

Effets nocifs des médicaments

Support de cours de pharmacologie 3eme année de médecine 2022.

Dr MT Derouiche

Introduction :

Tout médicament a un potentiel de nuisance, devant être connu par le médecin afin de prescrire en connaissant le rapport bénéfice risque du médicament.

On distingue plusieurs types d'effets nocifs:

1. Les effets toxiques

2. Les effets indésirables

3. Les effets nocifs particuliers

1. Les effets toxiques.

Ce sont les manifestations nocives résultant d'un excès de médicament, on distingue plusieurs type d'effets toxiques.

- a. **Toxicité aiguë** : Résulte de l'absorption en une seule fois, d'une quantité excessive du médicament, rarement observée en pratique médicale sauf en cas d'intoxication accidentelle chez l'enfant ou bien une tentative de suicide chez l'adulte.
- b. **Surdosage** : cas d'une répétition des administrations conduit à la présence dans l'organisme de quantités de médicament suffisantes pour provoquer des effets toxiques, (quantités administrées supérieures à celles éliminées.
- c. **Thésaurismose** : La fixation irréversible (ou très difficilement réversible) d'un médicament dans un tissu exemple des Agents métallique.
- d. **Toxicité chronique** : Lésions dues à la répétition des administrations d'un médicament pendant un temps relativement long, les effets nocifs apparaissent progressivement.
- e. **Toxicité cumulative** : Les manifestations toxiques survenant lorsqu'une dose seuil est atteinte, correspondant à la somme des quantités précédemment reçues avec un effet nocif apparaissant brutalement.

2. effets indésirables des médicaments

Définition : Réaction nocive et non voulue mais souvent attendue, se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage du médicament.

Mésusage : Utilisation non conforme au résumé des caractéristiques des produits(RCP).

On distingue principalement deux types d'effets indésirables :

A . Effets indésirables Attendus

- Incidence élevée 1/100 - 1/500 .
- Létalité faible.
- Liées aux propriétés pharmacologiques du médicament.
- Ils sont dose- dépendants

Peuvent être liés à l'effet principal ex : hypoglycémie avec un antidiabétique

Ou être le résultat d'un **effet secondaire** ex: Médicament agissant sur plusieurs types de récepteurs

Ou bien présence d'un récepteur dans différents tissus

B. . Effets indésirables Inattendus

- Incidence faible :
- Létalité parfois élevée (effets graves)
- Sans rapport avec les propriétés pharmacologiques du médicament.
- Ils sont dose- indépendants.

Plusieurs phénomènes impliqués dans les effets indésirables Inattendus. :

a. Réactions allergiques

- Type I : immédiate
- Type II : cytotoxique
- Type III : à complexes immuns
- Type IV : hypersensibilité retardée

b. Réaction anaphylactoïde : Libération massive d'histamine par le médicament via des mécanismes non allergiques.

c. Constitution génétique particulière du sujet : ex en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) les médicaments oxydant sont responsables d'accidents hémolytiques.

d. Idiosyncrasie :

Exemple

Syndrome de LYELL: epidermolyse nécrosante suraigüe

Ex Syndrome Stevens-Johnson Ectodermatose

Sulfamides anti-infectieux
■ Sulfaméthoxazole-triméthoprim
■ Sulfadiazine
■ Sulfasalazine
■ Sulfafurazole
■ Sulfadoxine
Anticomitiaux
■ Lamotrigine
■ Carbamazépine
■ Phénytoïne
■ Phénobarbital
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
■ Phénylbutazone
■ Piroxicam
■ Ténoxicam
■ Méloxicam
Antiviraux
■ Névirapine
Hypo-uricémiant
■ Allopurinol

Pharmacodépendance : Un état psychique ou physique, résultant de la relation entre un organisme vivant et une substance se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions comprenant une pulsion à prendre la substance afin de retrouver ses effets , et quelquefois d'éviter le malaise de la privation

Trois phénomènes

Généralement chronique

- a. Définition : réduction de l'efficacité initiale du médicament pendant le traitement. avec les caractéristiques suivantes :
 - Progressive : diminution graduelle de l'effet.
 - Relative : l'effet initial peut être retrouvé par une augmentation de la dose.
 - Réversible l'effet initial peut être retrouvé après une période d'arrêt du médicament.
 - Partielle : peut toucher l'effet principal du médicament et non pas ses effets secondaires.
 - Croisée : la tolérance provoquée par un médicament peut concerner un autre médicament de la même classe pharmacologique.
- b. Dépendance physique
 - **Syndrome de sevrage : état pathologique qui apparaît lorsque les effets de la substance disparaissent.**
 - **Exemples des symptômes : agitation ; sudation , palpitations ...**

La composante la plus importante :

C'est le désir de renouveler régulièrement les prises afin de retrouver les sensations agréables

Cas particulier : Effet NOCEBO ,un effet subjectif

Définition : dégradation de l'état du patient d'origine psychique suite à une perception négative du médicament.

L'effet Nocebo peut compromettre l'observance du traitement.

Symptomatologie : somnolence, fatigue, troubles digestifs, difficulté à se concentrer, céphalées, bouffées de chaleur, insomnie ou hypersomnie, tremblements, congestion nasale, agitation, anorexie, irritabilité.

• Les effets indésirables sont classés selon l'OMS en 7 types :

- **A : Augmented :** Leur survenue est liée à une des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont assez fréquents, généralement connus dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- **B : Bizarre :** Ils sont le plus souvent imprévisibles, de type immuno-allergique, pseudo anaphylactoïde ou idiosyncrasiques.
- **C : Chronic :** Le délai de survenue est retardé et progressive
- **D : Delayed :** effets se déclarant tardivement et ne sont pas dose-dépendants peut être lié à une toxicité

Cumulative.

- E : End of use : exemple syndrome de sevrage
- F : Failure : échec thérapeutique

G : genetic : susceptibilité individuelle à présenter l'effet nocif.