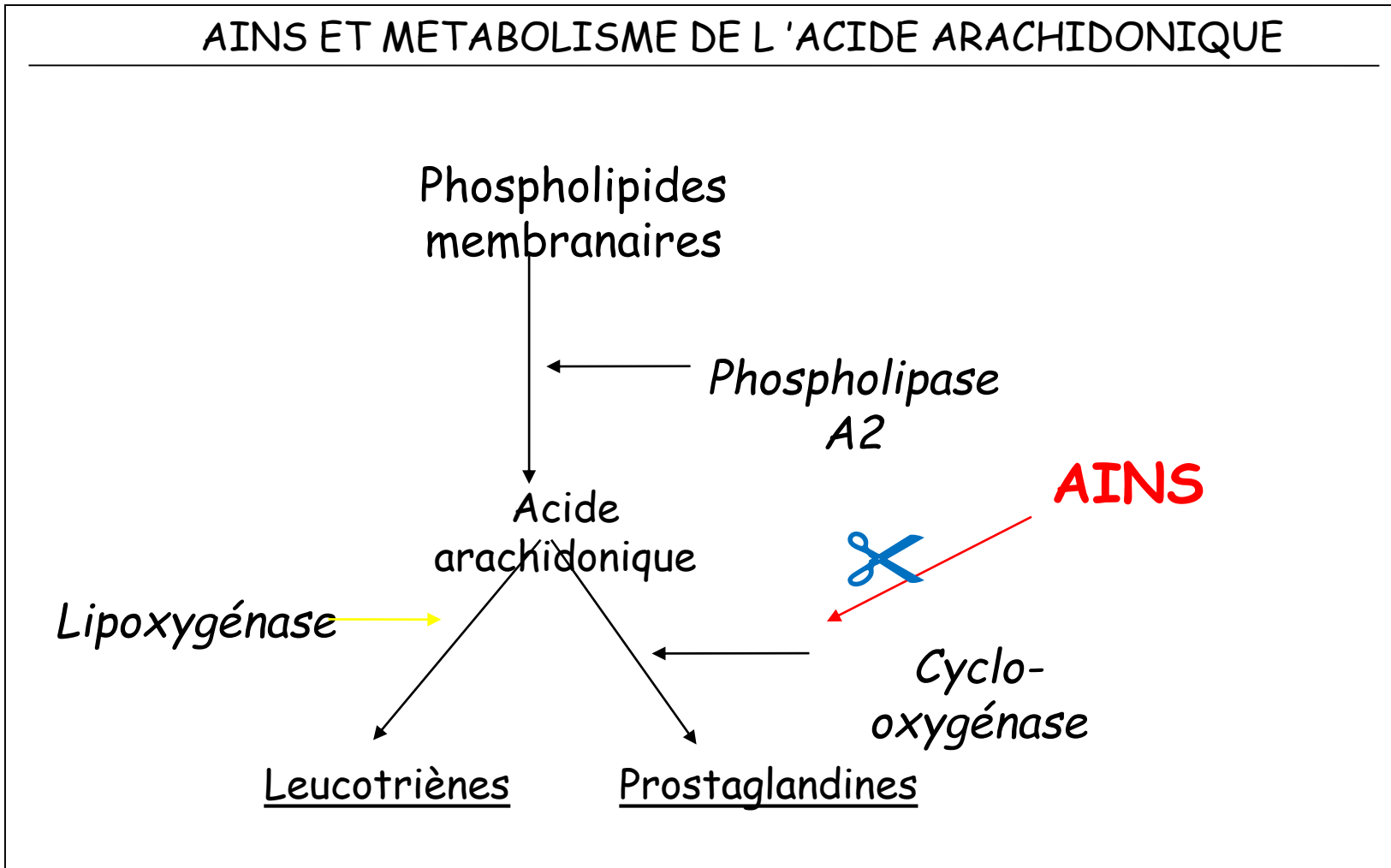
acetaminophen

**Ibuprofen**



## Mécanisme d'action

-**Mécanisme d'action principal** : inhibition de la synthèse des PG par inhibition de la cyclo-oxygénase;



# Effet de PG aux sites d'inflammation

— Vasodilatation

— Fièvre

- Interaction avec centre thermorégulateur (hypothalamus)

— Douleur

- Potentialisation avec d'autres facteurs (sensibilisation des algorécepteurs)

— Oedème, modifications de perméabilité

- Conséquence de la vasodilatation



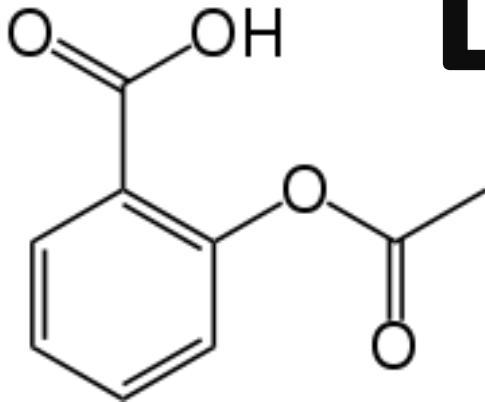
*Intoxications et Effets indésirables*

**DES ANALGESIQUES**



# ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

# L'ASPIRINE





# acétylsalicylate de lysine- aspégic



# acide acétylsalicylique-aspirine

# Pharmacocinétique

- **Résorption** totale et rapide (1h) par l'estomac et l'intestin grêle pour les formes simples, plus lente pour les formes retard ou enrobées.  
Résorption très lente après administration par voie rectale.
- **Pic plasmatique** atteint environ en 20 à 30 minutes
- **Demi-vie**: 30 minutes environ pour l'acide acétylsalicylique. Demi-vie dose dépendante, allongée chez les sujets âgés pour l'acide salicylique.
- **Distribution**: Dans tout l'organisme. Passe la barrière foetoplacentaire.  
Passe dans le lait: 0,5 % de la dose ingérée par la mère .  
Fixation aux protéines plasmatiques: 50 à 90%
- **Métabolisme**: Hydrolyse rapide et totale en acide salicylique moins actif.  
Inactivation hépatique par transformation en acide salicylurique, en acide gentisique et en dérivé glucuroconjugué
- **Élimination**:
  - **Voie rénale**:  
Sous forme d'acide salicylique et de métabolites, en proportions variables selon le pH urinaire, l'état pathologique, la dose ingérée;  
- A pH 6, 10 %; à pH 8, 80 %, justifiant la diurèse alcaline dans les intoxications à l'aspirine.
  - **Voie biliaire**:  
Selon le pH urinaire:  
- A pH 6, 90%, à pH 8, 20 %.

# Effets indésirables

## Nature de l'effet indésirable

## Gravité

## Estimation de la fréquence

## En savoir plus sur l'effet indésirable

-Troubles digestifs :  
nausées,  
vomissement, douleurs  
épigastriques

Peu grave

Fréquent

Effet indésirable liée au  
mécanisme d'action

Ulcère gastrique

Potentiellement  
grave

Fréquent

aspirine forte dose en  
traitement prolongé

Hémorragie digestive

Potentiellement  
grave

Fréquent

si pathologie digestive  
préexistante, carence en  
vitamine C, consommation  
d'alcool

Allongement du temps  
de saignement

Fréquent

Grossesse prolongée,  
travail de  
l'accouchement  
prolongé

Potentiellement  
grave

Fréquent

Augmentation de  
l'uricurie présence d'acide  
urique dans le sang

Fréquent

# Réponses des populations physiologiques particulières

- Femme enceinte :

L'aspirine est **tératogène chez l'animal**, ce risque est discuté chez l'homme.

L'aspirine **augmente la durée de la gestation** par son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines (surtout pendant les deux derniers trimestres de la grossesse, et le retard peut atteindre une semaine).

L'aspirine **modifie l'hémostase** et induirait **des hémorragies** chez le nouveau-né (à doses supérieures à 325 mg/jour).

- Allaitement :

Ce médicament est **à proscrire en période d'allaitement** ou impose de différer celui-ci, car il existe un risque **d'éruption cutanée**, de diminution **de l'agrégation plaquettaire** et d'acidose métabolique avec les fortes doses.

- Sujet âgé :

Une réduction posologique est nécessaire.

# Contre-indications absolues :

- **Hypersensibilité** aux salicylés ou à ses excipients
- **Certaines interactions médicamenteuses**
- **Grossesse** : dernier trimestre (dose supérieure à 500 g/jour et par prise)
- **Allaitement**
- **Nouveau-né**
- **Ulcère gastrique**, ulcère duodéal, gastrite
- **Syndrome hémorragique** (acquis ou congénital)
- **Anesthésie péridurale** (risque d'hématome extradural)
- **Antécédent d'asthme** provoqué par l'administration de salicylés
- **Insuffisance hépatique sévère**
- **Insuffisance rénale sévère**
- **Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée**

# Triade de Widal

Est un syndrome associant asthme, polypose naso-sinusienne (**PNS**) et l'intolérance à l'aspirine (sensibilité au salicylate), aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, Il a été décrit en 1929 par le médecin français [Fernand Widal](#)

**La polypose naso-sinusienne (PNS) est une maladie affectant les sinus de la face. C'est une maladie inflammatoire chronique. Elle se traduit par une congestion des muqueuses nasales et sinusiennes**

1853

Année de découverte de L'aspirine

1914

Intolérance à L'aspirine

1922

Triade de Widal

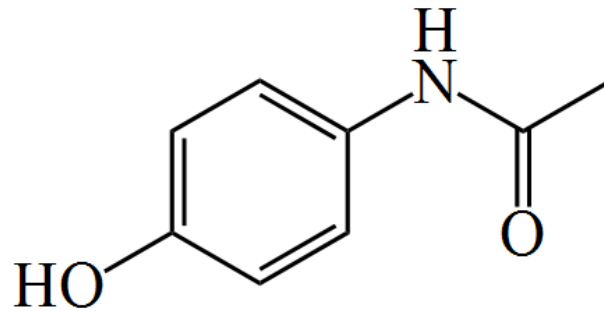
**AIAP**

Asthme ---- Intolérance à L'Aspirine ---- Polypose nasale



# Le paracétamol

N acetyl paramenophenol



- Antalgique de classe I
- Vente libre
- Recommandé en première intention en cas de douleurs faibles à modérées, absorption rapide.
- 15% à 35% des intoxications médicamenteuses volontaires

## Pharmacocinétique

- **biodisponibilité**: 80%
- **délai d'action**: 30 minutes
- **demi-vie d'élimination**: 2 à 4 heures
- **métabolisme**: essentiellement au niveau du foie.

Les deux voies métaboliques majeures sont la **glucuroconjugaison** et la **sulfoconjugaison**.

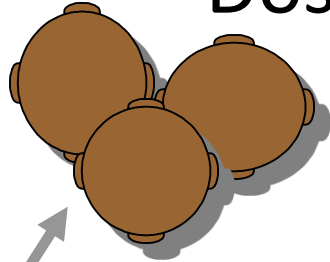
- Une voie mineure est la formation par l'intermédiaire d'enzymes microsomiales d'un métabolite toxique détoxifié par le glutathion

**N Acetyl Benzo quinine Imine ( NABQI)**

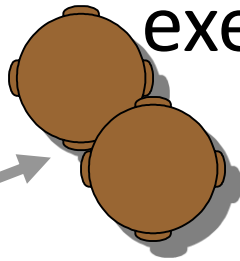


# Intoxication hépatocytaire

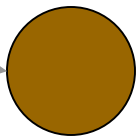
Dose élevée de paracétamol 



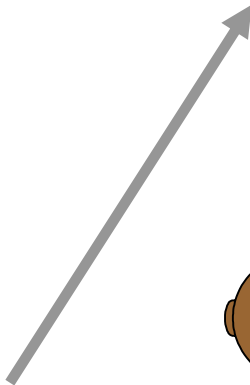
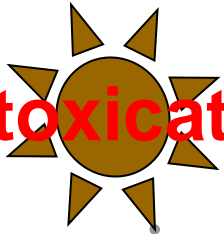
exces de cytochromes P450 



Deficit en glutathion 



**Intoxication**





# Effets indésirables

- A posologie usuelle, le paracétamol est en général bien toléré.
- Dans de rares cas: **troubles gastro-intestinaux**, **éruptions cutanées** ou effets secondaires hématologiques (**Thrombocytopénies**).
- Ont été rapportés quelques cas de **Néphropathies** (comme pour la phénacétine) en cas d'utilisation prolongée

# Surdosage :

- 1) Cas d'une 'hépatites graves une dose de 10 à 15 grammes en prise unique chez l'adulte.
- 2) Chez les patients présentant un **déficit en glutathionne** (dénutris, alcooliques chroniques, femme enceinte)
- 3) Chez les patients **traités par inducteurs enzymatiques** (**Rifampicine, Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne**) .

**La dose toxique est abaissée à 5 grammes.**

✓ Si l'atteinte n'est pas majeure, la normalisation des facteurs hépatiques se fait en cinq jours.

### Les facteurs hépatiques.

- ❑ une cytolyse hépatique plus ou moins sévère (augmentation des **ALAT, ASAT** et **LDH**), maximale entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour,
- ❑ Souvent associée à une **choléstase** (avec une augmentation de la bilirubine et des phosphatases alcalines).
- ❑ Une chute du taux de **prothrombine** et des facteurs de **coagulation** synthétisés par le foie peuvent s'y associer en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Risque **hémorragique**

# Cas Particuliers

- Femmes enceintes : **deficit en glutathione**
- Alcooliques chroniques : **dénutrition et surexpression du CYP450**
- Inducteurs enzymatiques : **rifampicine, phenobarbital, carbamazepine, antiretroviraux...**

- Les enfants sont très rarement intoxiqués.
- Pas d'intoxication à dose thérapeutique

## Le traitement, réalisé en milieu spécialisé, comprend

- une évacuation gastrique

- la neutralisation du métabolite hépatotoxique par la N acétylcystéine (Mucomyst®, Fluimucil®), précurseur du glutathion et donneur de radicaux thiols, SH.

- le lavage gastrique est indiqué les 6 premières heures suivant l'intoxication,

- la prévention de l'hépatotoxicité doit débuter le plus tôt possible, dès lors que la dose ingérée est supposée supérieure aux doses toxiques.



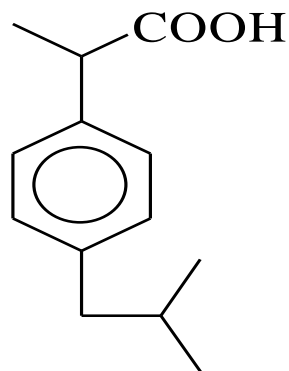
# Sapofen



# Ibuprofen



 Retrait au comptoir **UNIQUEMENT**, sur présentation de l'ordonnance





## **CLASSE PHARMACOLOGIQUE**

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Analgésique

Antipyrétique

Antiagrégant plaquettaire

## **MECANISME D'ACTION**

Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont attribuées à la suppression de la synthèse des prostaglandines par inhibition non sélective des cyclo-oxygénases 1 et 2

# PHARMACOCINETIQUE

## Distribution

L'ibuprofène est lié à 99 % à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution. Il est rapidement excrété dans le lait, mais il n'y serait présent qu'à de très faibles concentrations, avec un rapport des concentrations lait/plasma inférieur à 0,01.

## Absorption

L'ibuprofène est bien absorbé par le tube digestif et le pic plasmatique est observé 1 à 3 heures après la prise par voie orale. L'ibuprofène est également absorbé par voie rectale et par voie percutanée .

## Métabolisme

L'ibuprofène subit une importante bioconversion . Il est largement (90 % de la dose) métabolisé au niveau hépatique en composés inactifs par hydroxylation ou oxydation de la chaîne isobutyle puis formation de dérivés conjugués. Le CYP2C9 est le principal cytochrome impliqué dans la voie métabolique.

## Demi-vie

L'ibuprofène a une demi-vie voisine de 2 heures qui ne serait que peu modifiée en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique et chez le sujet âgé.

## Elimination

L'ibuprofène est largement éliminé par les urines sous forme métabolisée. Une faible fraction est éliminée par les fèces. L'élimination est totale en 24 heures.

# EFFETS INDESIRABLES

## Epigastralgies, nausées et vomissements.

Ce sont les effets indésirables les plus fréquents ..

## Ulcère gastrique ou duodéal.

## Hémorragie digestive.

C'est l'effet indésirable le plus grave,

## - Réaction allergique.

Elles sont de natures variées rash cutané, urticaire, éruption bulleuse cutanée, syndrome de Lyell crise d'asthme,

## - Asthme ou bronchospasme.

## Insuffisance rénale aiguë.

L'ibuprofène n'a pas d'effet significatif sur la fonction rénale du sujet normal. Cependant, du fait de son action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines (vasodilatrices intrarénales), l'ibuprofène est susceptible d'induire une **insuffisance rénale aiguë** (sujets âgés déshydratés, en particulier sous diurétiques ; enfants présentant une diarrhée).

# INTOXICATION AIGUE ET SURDOSAGE

La toxicité de l'ibuprofène est liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines  
La dose toxique théorique proposée est de 400 mg/kg chez l'adulte.

## Symptômes

**troubles digestifs** (vomissements, nausées, douleurs abdominales), **troubles neurosensoriels** (somnolence, maux de tête et acouphènes).

## Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote connu à l'ibuprofène. La prise en charge de l'intoxication repose sur un traitement symptomatique.

L'administration précoce de **charbon activé** permet de réduire la résorption digestive de l'ibuprofène

### GROSSESSE

Aucun effet malformation particulier n'a été signalé à ce jour avec l'ibuprofène. la consommation d'AINS au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse n'aient pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformation , les études épidémiologiques sont à ce jour insuffisantes pour éliminer tout risque tératogène.

**En revanche, l'une de ces études évoque une augmentation du risque de fausse couche spontanée**

### ALLAITEMENT

rien que son passage dans le lait maternel soit très faible, l'administration d'ibuprofène est déconseillée en cas d'allaitement .

## Contre-indications

- Ulcère gastro-duodéal, syndromes hémorragiques
- Grossesse (1er et 3ème trimestres), allaitement  
Effet abortif, tératogène, retard du développement  
→ Contre Indication dès le début du 6ème mois !!
- Infections non contrôlées par antibiothérapie
- Insuffisances rénale et hépatique évoluées
- Antécédents allergiques à un AINS
- Insuffisance cardiaque

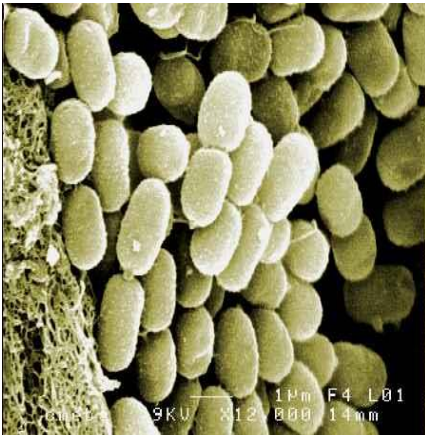
# Interactions médicamenteuses

- AINS entre eux : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif
- Anticoagulants oraux et héparine : risque hémorragique dû à l'inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale .
- Méthotrexate : augmentation de sa toxicité hématologique
- Lithium : augmentation de la lithémie par diminution de son excrétion rénale



**MERCI**





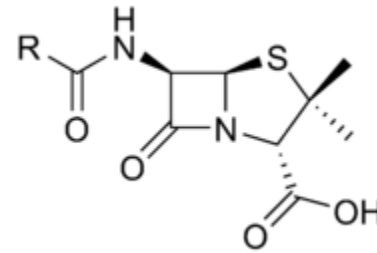
Erythromycine

Polymyxine B

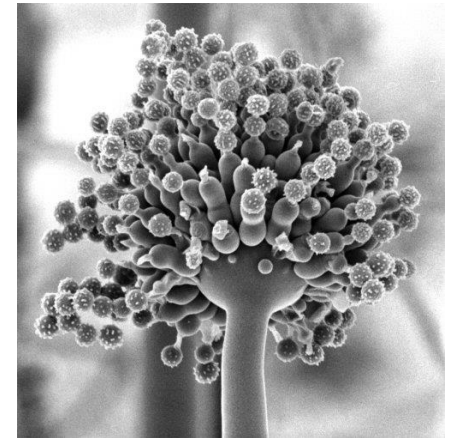


[Rifampicine](#)

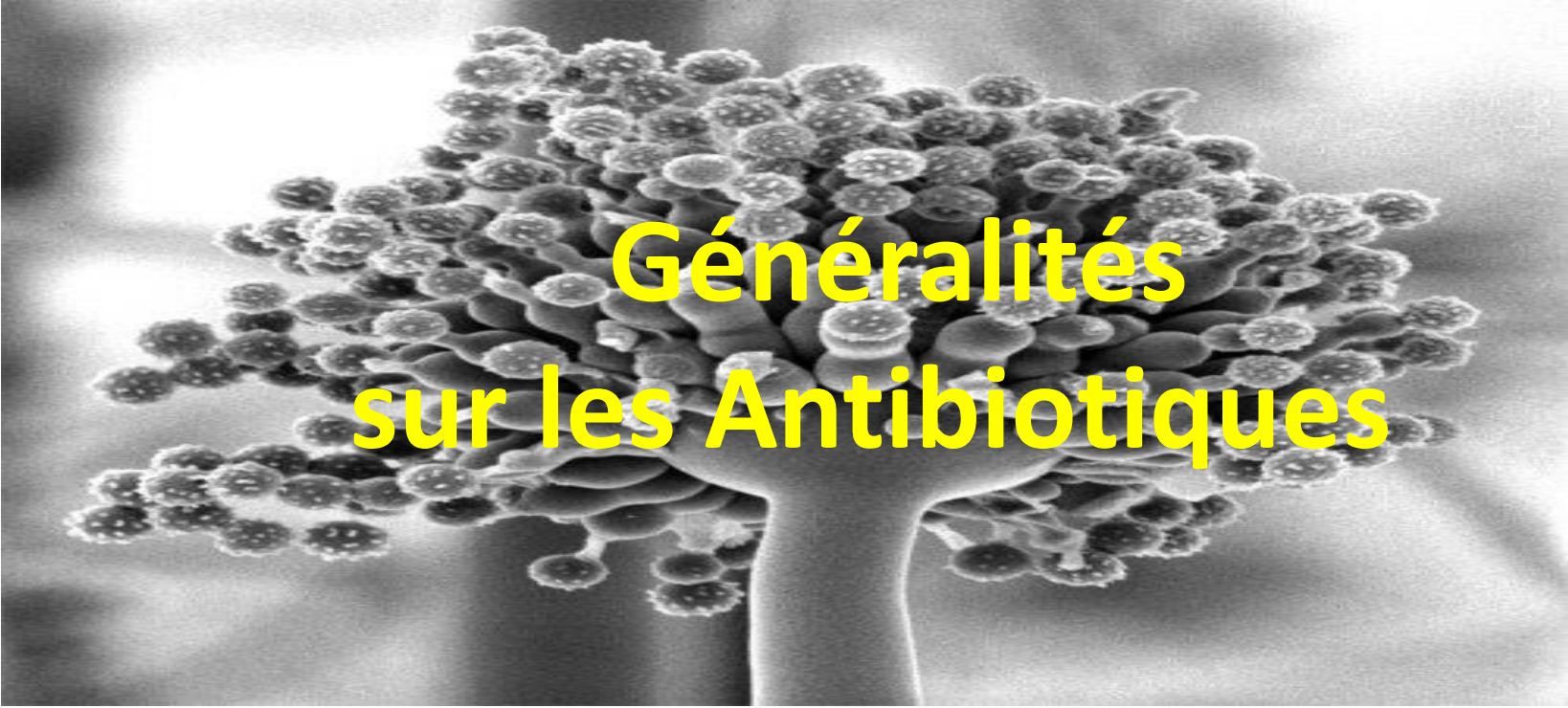
Pénicilline



[Céfapirine](#)



# La Toxicité des Antibiothérapie



# Généralités sur les Antibiotiques

# Antibiotiques : définitions

- **Antibiotique :**
  - substance chimique, produite par un organisme vivant, qui, administrée à un organisme, pour bloquer la croissance d'autres microorganismes ou même les détruire sans intoxiquer l'hôte
- Les antibiotiques, les antiviraux et les antiseptiques font partie des médicaments anti-infectieux
  - **Antiviraux :** désigne une molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou de plusieurs virus
  - **Antiseptiques :** anti-infectieux à usage externe
  - **Désinfectants :** anti-infectieux pour le matériel

# Classification des antibiotiques

- **50 antibiotiques ont reçu leur AMM**

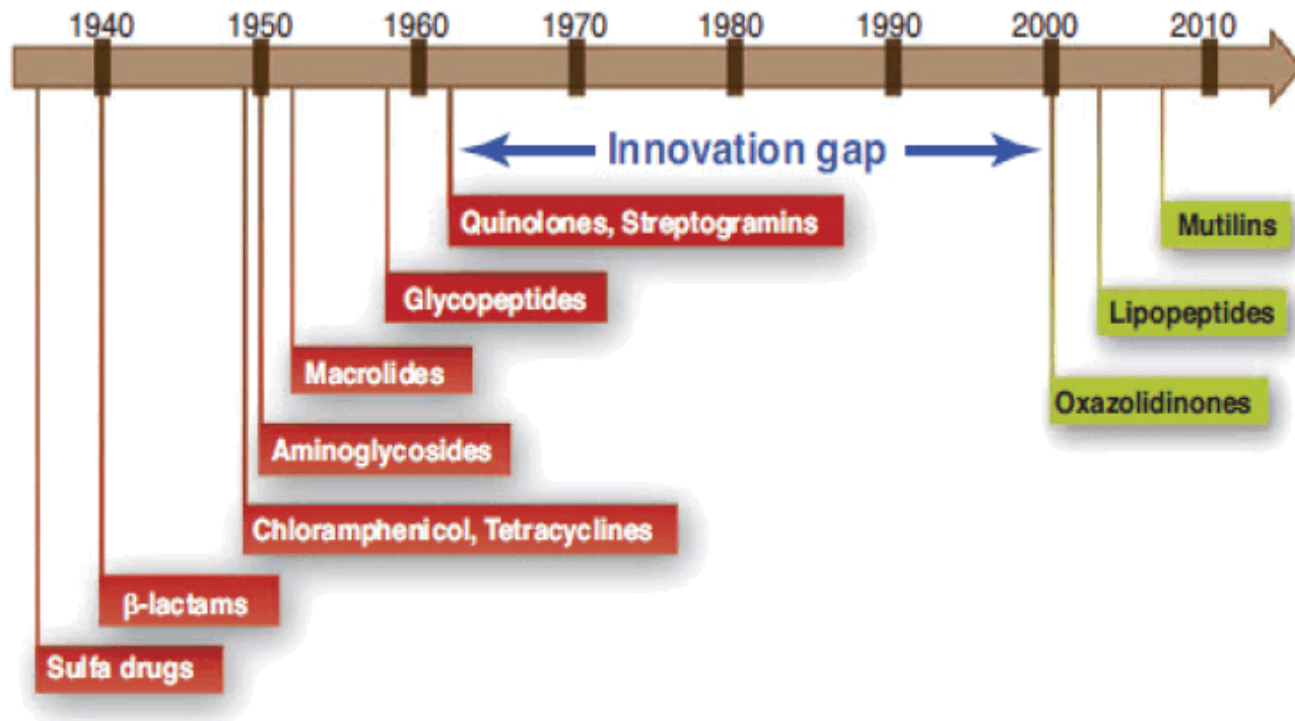
Autorisation de Mise sur le Marche

- **Réparté en 11 familles**

# Familles d'antibiotiques

- **Bêtalactamines**
  - pénicillines / céphalosporines
- **Aminosides**
- **Phénicolés**
- **Tétracyclines**
- **Macrolides**
- **Polypeptides**
- **Sulfamides**
- **Quinolones**
- **Nitro-imidazolés**
- **Dérivés des nitrofuranes**
- **Dérivés du noyau Benzyl - Pyrimidine**

# Introduction des nouvelles classes d'antibiotiques



Si entre 1935 et 1968, on découvre une nouvelle classe tous les 3 ans en moyenne, en revanche aucune découverte entre 1968 et 2000

# L'activité des antibiotiques

## Bacteriocides :

Détruisent les micro-organismes **CMB** ( Concentration minimale bactéricides)

## Bactériostatiques :

Inhibent la multiplication des micro-organisme **CMI** ( Concentration minimale Inhibitrice)

# Classification des antibiotiques en fonction de leurs spectres d'activité

Gram + et Cocci Gram -	Bacille Gram -	A large spectre	Spécifiques
<b>Pénicilline G</b>  <b>Pénicillines antistaphylococciques</b> cloxacilline méthicilline en association: avec ac.clavulanique  <b>Lincomycine</b>  <b>Clindamycine</b>  <b>Macrolides</b>	<b>Ampicilline</b>  <b>Amoxicilline</b>  <b>Aminoglycosides</b>  <b>Polypeptides</b>  <b>Furanes</b>  <b>Quinolones</b>	<b>Sulfamides / TMP</b>  <b>Céphalosporines</b>  <b>Phénicolés</b>  <b>Tétracyclines</b>	<b>Antifongiques</b>  <b>griséofulvine</b>  <b>Kétoconazole</b>



# Classification des antibiotiques étendue du spectre

**Spectre d'activité d'un ATB : liste des espèces bactériennes sur lesquelles l'ATB agit**

**Très large**

- Tétracyclines, Chloramphénicol, Amoxicilline, Sulfamides

**Large**

- Aminosides / Nitrofuranes

**Prédominance Gram +**

- Bêtalactamines G / Macrolides / Bacitracine

**Spectre étroit**

- Gram - : Polypeptides / Quinolones

- Gram + : Cloxacilline

# L'antibiogramme

L'antibiogramme et l'examen bactériologique permettant de cibler la molécule active vis-à-vis de la souche bactérienne identifiée

Pourquoi l'antibiogramme?

**cause de la résistance des  
Souches bactériennes aux ATB**

– Résistance des bactéries aux ATB

→ Résistance naturelle : liée au mode d'action de l'antibiotique ou à la structure de la bactérie

→ Résistance acquise : modification génétique de la bactérie empêchant l'action de l'ATB (ex : bactérie multi-résistante BMR)

MDR    Multi Drug Resistance

## LA RÉSISTANCE ACQUISE

Une Bactérie Multirésistante aux *antibiotiques* (**BMR**) est une bactérie qui n'est plus sensible qu'à un très petit nombre d'*antibiotiques*

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel mais le mauvais usage de ces médicaments chez l'homme et l'animal accélère le processus.

## LES MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

La **résistance** aux **antibiotiques** peut résulter de plusieurs **mécanismes** : **Production** d'une enzyme modifiant ou détruisant l'**antibiotique**. **Modification** de la cible de l'**antibiotique**. **Imperméabilisation** de la membrane de la **bactérie**. **Production** des **substances qui entre en compétition** avec l'antibiotique

1- **Augmentation de la dégradation de l'Antibiotique**

Les bactéries produisent une 2<sup>ème</sup> Enzyme (Amidase) capable d'augmenter la dégradation de la Pénicilline en plus de l'enzyme initiale Beta Lactamase.

2- **Augmentation de la quantité des substances qui entrent en compétition avec l'antibiotique.**

Augmentation de la quantité de l'**Acide Para Amino Benzoïque** contre l'effet du **Sulfanilamide**

3- **Modification de la perméabilité Membranaire** Pour diminuer le passage d'une grande quantité de l'antibiotique.

4- **Modification de la cible de l'antibiotique** par modification des récepteurs membranaires de la bactérie.

# Effets indésirables et toxicités des ATB

# Les bêta-lactamines

## Dérivés de la pénicilline

- Contre-indications :

- Allergies ++++++
- éruption cutanée

- Effets indésirables et Toxicité:

- Allergies ++++++
- Troubles hématologiques
- Troubles digestifs dus au dérèglement de la flore digestive : diarrhée, colite pseudomembraneuse, nausées, vomissements,

- Cas Particuliers

- Femme enceinte, allaitement :

- Données rassurantes, pas d'effets tératogènes

# Les bêta-lactamines

**Céphalosporines**  
**Céphamycines**

## ■ Contre-indications :

- Allergies

## ■ Effets indésirables et Toxicité :

- Allergies ++ (possibilité d'allergie croisée avec les Pénicillines)
- Troubles digestifs dus au dérèglement de la flore digestive :  
diarrhées, nausées, vomissements, colite pseudomembraneuse  
→ **éviter la prise jeun**
- Troubles hématologiques, hépatiques, rénaux (lors association avec aminosides ou diurétiques)
- Cas particulier femme enceinte
- L'utilisation des molécules Céphalosporines est possible quel que soit le terme de la grossesse

# Les aminosides

streptomycine

- Effets indésirables et Toxicité :

- Toxicité de l'appareil auditif : vertiges réversibles jusqu'à surdité irréversible
- **Toxicité rénale**
- Réactions allergiques

## Surveillance thérapeutique :

Pic plasmatique : prélèvement  $\frac{1}{2}$  h après la fin de la perfusion

Pic résiduel : prélèvement 1 h avant la prochaine perfusion

→ **Importance de respecter les temps de prélèvement**

→ **Adaptation posologique en fonction des concentrations plasmatiques**

## Grossesse, allaitement :

Possible lors d'infections sévères de la femme enceinte (bilan auditif de l'enfant)

Allaitement : possible sauf prématurité ou altération de la fonction rénale de l'enfant



# Les macrolides

Erythromycines

## Contre-indications :

Allergies

- Effets indésirables et Toxicité :
  - Peu toxiques, peu allergisants
  - Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
  - Hépatites toxiques rares
  - Administration lente d'Erythromycine injectable → risque d'apparition de troubles du rythme cardiaque
  - Cas particulier femme enceinte

**Les macrolides peuvent être prescrits quel que soit le terme**

# Les glycopeptides

vancomycine

- Effets indésirables et Toxicité :

- Réactions allergiques
- Ototoxicité réversible
- Néphrotoxicité surtout si traitement prolongé
- Troubles hématologiques
- Vancomycine : Risque de thrombophlébites au point d'injection IV,

Surveillance thérapeutique : ATB temps dépendants

Dosage au bout de 48 heures

Taux résiduel pour la Teicoplanine et la Vancomycine en  
discontinue

Taux plateau pour la Vancomycine en continue

Grossesse, allaitement :

En raison de son intérêt thérapeutique, lorsqu'un glycopeptide est indiqué, la vancomycine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

En cas de traitement prolongé, une attention particulière sera portée au dépistage des troubles de l'audition .

# Les fluoroquinolones

Ciprofloxacin

## Contre-indications :

Allergies

Antécédents de tendinopathies

Enfants jusqu'à la fin de période de croissance (évaluation du rapport bénéfice/risque)

Epilepsie (Ofloxacin et Lévofoxacin)

Moxifloxacin : risque de troubles du rythme

## Effets indésirables et Toxicité :

Bénins : troubles digestifs (risque colite pseudomembraneuse), crampes abdominales

Photosensibilisation → **éviter exposition au soleil**

Troubles neurologiques chez des personnes prédisposées

Troubles rhumatologiques : douleurs musculaires, lésion au niveau du cartilage, tendinopathies → arrêt

Moxifloxacin : risque de troubles du rythme cardiaque

## Grossesse, allaitement :

Evaluer en fonction du rapport bénéfice/risque

Les données publiées chez les **femmes** enceintes exposées à la ciprofloxacin au 1er trimestre sont très nombreuses et rassurantes

# Les sulfamides

## Sulfadiazine

### Contre-indications :

Allergies

Insuffisance hépatique ou rénale

### • Effets indésirables et Toxicité :

- **Troubles cutanés** assez fréquents possiblement graves (évolution fatale)
- **Troubles hématologiques** : neutropénie, anémie, thrombopénie
- Troubles digestifs
- Cristallurie → **boire beaucoup pendant le traitement**

Grossesse et allaitement (à évaluer au cas par cas), prématuré, nouveau-né Déficit G6PD

Ils sont contre-indiqués au premier trimestre.

Dans la période néonatale, les sulfamides favorisent la diffusion de bilirubine dans les tissus et par conséquent l'ictère nucléaire.

En règle générale, on renoncera aux sulfamides en fin de grossesse

# Les tétracyclines

## Lymécycline

### Contre-indications :

Enfants de moins de 8 ans, grossesse et allaitement

Allergies

Insuffisance hépatique (pour la Minocycline)

### • Effets indésirables : et Toxicité

- Troubles cutanés (allergies), photosensibilisation → **ne pas s'exposer au soleil**
- Troubles digestifs : diarrhées
- Ulcérations œsophagiennes lors prise en position allongée avec peu d'eau → **Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins 1 heure avant le coucher**
- Anomalies des bourgeons dentaires et coloration brune irréversible des dents
- Troubles hématologiques

### Grossesse, allaitement :

Les tétracyclines traversent le placenta et se déposent au niveau des dents .

Il peut en résulter une hypoplasie ainsi qu'une coloration jaune ou brune des dents de lait, voire un retard de croissance.

# Les nitro-5-imidazolés

Ornidazole

Contre-indications :  
allergies

- Effets indésirables et Toxicité :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, goût métallique,...
- Réactions cutanées
- Leucopénie réversible
- Métronidazole : troubles neurologiques (confusion, convulsions...), coloration brun-rougeâtre des urines

Grossesse, allaitement :

Possible lors de la grossesse  
Allaitement : passage dans le lait

ce médicament doit être évité au cours du premier trimestre.

# La rifampicine

Rifamycine

- Effets indésirables et Toxicité :
  - Réactions allergiques
  - Troubles digestifs : risque colite pseudomembraneuse
  - Hépatotoxicité (en association), thrombopénie  
→ **suivi FNS et bilan hépatique**
  - Coloration des fluides (urines, larmes) en rouge
  - Contre-indiquées : antiprotéases, voriconazole
  - Déconseillées : oestroprogestatifs et progestatifs, névirapine, atorvastatine, simvastatine, midazolam, telithromycine...

## Grossesse, allaitement :

Il est possible d'utiliser la **rifampicine** quel que soit le terme de la **grossesse**. jusqu'à l'accouchement





**MERCI**



# **INTOXICATION LES ISONIAZIDES**

# LA TUBERCULOSE

## ΛΥ ΤΥΒΕΡΚΥΛΩΣΗ

**La tuberculose :**

- Une maladie infectieuse
- Provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (BK).
- Transmissible
- Non immunisante
- Avec des signes cliniques variables

# LES ANTITUBERCULEUX

## LES ANTITUBERCULEUX

Parmi les Antituberculeux actuellement disponibles ont trouve :

✓ *l'isoniazide*

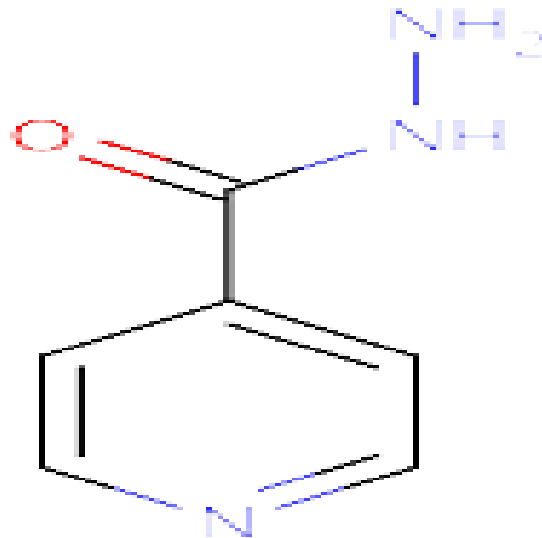
### Mode d'action des antituberculeux :

1. Inhibition de la synthèse de la paroi
2. Inhibition des synthèses protéiques
3. Inhibition de la synthèse de l'ARN

**Micro Organisme pathogène**

# ISONIAZIDE (IHN)

- un seul produit.
- son activité a été découverte en 1952
- Formule brute: **C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O**
- Poids moléculaire : 137,14
- Son **antidote** et la Vitamine **B6** (pyridoxine)





*L'INH* est un premier agent en ligne dans le traitement de la tuberculose .  
Il est une composante de tous les combinés chimiothérapies antituberculeux recommandés par l'OMS.



*L'isoniazide* (INH) est un dérivé de *l'acide isonicotinique* . Son nom chimique est : *IsoNicotinyll Hydrazine* ou *hydrazide de l'acide isonicotinique*.

# Pharmacocinétique

## Résorption :

RESORPTION

- ❑ *Résorption* rapide avec une biodisponibilité proche de 98 %
- ❑ *Le temps max* après une prise unique à raison de 5 mg/kg/j est de 1 à 2 heures.
- ❑ *La Concentration max( Pic Plasmique)* pour une dose de 300 mg/L à la 2ème heure.

## Diffusion :

DIFFUSION

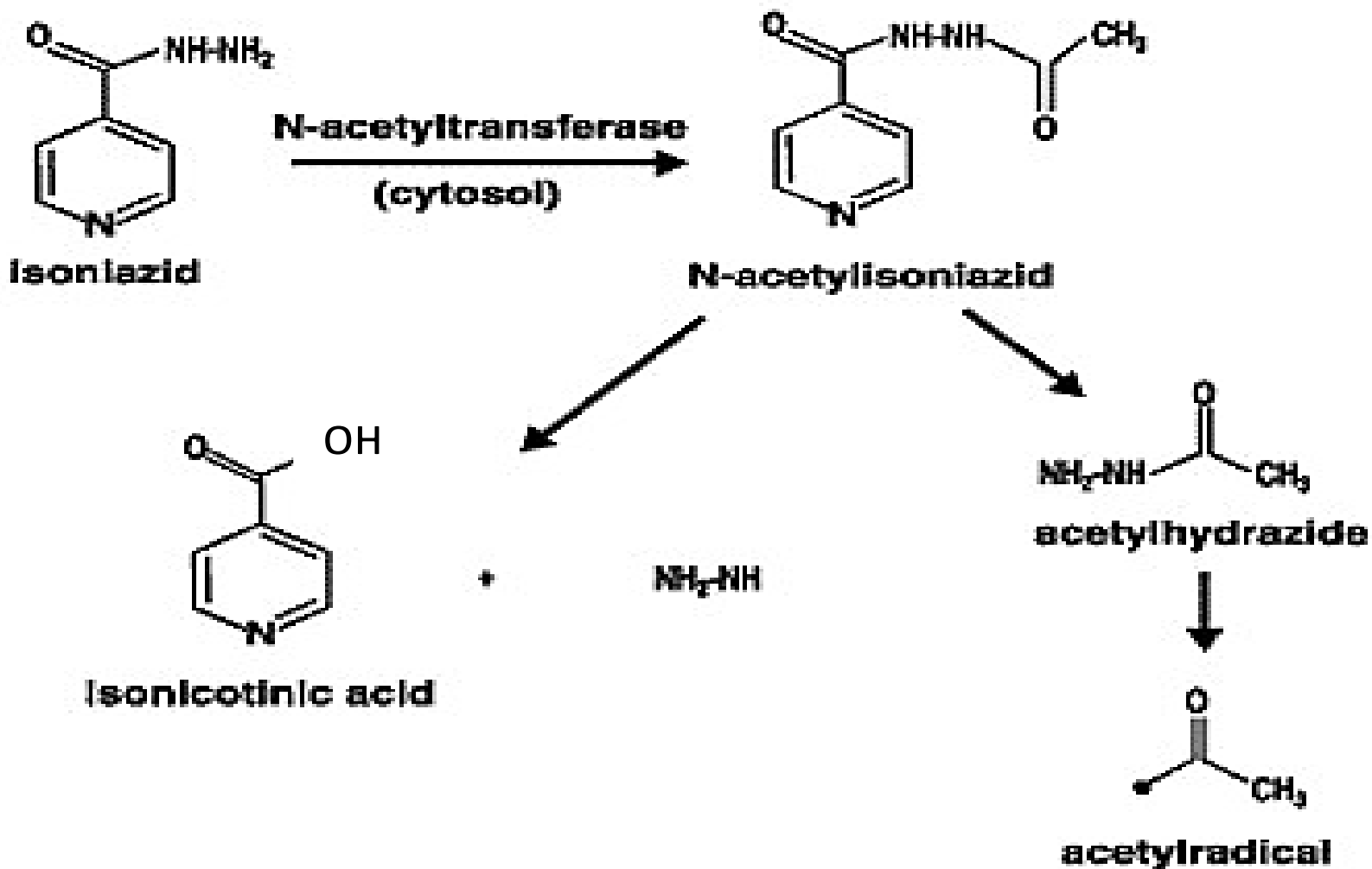
Excellente du fait de la petite taille de la molécule :

- ❑ dans les liquides : pleural, céphalo-rachidien...
- ❑ dans tous les organes : foie, rein, cerveau, poumon....
- ❑ dans toutes les cellules
- ❑ passe la barrière placentaire. La concentration dans le lait est identique à celle du plasma.

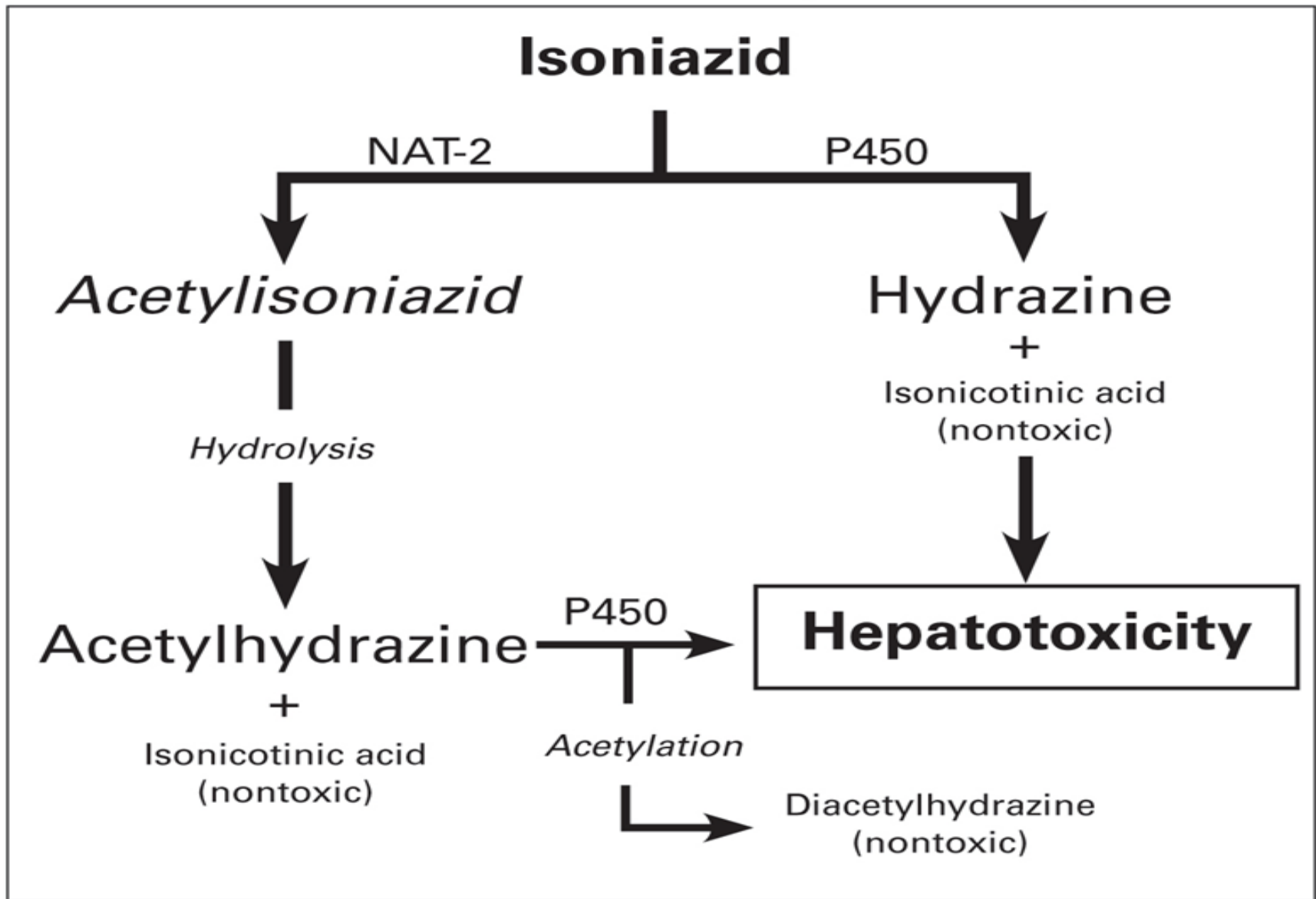
# BioTransformation

L'isoniazide est métabolisé essentiellement par une *N*-acétyltransférase en *acétylisoniazide*.

L'*acétylisoniazide* est hydrolysé en *acétylhydrazine* et *acide isonicotinique*, qui sont tous les deux excrétés dans l'urine.



# FIGURE. INH Metabolism and Hepatotoxicity



INH = isoniazid; NAT-2 = N-acetyltransferase 2;  
P450 = cytochrome P-450.



## Les concentrations plasmatiques d'isoniazide

```
graph TD; A[Les concentrations plasmatiques d'isoniazide] --> B[égale 10 mg/l]; A --> C[supérieures à 20 mg/l]; A --> D[atteignant 150 mg/l]; B --> E[Cas normale]; C --> F[Cas de toxication]; D --> G[Cas d'intoxication mortelle];
```

égale  
**10 mg/l**

**Cas normale**

supérieures à  
**20 mg/l**

**Cas de  
toxication**

atteignant  
**150 mg/l**

**Cas d'  
intoxication  
mortelle**

## INDICATIONS DU DOSAGE

En raison de l'existence de deux types de populations

**Acétyleurs rapides**

**Acétyleurs lents,**

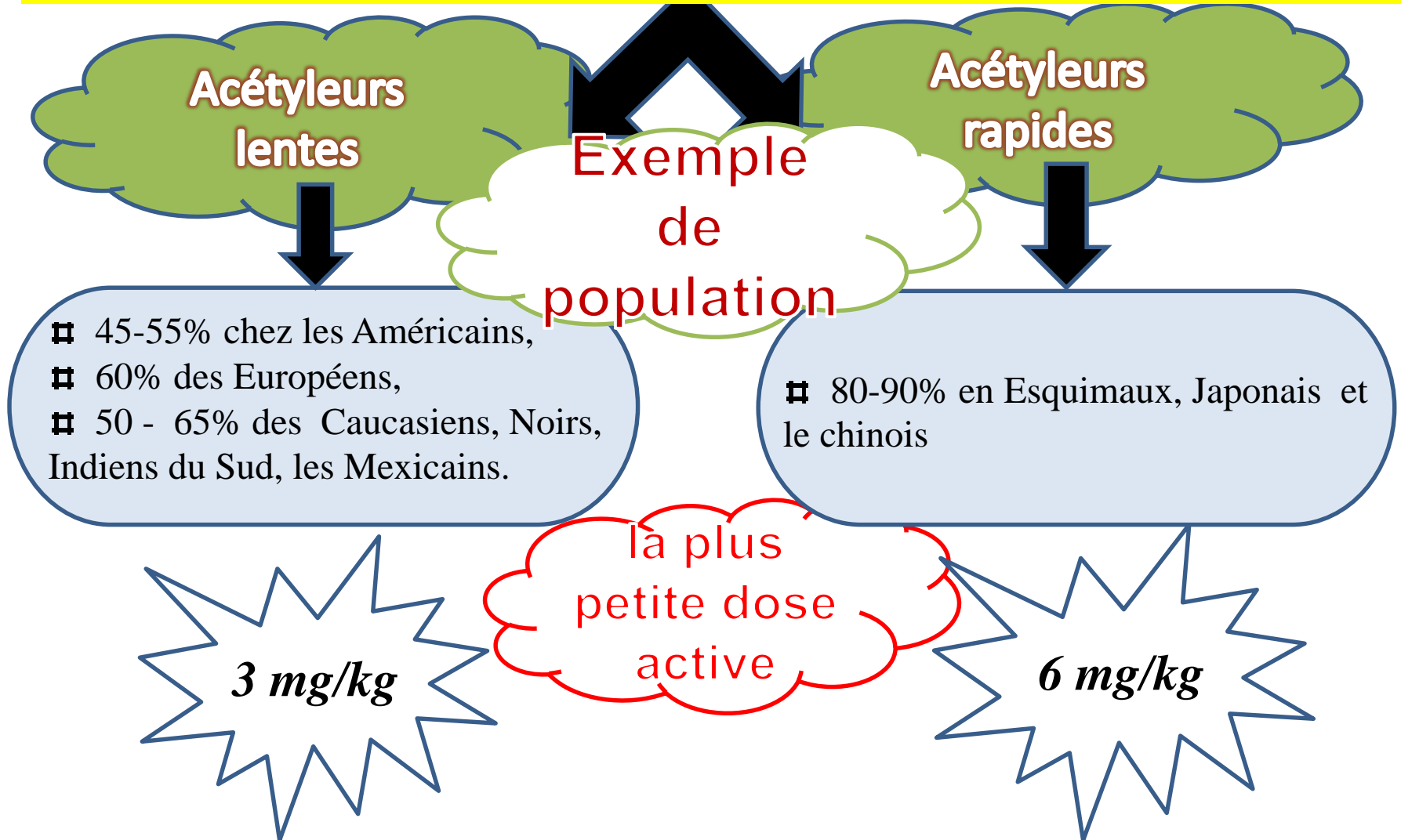
afin d'éviter

Un sous-dosage  
(Inefficacité thérapeutique)

Un surdosage  
Apparition de signes de toxicité

# Phénotype d'acétylation

- ❑ La demi-vie de l'isoniazide peut varier chez des sujets différents de **1 h à 6 h**; deux pics de fréquence dans une population permettent de distinguer les
- ❑ « *acétyteurs lents* » et les « *acétyteurs rapides* ».



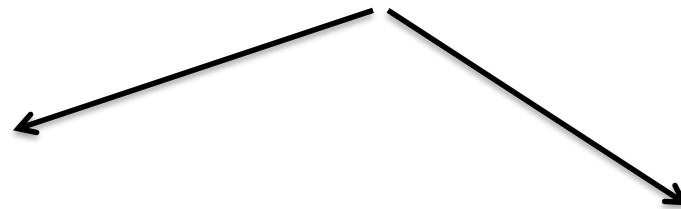
## VALEURS DE REFERENCE + DOSAGE

Chez tous les sujets traités, la zone thérapeutique d'INH doit être comprise **3 heures** après la prise d'une dose , entre **1 et 2 mg/l**.

La dose d'INH permettant d'obtenir la concentration souhaitée (CS),  
Le dosage conjoint de l'acétyl isoniazide permet de calculer le rapport :  
Concentration d'Acétyl-INH / Concentration d'INH.

**Cette** méthode a été validée en pédiatrie.

Le rapporte généralement est



superieur à 0,77  
Pour les acétyleurs rapides

inférieur à 0,48  
Pour les acétyleurs lents.

# Elimination :

## Rein

Chez les adultes ayant une fonction rénale normale, environ **50 à 70%** d'une dose = **5mg /kg** , la dose orale est éliminée dans les urines dans les **24hs** sous forme inchangée et sous forme de métabolites .

- ❖ Acétyleurs lents **37%-63%**
- ❖ Acétyleurs rapides **94% 96%**

## Le lait maternel

**0,75 à 2,3%** de la dose est excrété dans le lait maternel dans les **24** heures. Cela correspond à **6-20%** d'une dose pédiatrique thérapeutique habituelle.

## Les effets Indésirables

- ❑ Études pharmacogénétiques suggèrent que les patients avec certains génotypes du cytochrome P450 peuvent être plus prédisposés à l'*hépatotoxicité* par Le INH.
- ❑ Des Médicaments pouvant entraîner une accélération du métabolisme hépatique de l'INH : **Anesthésiques, Glucocorticoïdes volatiles halogénés,**
- ❑ (potentialisation de l'hépatotoxicité de l'INH par formation accrue de métabolites toxiques ; diminution des concentrations plasmatiques d'INH)
- ❑ Les réactions indésirables les plus fréquentes causées par l'isoniazide sont celles qui Intéressent le système nerveux et le foie.

## Troubles hépatobiliaires

Élévation de la concentration sérique des transaminases (ALT, AST), bilirubinémie, bilirubinurie, ictère , hépatite grave pouvant se révéler fatale. Généralement, les symptômes d'une atteinte hépatique sont les suivants : **anorexie** (une perte d'appétit) , **nausées, vomissements, fatigue, malaises et faiblesse.**

On note une **élévation** légère et temporaire de la concentration sérique des **Transaminases** chez **10 % à 20 %** des personnes qui prennent de l'isoniazide.

Cet accroissement survient habituellement au cours des 4 à 6 premiers mois de traitement, mais il peut se produire à n'importe quel moment au cours de ce traitement.

Le risque d'atteinte hépatique évolutive s'accroît avec l'âge. Ce type d'affection est rare chez les personnes de moins de **20 ans**, mais son incidence peut atteindre **2,3 %** chez les personnes de plus de **50 ans**.

### **Troubles sanguins et lymphatiques :**

- Agranulocytose disparition aigüe et sélective, anémie hémolytique
- éosinophilie et adénopathie l'état [pathologique](#) d'un [ganglion lymphatique](#)

### **Troubles gastro-intestinaux**

Nausées, vomissements, douleurs épigastriques et pancréatite.

### **Troubles immunitaires :**

- Réactions d'hypersensibilité, telles que fièvre, éruptions cutanées
- acné, dermatite

### **Troubles métaboliques et nutritionnels**

-Carence en pyridoxine(B6), hyperglycémie et acidose métabolique.

### **Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif**

### **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Gynécomastie. le développement excessif des glandes mammaires

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :**

### **Troubles vasculaires**

Vascularite sont un groupe de maladies impliquant l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins.



# CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'isoniaside
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Allaitement
  - ▣ La concentration dans le lait est identique à la concentration plasmatique
  - ▣ Risque d'accumulation chez l'enfant par défaut d'acétylation et neurotoxicité accrue

# **SURVEILLANCE DU TRAITEMENT**

**Bilan hépatique**

**Bilan neurologique**

**Bilan rénal**



**Surveillance des effets indésirables.**



**MERCI**





# *La toxicité de la chimiothérapie*

*la chimiothérapie*

# Généralités

Le cancer apparaît sous des formes multiples et variées. Son expression clinique, biologique et radiologique diffère d'une personne à l'autre.

Le médecin oncologue dispose de trois groupes de traitements médicamenteux qui agissent contre le cancer :

- *l'hormonothérapie* qui utilise des hormones, leurs dérivés ou des médicaments qui s'opposent à l'action de certaines hormones
- *l'immunothérapie* qui renforce les défenses immunitaires
- **la chimiothérapie** le traitement spécifique de base de la maladie cancéreuse avec des produits chimiques .

# Définition: Agent Anti cancéreuse

*Une substance (anticancérereuse, antinéoplasique, Anti tumorale) se définit comme une substance cytotoxique qui détruit sélectivement les cellules transformées*

## Problèmes ont cherche

### La sélectivité:

Ils visent à détruire les cellules cancéreuses de la tumeur primitive ou celles disséminées dans l'organisme (métastases). Ces médicaments passent dans la circulation sanguine et s'opposent à la multiplication des cellules tumorales et à leur développement.

### La cytotoxicité

Ils agissent également sur les cellules saines, et peuvent ainsi occasionner certains effets secondaires. Les cellules saines, cependant, récupèrent plus rapidement leur intégrité ou sont remplacées par d'autres de la même famille.

# Principes généraux de la chimiothérapie anticancéreuse

## Viser à l'éradication d'un maximum de cellules

- utiliser le produit le plus adapté à la tumeur et à son stade (diagnostic précis...; **connaissance des médicaments** );
  - utiliser les doses les plus élevées possibles (**calcul des doses; mais toxicité quasi-toujours observée...**)
  - réaliser des cures successives (atteindre les cellules non-atteintes la première fois) ...
- combiner des produits avec modes d'action différents (synergie; réduction des toxicités individuelles)

## Essayer de prévenir / diminuer les toxicités

# **Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie on générale**



## 1. L'alopecie

Chute totale ou partielle des cheveux ou des poils due à l'âge, à des facteurs génétiques ou suite au traitement avec la chimiothérapie.

- C'est un des effets secondaires les plus rencontrés lors d'un traitement par la chimiothérapie.
- Par inactivation enzymatique par vasoconstriction
- Elle n'est pas définitive mais entraîne un problème psychologique important chez la personne suivant un traitement au long cours.
- Certains produits sont plus alopeciants.

## 2. La myélotoxicité

La toxicité pour la moelle osseuse

- La toxicité hématologique est la plus fréquente des toxicités aiguës des anti-cancéreux.
- La chimiothérapie touche les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation en épargnant les autres cellules souches.
- Le mélange de plusieurs traitements majore la toxicité hématologique.

Elle comporte

## •2.1. **La leuconéutropénie**

- C'est la première manifestation de la myélosuppression.
- Elle est grave si le nombre de globules blancs est inférieur à 1000/mm<sup>3</sup> et les neutrophiles inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>.
- Une nouvelle chimiothérapie ne pourra se faire qu'après la remontée des lignées.

•

## 2.2. **Anémie**

- Elle apparaît après plusieurs semaines de traitement, elle est d'installation progressive.
- Elle est peu gênante et apparaît sous forme de dyspnée une difficulté respiratoire , d'hypotension et de fatigue.

## **.2.3. La thrombopénie**

- Le risque hémorragique devient grave quand le nombre de plaquettes est inférieur à  $30000/\text{mm}^3$  et sera majoré en cas de fièvre.
- Elle se traduit par du purpura est une lésion hémorragique de la peau , des épistaxis un saignement de nez, des gingivorragies Saignement au niveau de la gencive.
- Le traitement consiste en des transfusions iso groupes de concentrés plaquettaires.

## 3. L 'atteinte des muqueuses

- 3.1. La muqueuse buccale
  - Mucite, stomatite
- 3.2. La muqueuse digestive
- 3.3. La muqueuse vésicale

## 4. Complications cardiaques

- Accidents aigus avec mort subite par fibrillation ventriculaire ou angor est un symptôme cardiaque se manifestant par une douleur thoracique résultant d'un manque d'apport d'oxygène au myocarde .
- Accidents chroniques à type d'insuffisance cardiaque sachant que toute chimiothérapie aggrave les antécédents cardiaques des patients.

## 5. Autres complications

- 5.1. Complications rénales:
  - Ce sont des tubulopathie, on forcera la diurèse tout en l'alcalinisant avant le début du traitement.
  - Il faut rajouter le risque d'hyper uricémie.

## 5. Autres complications (suite)

- 5.2. Complications neurologiques:
  - Ce sont des neuropathies périphériques sensitives entraînant des convulsions et des pertes de l'audition.
  
- 5.3. Complications hépatiques:
  - Il y a une augmentation des transaminases et parfois un ictère.
  - Il peut y avoir des cirrhoses, des foyers de nécrose cellulaire.



## 5. Autres complications (suite)

- 5.4. Complications pulmonaires:
  - Elle se traduit par une fibrose mais c'est très rare.
  - Risque plus élevé chez les personnes âgées
  
- 5.5. Allergie:
  - Ceci peut apparaître avec tous les produits chimiothérapies en sachant tout de même que certains sont très allergisants.
  - Elle se traduit par des éruptions cutanées, urticaire et au pire sous forme de choc allergique.
  - On peut être amené à ne plus utilisé ce produit.

## 5-Autres complications (suite)

- 5.6. Stérilité:
  - Les troubles sont tardifs, chez la femme, il s'agit d'une aménorrhée souvent primaire mais qui peut devenir définitive, chez l'homme c'est une azoospermie qui peut entraîner la stérilité.
- 5.7. Risque psychique:

# **La Toxicité spécifique de la chimiothérapie**

# Toxicité des agents alkylants et le cis-platine:

## - les agents alkylants CCNU (Nitros urea)

Liaison à 2 brins d'ADN  mort cellulaire Liaison à 1 seul brin  
 mutagenicité et ..... Risque de second cancers!!

## - cis-platine

- néphrotoxicité
- métal lourd insoluble; hyperhydradation

- Neurotoxicité
- Polyneuropathie invalidante

- Ototoxicité
- Nausées vomissements +++

# Toxicité des antimétabolites

- **méthotrexate**

- dépression médullaire

- pneumopathie interstitielle

- néphrotoxicité à haute dose (précip. de métabolites)

- **analogues des purines**

- toxicité gastro-intestinale

- **analogues des pyrimidines**

- dépression médullaire (plus lent qu'avec le méthotrexate)

- anorexie, nausées, vomissements

- ictère (origine indéterminée)

- leucémie myéloïde aigue après traitement prolongé

# Toxicité des agents intercalants doxorubicine

(myélosuppression, alopecie, mucites, vomissements, causticité)

- toxicité cardiaque cumulative

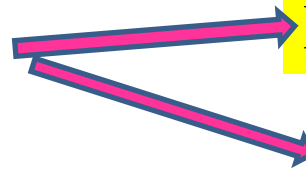
- "myofibrillar dropout": dilatation du réticulum sarcoplasmique et perte progressive des myofibrilles; troubles de la conduction et du rythme, insuffisance cardiaque

- s'observer au delà d'une dose totale de 450-550 mg/m<sup>2</sup>;

- atténuation par formulation sous forme liposomale (liposomes pégylés "furtifs" [*stealth liposomes*])

# Quelques toxicités importantes

## ✓ Toxicité rénale



Méthotrexate: précipitation tubulaire

Cisplatine: nécrose tubulaire

✓ Toxicité vésicale: cyclophosphamide, ifosfamide: cystite hémorragique

-Périphérique

## ✓ Neurotoxicité:

vincristine: surtout périphérique sensitive

cisplatine: ! Attention troubles de la sensibilité profonde et ototoxicité irréversible

## ✓ Toxicité cardiaque:

anthracyclines: insuffisance cardiaque si dose cumulatives

## ✓ Immunosuppression:

Fludarabine cladribine: déplétion T

## ✓ Toxicité gonadique:

✓ cancers secondaire:

**Surtout alkylants**



**MERCI**





Tranxen

Valium,

Lexomil

**INTOXICATION PAR LES BENZODIAZEPINE**



(Nom de la molécule active, suivi du nom commercial)

## **Anxiolytiques :**

**Alprazolam** : **Xanax** et génériques

Bromazépam : Lexomil et génériques

Clobazam : Urbanyl

Clorazépate potassique : Tranxene

Clotiazépam : Veratran

(**Diazépam** : **Valium** et génériques

Ethyl loflazépate : Victan

Lorazépam : Temesta et génériques

Nordazépam : Nordaz

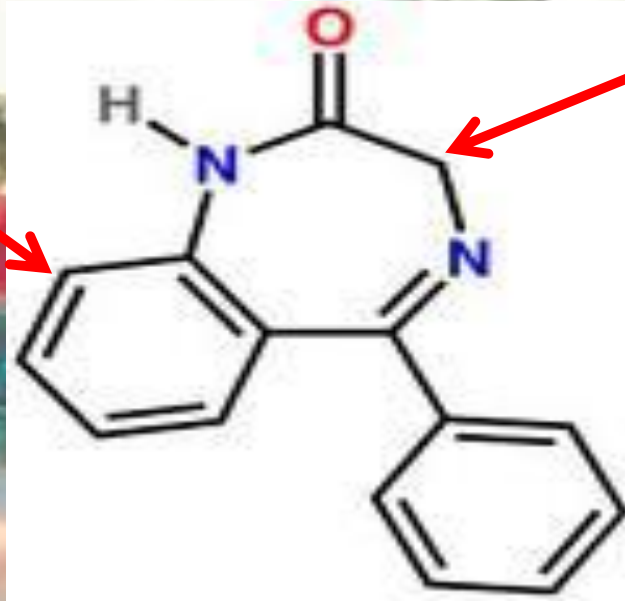
Oxazépam : Seresta et génériques

Prazépam : Lysanxia et génériques

Les **benzodiazépines (BZD)** sont une classe des composés chimique formés d'un cycle de **diazépine** fusionné avec un cycle de **benzène**.

CB

CDZ



Elles forment une classe de médicaments psychotropes utilisés dans le traitement de **l'anxiété**, de **l'insomnie**, de **l'agitation psychomotrice**, des **convulsions**, **spasmes** ou dans le contexte d'un **syndrome de sevrage alcoolique**.



## Action des benzodiazépines

D'une manière générale, les benzodiazépines ciblent les récepteurs des neurotransmetteurs GABA<sub>A</sub>, qui bloquent la transmission de l'influx nerveux.

En se fixant sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>, il bloque l'activité des neurones du système nerveux central.

Les benzodiazépines sont en effet associées à un risque de dépendance, d'abus, voire d'usage détourné par les toxicomanes... ou certains délinquants.

## pharmacocinétique

**Absorption** rapide, importante fixation aux protéines plasmatiques.

Certaines molécules ont une **demi-vie** courte comme le triazolam: **3 h**  
Certaines ont une demi-vie longue, diazépam: **43 heures**.

Le **Métabolisme** des benzodiazépines est caractérisé par l'existence de nombreux métabolites actifs, notamment le desméthyl diazépam et l'oxazépam.

**Élimination** par métabolisme hépatique, élimination urinaire.

## effets indésirables

Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient.

- **Effets indésirables neuropsychiatriques** : amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,

. **troubles du comportement**, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,

. **dépendance physique et psychique**, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,

Sensations , céphalées, ataxie,

confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,

# **Intoxication aux Benzodiazepines**

## **Diagnostic clinique**

En cas d'intoxication pure avec des benzodiazépines on peut rencontrer

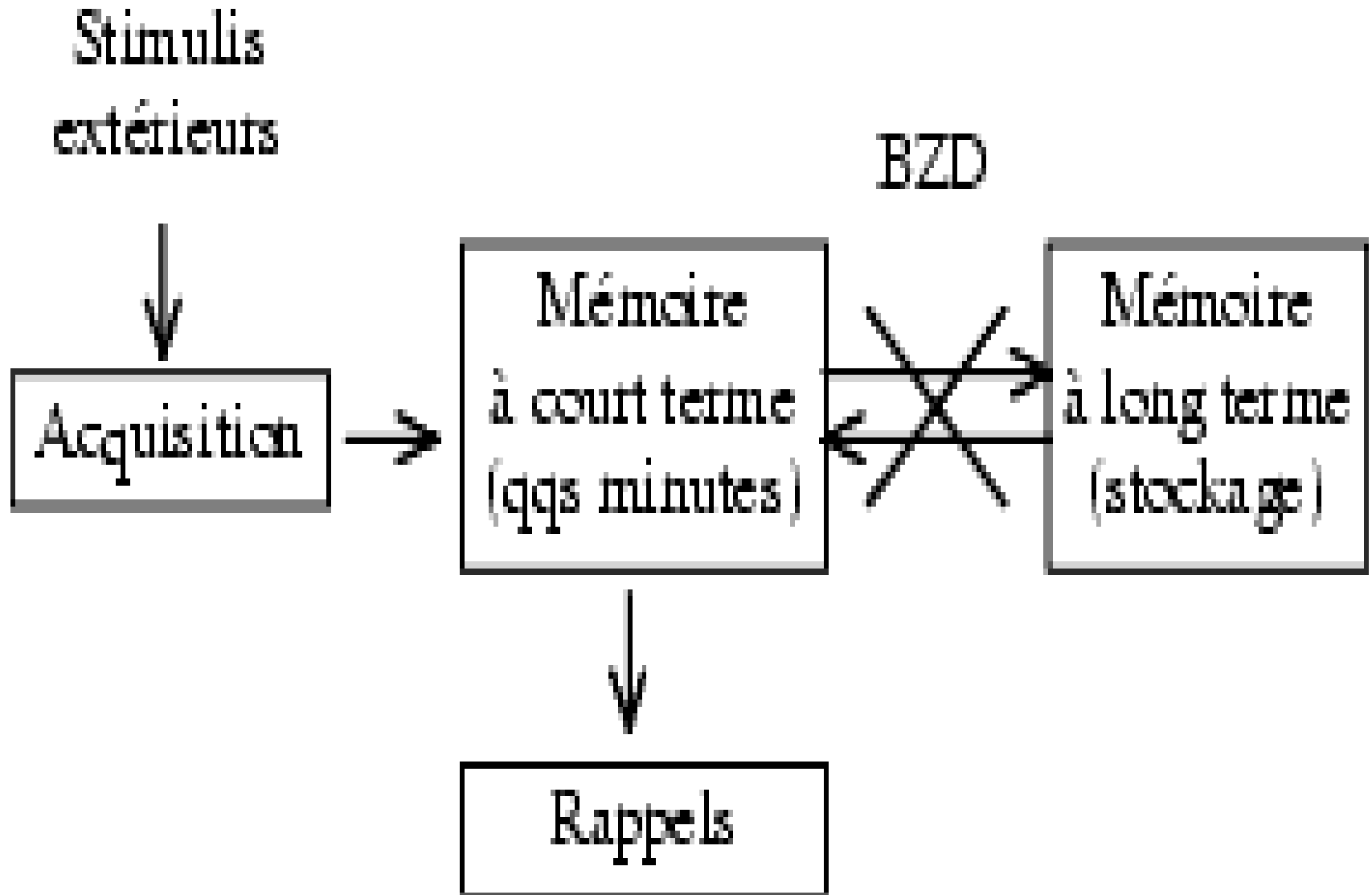
**-des troubles du comportement avec agitation, désinhibition (risque suicidaire élevé), agressivité.**

-Dans les phases tardives de l'intoxication on met en évidence une dépression du système nerveux central, avec obnubilation, hypotonie musculaire, somnolence jusqu'au coma profond, une dépression respiratoire le plus souvent modérée des perturbations hémodynamiques : tachycardie et hypotension artérielle.

Dans presque tous les cas, on constate une amnésie antérograde.



# Effets des BZD sur la mémorisation



## Intoxication aiguë:

-troubles de la conscience :somnolence , obnubilation , coma calme et hypotonique.

On peut observé , surtout chez l'enfant trouble de l'équilibre , une agitation paradoxale.

-une dépression respiratoire peut survenir chez les enfants et surtout chez les vieillards avec les benzodiazépines d'action hypnotique rapide.

-les troubles cardio-vasculaires (hypotension) sont normalement peu marqués.

fluctation®, lonyphol®, flacidol®,  
rivotril®, victan®, imovane®, stilnox®

<http://nonauxbenzodiazepines.spaces.live.com>



**Attention grossesse**

**Risque pour le nouveau-né : intoxication aiguë et servage.**

**Surveillance: rythme respiratoire , comportement .**

## Intoxication chronique:

Les effets indésirables des benzodiazépines sont dominés par la sédation et l'effet amnésiant antérograde.

Un phénomène de dépendance peut survenir , surtout à la suite de traitement prolongés ; à posologie élevée.

Le syndrome de sevrage se caractérise par :

- l'apparition d'une fatigue physique,
- troubles du sommeil,
- De céphalées
- vertiges
- tremblement
- sudation

voire convulsions ou confusion mentale.

## Prévention

Ces médicaments s'utilisent notamment en cas d'évènement traumatisant comme un accident ou un deuil.

et de préférence pendant une courte période, **une quinzaine de jours PAS PLUS**.

## Dépendance

En cas de prise prolongée il y a un risque de dépendance. L'arrêt brutal du médicament peut s'accompagner de symptômes de sevrage tels que anxiété, insomnie, cauchemars, hallucinations, convulsions.

Il est important de diminuer très progressivement les doses ou d'espacer les prises. Demandez toujours conseil à votre médecin avant d'arrêter un traitement.



**MERCI**

# Les Contraceptifs

# DEFINITION

La contraception est l'ensemble des méthodes permettant d'empêcher la survenue d'une grossesse non désirée.

C'est une nécessité pour planifier la grossesse et pour essayer de diminuer le nombre d'IVG

*Interruption Volontaire de Grossesse*



## *UNE Pilule*

Il s'agit d'un comprimé empêchant toute grossesse non désirée  
C'est un contraceptif hormonal

Certaines pilules dites **ESTROPROGESTATIVES** contiennent une association de deux hormones très proches des hormones naturelles de la femme

**L'OSTROGENE**

**PROGESTERONE**

D'autres dites **MICROPROGESTATIVES**

Ne contiennent qu'un **PROGESTATIF**

# LA FONCTION DE LA PILLULE

1-Elle bloque l'ovulation (les ovaires sont mis au repos)

2- Elle empêcher la Nidation

3- Elle rend la glaire cervicale hostile aux spermatozoïdes

**Le spotting**

Il s'agit de petits saignements qui ont lieu en dehors des périodes

**La nausée**

**Des seins douloureux**

**Des maux de tête**

**La prise de poids**

**Des changements d'humeur**

*Effets Indésirables  
de La Pilule*

**1**

Un des principaux effets secondaires de ces pilules est le risque accru de formation d'un **CAILLOT SANGUIN** (thrombose) à l'intérieur du système veineux. Cette complication peut être source de

**PHLEBITES** ou **D'EMBOLIES PULMONAIRES**

Effets Indésirables  
2  
de La Pilule

**PHLEBITES** C'est une obstruction d'une veine, le plus souvent des membres inférieurs, suite à la formation d'un caillot de sang

**D'EMBOLIES PULMONAIRES**  
C'est une obstruction d'une ou plusieurs artères irriguant le poumon

# Contraceptives et Médicaments |

## Contraceptives et Antibiotiques

La **Rifampicine** est connue pour réduire l'efficacité de la pilule œstro-progestative par un mécanisme précis : elle agit sur les cytochromes, des enzymes impliquées dans l'assimilation des médicaments par le foie.

D'autres antibiotiques – comme **l'amoxicilline L'Augmentin, l'ampicilline** ou les **Tétracyclines** – ont tendance à diminuer l'absorption des hormones. "Un mécanisme suspecté est la perturbation de la flore intestinale par les antibiotiques qui influencerait l'absorption hormonale.

Ils activent la dégradation de la Pilule

Sa quantité dans l'organisme sera donc moindre, ce qui le rend moins efficace.

## Contraceptives et Médicaments II

**Pilule et médicaments ne font pas toujours bon ménage. En effet, certains traitements diminuent son efficacité, tandis que d'autres voient leurs effets décuplés. C'est pourquoi il est important de signaler la prise d'une contraception orale lors de toute prescription**

# Contraceptives et Tabac

**le tabagisme modifie le métabolisme de l'éthinylestradiol ce qui entraîne une augmentation de la fréquence des saignements chez les femmes sous contraception orale**

**l'association pilule oestroprogestative et tabac multiplie par 20 le risque de développer une maladie cardio-vasculaire**

**La prise d'une contraception oestro-progestative (pilule, patch) est fortement contre-indiquée chez les femmes de plus de 35 ans qui fument plus de 10 cigarettes par jour.**

## **Pilules contraceptives et cancers**

**l'institut national de la lutte contre le cancer aux États-Unis écrit très clairement que la pilule augmente le risque des cancers**

**De cancer du sein**

**De cancer du foie**

**De cancer du col de l'utérus**

**Toxicité  
de  
La Pilule**



## Contraceptives et Allaitement

En cas d'**allaitement** il est rare mais pas impossible qu'il se produise une ovulation.

Il vous faut donc reprendre une contraception.

Si vous allaitez, il faut prendre une **pilule** microprogestative sans œstrogènes, parce que les Oestro-progestatifs passent dans le lait maternel.

الله يحمي الجميع

BON COURAGE

MERCI

Pr Lalaoui K