

Les effets indésirables des médicaments

I- Terminologie

Plusieurs termes sont préconisés pour désigner un effet indésirable: Effet latéral, effet accessoire, effet secondaire, effet nocif.....

Le terme le plus approprié est: «Effet indésirable médicamenteux»

En Anglais, «Adverse drug reaction»

II- Généralités

Aucun médicament n'est totalement dépourvu de risques, deux cas existent :

- **Conditions d'utilisation optimales:** (Médicament de qualité, bonne dose, respect des précautions d'usage...)
- **Utilisation irrationnelle ou due à des erreurs humaines:** Diagnostic erroné, erreur médicamenteuse, Interaction médicamenteuse, Automédication, Non observance, Terrain du patient : allergie..... Médicament de contrefaçon

III- Définition : effet indésirable

Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique OMS ,1972

IV- Effet indésirable

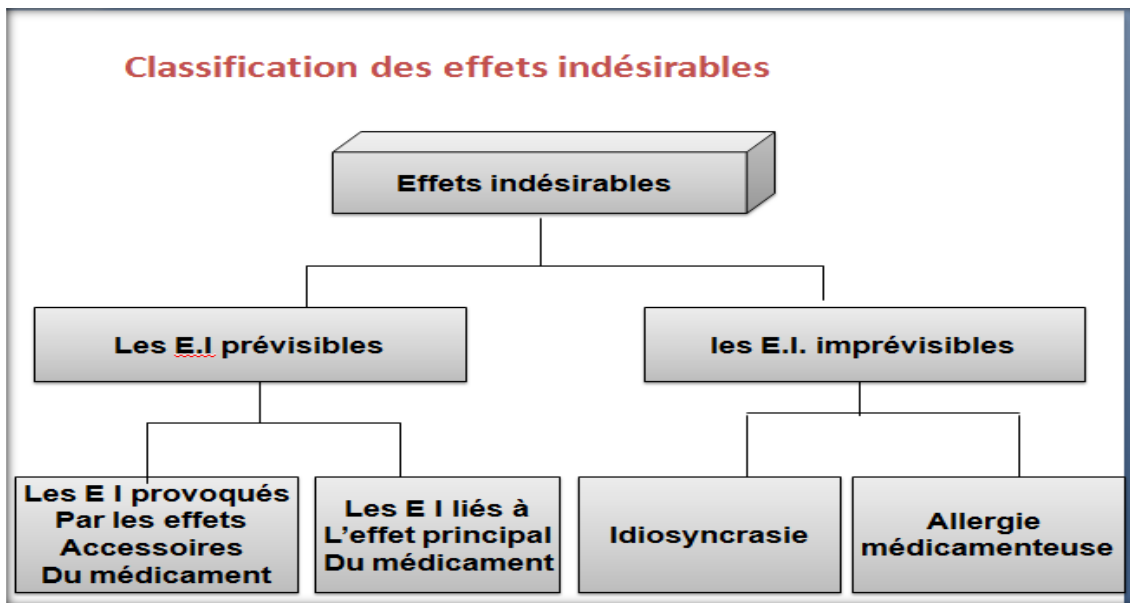
C'est également Toute réaction résultant d'un:

- |Mésusage
 - |Usage abusif
 - |Syndrome de sevrage
 - |Pharmaco dépendance
 - |Erreur médicamenteuse
 - |Inefficacité thérapeutique
 - |Effet sur le produit de conception
 - |Produit défectueux ou de mauvaise qualité
- OMS, 2000

V- Classification des EIM :

- Selon la prévisibilité de survenue
- Selon leur gravité
- Selon le mécanisme de survenue

V.1. Selon la prévisibilité de survenue



V.2. Selon leur gravité

V.2.1. EIM grave

Peuvent être responsables :

- ✓ d'un décès,
- ✓ d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement,
- ✓ d'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation,
- ✓ de séquelles ou incapacité notable et durable (impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante), d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale,

V.2.2. Effet indésirable sévère |

Effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires

V.2.3. Effet indésirable modéré, banal

Effet indésirable ni sévère, ni grave

V.3. Classification des effets indésirables selon le mécanisme de survenue :

Objectifs

- ✓ |Meilleure compréhension des EIM
- ✓ |Préconiser une conduite à tenir adaptée / EIM
- ✓ |Prévenir les EIM


V. 3.1. Type A (Augmented): Pharmacologique

V.3.2. Type B (Bizarre): Immunoallergique/ Non immunoallergique

V.3.3. Type C(Continuous): Prise Chronique

V.3.1. Type A (Augmented): Pharmacologique

EIM de Type A

CARACTÉRISTIQUES	
Mécanisme	Pharmacologique
Fréquence	Élevée (0.5-30%)
Délai de survenue	suggestif
Mortalité	faible
Dose dépendant	oui
Détection	Essais cliniques Reproductible lors Études expérimentales Notifications spontanées Prescription Event Monitoring
Mesures Réglementaires	Retrait rare Modification du RCP

V .3.1.1. Mécanismes

- A) Pharmacocinétiques
- B) Pharmacodynamiques
 - ✓ Lié à l'effet principal du médicament
 - ✓ Lié à l'effet latéral du médicament Pharmaceutiques
 - ✓ Produit périmé, altéré
- C) Pharmaceutique

A)- Pharmacocinétiques

Ces perturbations aboutissent à un effet Toxique du Médicament en rapport avec:

Exagération de l'effet thérapeutique par modification des concentrations du Produit au niveau de leur site d'action :

- Hypoglycémie sous hypoglycémiant oraux,
- hémorragie sous anti vit K Toxicité des métabolites au niveau de certains organes cibles
- Ototoxicité des Aminosides Rétinopathie induite par la chloroquine

Facteurs de risques:

Enfant, sujet âgé, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, interactions.

B)- pharmacodynamiques

- Réaction liée à l'effet principal
 - ✓ Cytopénie et Antimitotiques
 - ✓ Hémorragie sous anticoagulant
 - ✓ Syndrome extra pyramidal des antiémétiques: activité anti dopaminergique
- Réaction liée à l'effet latéral
 - ✓ Sécheresse buccale sous Antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, Neuroleptiques phénothiaziniques: activité anti cholinergique.


C)- pharmaceutiques

- ✓ Produit périmé, altéré = Inefficacité, Toxicité : toxicité des tétracyclines périmées
- ✓ Modification des paramètres de libération du produit
- ✓ Toxicité œsophagienne des comprimés de KCL
- ✓ perte du caractère de «libération prolongée »de certaines formes de théophylline quand absorbées avec alimentation.

Conduite à tenir face à un EIM de type A

- Diminution de la dose, dosage plasmatique pour ajustement posologique (lithium, théophylline, digitaliques, INH, , Anti vitK.....)
- Arrêt définitif du médicament : rare Toux sous IEC

V.3.2. Type B (Bizar):

EIM de Type B	
CARACTÉRISTIQUES	
Mécanisme	Immunoallergique Non Immunoallergiques
Fréquence	Rare <1%
Délai de survenue	suggestif
Mortalité	importante
Dose dépendant	Non
Détection	Notifications spontanées PEM Études épidémiologiques Non reproductibles expérimentalement
Mesures Réglementaires	Aboutit souvent au retrait du médicament

V.3.2.1. Mécanismes :

- A)-Immunoallergiques
- B)-Non immunoallergiques
 - ✓ Pseudo anaphylactiques
 - ✓ Idiosyncrasiques

A)- Reactions immunoallergiques

- Nécessitent une sensibilisation de plusieurs jours ou lors d'une nième prise Immédiate, Retardée
- |La Réadministration du médicament entraîne une récurrence souvent plus grave
- |Prévision quasi impossible avant AMM (essais précliniques, essais cliniques)

EXEMPLES DE REACTIONS IMMUNO ALLERGIQUES	
ORGANE	TYPE DE MANIFESTATION
PEAU	Urticaire Rash maculo papuleux Eczéma Vascularite Syndrome de Lyell ,Syndrome de Steven Johnson
HÉMATOLOGIQUE	Thrombopénie Agranulocytose Anémie hémolytique Anémie
HÉPATIQUE	Hépatite cholestatique Hépatite cytolytique
POUMON	Pneumonie (éosinophiles, alvéolaire, interstitielle)
SYSTEMIQUE	Anaphylaxie Maladie sérique Lupus érythémateux disséminé
RENALE	Néphrite interstitielle Glomérulonéphrite

B)-Non immunoallergiques

- **Réactions pseudo anaphylactiques**

Réaction similaire à une réaction allergique due à la libération directe d'histamine secondaire à la dégranulation des basophiles, sans réaction Ag-Ac, donc en l'absence de sensibilisation préalable

Les médicaments les plus souvent impliqués dans ce type de réaction sont : -l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens; -les produits de contraste radiologique; -les narcotiques (la codéine)-

Exemple de réactions pseudo anaphylactique : Intolérance à l'aspirine et aux AINS

➤ **Réactions idiosyncrasique**

- ✓ En Médecine, disposition personnelle particulière, généralement innée, à réagir à l'action des agents extérieurs, physiques ou chimiques
- ✓ En Pharmacovigilance En Pharmacovigilance
- ✓ Réaction qualitativement anormale (génétiquement déterminée)
- ✓ Réaction non liée à une action pharmacologique
- ✓ Réaction ressemble à une d'hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique
- ✓ Réactions pour lesquelles le mécanisme n'est pas clair

➤ **Exemples de réactions idiosyncrasiques :**

- ✓ Hypertension oculaire sous corticoïdes (5% population ; transmission autosomique récessive)
- ✓ Hyperthermie maligne sous anesthésie générale (1/15 000 ; caractère familial ; augmentation idiopathique du calcium sarcoplasmique?)
- ✓ Anémie aplasique sous chloramphénicol (aplasie irréversible)
- ✓ Hépatite à l'halothane
- ✓ Hyperplasie gingivale à la phénytoïne (caractère familial)

V.1.2.2. Conduite à tenir face à un EIM de type B

- Au plan individuel :
 - ✓ Arrêt définitif du médicament impliqué
 - ✓ Établissement d'une liste d'éviction des produits susceptibles de déclencher ce type de réaction
- Au niveau Réglementaire : Retrait quand la fréquence de survenue devient préoccupante

V.3.3. Type C (Continuous): Prise Chronique

Réaction de Type C	
CARACTÉRISTIQUES	
Mécanisme	INCONNU
Fréquence	Rare <1%
Délai de survenue	NON suggestif Retardé
Mortalité	faible
Dose dépendant	Non
Détection	<ul style="list-style-type: none">○ Difficilement reproductible expérimentalement○ PEM○ Études de cohorte
Mesures Réglementaires	Aboutit souvent au retrait du médicament

Augmentation de la fréquence d'une maladie spontanée survenant après une prise chronique d'un médicament

La Relation de cause à effet est souvent difficile à établir: «imputabilité douteuse »

- ✓ Chronologie d'apparition par rapport à la prise du médicament non suggestive (retardée)
- ✓ Mécanisme souvent indéterminé
- ✓ Réaction médicamenteuse atypique, possibilités de facteurs de confusion

Exemples:

- ✓ Apparition de Cancers sous Clofibrates z
- ✓ Apparition de Cancers du sein sous contraceptifs oraux
- ✓ Accidents thromboemboliques et calculs biliaires sous contraceptifs oraux

CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS TYPE D'EFFETS INDESIRABLES			
	TYPE A	TYPE B	TYPE C
Fréquence	+++ 1%	< 1%	RARE
Dose dépendance	OUI	NON	NON
Chronologie d'apparition	±SUGGESTIVE	Très SUGGESTIVE	NON SUGGESTIVE
Mortalité	+	+++	+
Mécanisme	PHARMACOLOGIQUE	IMMUNO ALLERGIQUE	TOXICITE CHRONIQUE
Arrêt Commercialisation	-	+	-
Réversibilité	+	+	-
Réadministration	POSSIBLE	CONTRE INDIQUEE	CONTRE INDIQUEE