

Effets nocifs des médicaments

Définition

Effet indésirable : toute réaction nocive et non recherchée survenant de façon fortuite chez certains sujets soumis à des fins thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques, à un traitement par un ou plusieurs médicaments. (O.M.S. 1972)

1. Importance de la connaissance des effets indésirables

- Amélioration de la prise en charge médicale
- Amélioration de la sécurité d'utilisation des médicaments
- Une meilleure évaluation du rapport risque bénéfice lors de la prescription

2. Cause des effets indésirables

- **Facteurs liés au médicament** : Mécanisme d'action, réactions imprévisibles au médicament
- **Facteurs liés au patient** : Age, sexe, génétique
- **Facteurs liés au prescripteur** : durée du traitement, posologie, suspension du traitement et contre-indications du traitement

3. Manifestations cliniques (des effets indésirables)

3.1. Gastro-intestinales

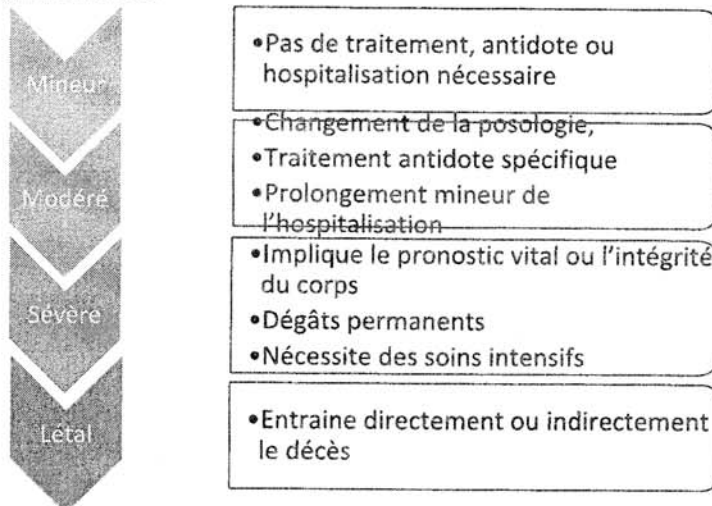
Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, lésion de la muqueuse, ulcération, saignement

3.2. Hématopoïétiques : Atteinte de la moelle osseuse

3.3. Toxicité d'organe : Tous les organes peuvent être sensibles à un potentiel effet toxique du médicament, aussi bien sur le plan fonctionnel que structurel

4. Classification des effets indésirables

4.1. Selon la sévérité



4.2. Selon le type (mécanisme de survenue)

| Type A | Type B | Type C | Type D | Type E |
|---|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Effets secondaires• Toxicité• Empoisonnement• Intolérance / Réactivité | <ul style="list-style-type: none">• Réactions allergiques• Idiosyncrasie | <ul style="list-style-type: none">• Dépendance• Accumulation• Dégâts sur les organes• Immunosuppression | <ul style="list-style-type: none">• Mutagénèse• Carcinogénèse• Tératogénèse | <ul style="list-style-type: none">• Effets de sevrage |

Effets nocifs des médicaments

5. Réactions par type

5.1. Réactions de type A (A pour Augmenté)

5.1.1. Caractéristiques

- Effets liés à l'action pharmacologique du médicament
- Effet PRINCIPAL ou effet SECONDAIRE
- Prévisibles
- Dose dépendants
- L'acceptation repose sur l'évaluation du rapport RISQUE/BENEFIC

5.1.2. Cas possibles

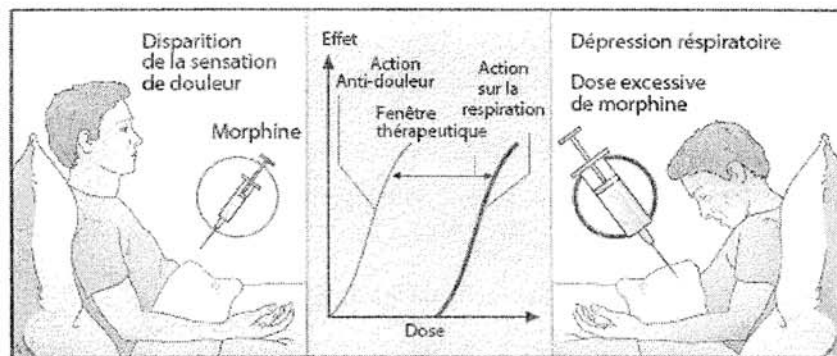
- Intolérance

Sensibilité individuelle augmentée à l'effet de la molécule aux doses normales

- Intoxication : Manifestations toxiques sans réelle sévérité (Surdosage, utilisation prolongée)
- Empoisonnement : Dose excessive entraînant des manifestations plus ou moins sévères

Exemples

- Hypoglycémie due à la metformine (GLUCOPHAGE®)
- Hypotension due au propranolol (AVLOCARDYL®)
- Sécheresse buccale due à l'atropine



A. Effet indésirable: Surdosage

Figure 1 Effet déresseur respiratoire de la morphine

5.1.3. Conduite à tenir

- Ces effets peuvent être corrigés en ajustant la dose / posologie
- Traitement d'urgence adapté à la situation en cas d'empoisonnement
- Ils peuvent être recherchés (Ne sont plus indésirables !) selon le contexte

5.2. Réactions de type B (B pour Bizarre)

5.2.1. Caractéristiques

- Manifestations sans lien avec l'effet de la molécule
- Sont souvent totalement imprévisibles à priori
 - Sont divisées en : Réactions idiosyncrasiques et Réactions allergiques

5.2.2. Réactions d'idiosyncrasie (idiosyncrasiques)

- L'idiosyncrasie est une réactivité anormale au médicament, d'ordre génétique, inattendue et résultant d'une prédisposition particulière du sujet.
- Elle se manifeste par des modifications quantitatives ou qualitatives.

5.2.2.1. Modifications quantitatives :

- Augmentation ou diminution extrême, voire absence de la réponse pharmacologique

Effets nocifs des médicaments

Exemples : Absence du FIG → malabsorption par voie orale de la vitamine B₁₂, (l'échec du TRT de l'anémie de Biermer).

- Par manque d'acétyltransférase → Prolongation de l'effet de l'isoniazide (toxicité).

5.2.2.2. Modifications qualitatives :

- L'apparition d'une réponse différente de la réponse pharmacologique attendue.

Exemples :

- Le phénobarbital provoque des crises de porphyries par induction excessive et indirecte de la synthèse du précurseur de l'hème

- Anémie aplasique due au chloramphénicol

5.2.3. Réactions immunoallergiques

- Ce sont les réactions d'hypersensibilité
- Manifestations, de nature immunologique
- N'ont aucune relation avec les propriétés pharmacologiques du médicament..

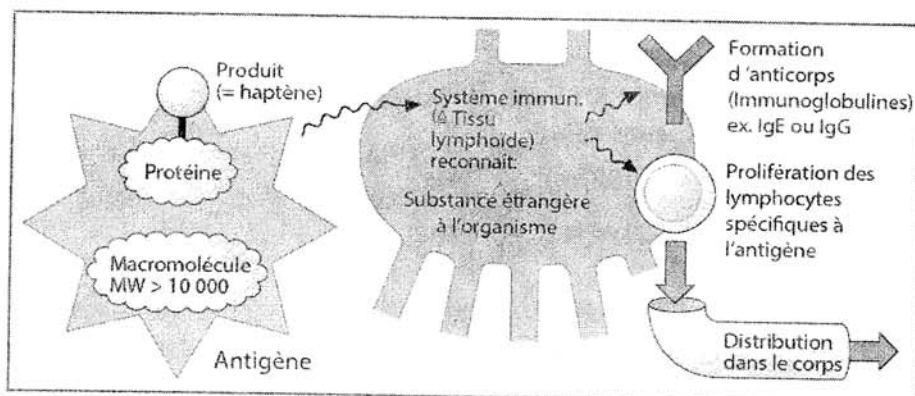


Figure 2 Schéma général de la réaction immunitaire

5.2.3.1. Caractéristiques

- Absence de relation dose/effet,
- Existence d'un contact antérieur avec le médicament incriminé
- Existence d'un large éventail de manifestations cliniques sans spécificité (plusieurs fonctions et d'organes), forme banale → la mortalité.
- Positivité des examens de laboratoire
- Le facteur temps et les antécédents sont des facteurs déterminants dans l'étiologie
 - Quand ? La première administration ? Les administrations ultérieures ?

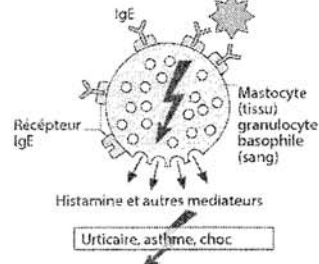
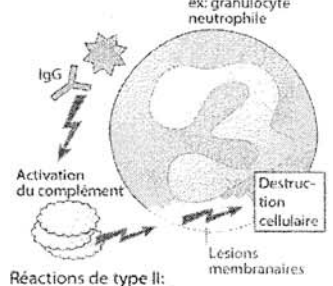
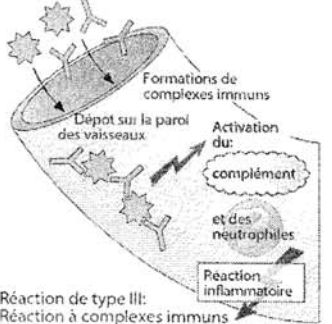
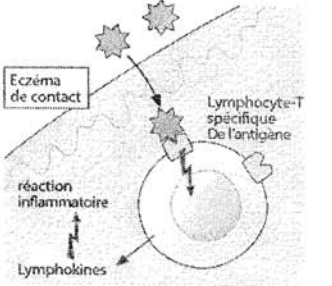
5.2.3.2. Types de réactions d'hypersensibilité

- Il existe quatre types de réactions allergiques (I, II, III et IV)
 - Elles diffèrent par les cellules responsables, les substances en jeu, les mécanismes de survenue, les conséquences sur l'organisme

Tableau I Mécanismes des réactions d'hypersensibilité

| Hypersensibilité de type I | Hypersensibilité de type II | Hypersensibilité de type III | Hypersensibilité de type IV |
|--|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulines déjà présentes • Fixées sur la surface de mastocytes • Déclenchement par le médicament (haptène) associé à une protéine | <ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulines déjà présentes • Le médicament se fixe sur des protéines cellulaires diverses • Fixation de l'immunoglobuline sur le | <ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulines déjà présentes • Le médicament se fixe sur des protéines circulantes diverses • Fixation de l'immunoglobuline sur le médicament avec formation | <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration de lymphocytes T à l'endroit où est détecté le médicament (lié à une protéine) • Activation de la réaction immunitaire propre aux lymphocytes T |

Effets nocifs des médicaments

| <ul style="list-style-type: none"> • Sécrétion de médiateurs responsables des effets | médicament (et donc la cellule) <ul style="list-style-type: none"> • Destruction avec l'intervention du complément | de complexes immuns circulants <ul style="list-style-type: none"> • Dépôt des complexes sur divers vaisseaux • Lésions après activation du complément | <ul style="list-style-type: none"> • Lésions des tissus en contact avec l'allergène |
|---|---|---|---|
|  <p>Réaction de type I: réaction d'hypersensibilité immédiate</p> |  <p>Réactions de type II: cytotoxique</p> |  <p>Réaction de type III: Réaction à complexes immuns</p> |  <p>Réaction de type IV: réaction retardée à médiation Lymphocytaire</p> |

5.3. Réactions de type C (C pour Chronique)

- Réactions survenant à l'exposition chronique
 - Désensibilisation, Dépendance, Lésions d'organes, Toxicité par accumulation, Immunosuppression

5.3.1. Désensibilisation

- Le médicament perd en efficacité aux doses normales
- La perte d'efficacité est due à l'adaptation de l'organisme à la présence du médicament
- Pour obtenir un effet similaire il est parfois nécessaire d'augmenter la dose
- L'augmentation de la dose n'est pas toujours possible

5.3.2. Dépendance

- Entraîne la recherche de l'effet du médicament en dehors de tout besoin justifié
- Ignorance du risque, même vital
- Elle peut être :
 - Physique

Adaptation de l'organisme à la présence du médicament, qui le rend nécessaire pour le fonctionnement normal. La suspension du traitement entraîne la perturbation de fonctions normales

Exemple : Opioides, hypnotiques (sommifères)

- Psychique

Besoin compulsif pour le patient de prendre un médicament « pour se sentir bien ». Aucune base physique justifiant ce besoin

Conséquences de la dépendance

- Abus de médicament, Addiction, Accoutumance

5.4. Réactions de type D (D pour Délai)

5.4.1. Caractéristiques

- Existence d'un délai plus ou moins important entre la prise (et l'arrêt) du médicament et les manifestations cliniques. Ce sont :
 - Mutagénèse, Carcinogénèse, Tératogénèse

5.4.2. Mutagénèse / carcinogénèse

- Altération du génome cellulaire par le médicament. La cause peut être le médicament ou son / ses métabolites. Les cellules les plus sensibles sont celles à renouvellement rapide
- La carcinogénèse peut résulter de ces altérations

Effets nocifs des médicaments

5.4.3. Tératogénèse

- Anomalies de formations fœtales survenant chez les enfants de femmes ayant pris certains médicaments lors de la grossesse
- Trois niveaux d'atteinte :
 - Fertilisation / implantation,
 - Organogénèse,
 - Croissance et développement

Tableau II Exemples de médicaments tératogènes avec leurs effets

| Médicament | Effet sur le nouveau-né |
|------------------|---|
| Thalidomide | Phocomélie, anomalies cardiaques |
| Warfarine | Os du nez aplati (ensellure nasale), retard de croissance de différents organes dont le cerveau |
| Corticostéroïdes | Cataracte congénitale, fistule palatine |
| Androgènes | Masculinisation chez les filles |
| Œstrogènes | Féminisation chez les garçons |
| Phénytoïne | Micro encéphale, retard mental |
| Isorétinoïde | Malformations majeures |

5.5. Réactions de type E (E pour Enlever)

5.5.1. Caractéristiques

- Réactions survenant à l'arrêt du médicament après une prise prolongée
- La maladie et l'organisme ont établi un nouvel équilibre basé sur la présence du médicament
- La rupture de cet équilibre entraîne des effets
 - Sur la maladie traitée
 - Sur le corps

Exemples :

- Insuffisance corticosurrénale aiguë due aux corticoïdes
- Crise d'arthrite due aux corticoïdes
- Rebond hypertensif dû aux bêta bloquants
- Sensibilité accrue à la douleur due aux opioïdes
- Insomnies dues aux sédatifs

5.6. Autres types

- Des classifications supplémentaires peuvent être proposées (F, G, H, autres)
- En fonction du mécanisme de survenue, certains effets ne peuvent pas être classés dans une des catégories citées
 - Iatrogénies (terme générique)
 - Photosensibilisation
 - Décapitation de maladies
 - Exacerbation de maladies

6. Conclusion

- Il faut être vigilant lors de la prise ou l'administration d'un médicament, quelle que soit l'indication, la voie ou le facteur temps
- Prendre en compte tous les effets néfastes, quelle que soit leur gravité (de la simple gêne au décès, en passant par les malformations)
- Envisager la suspension du traitement
- Déclaration au centre de pharmacovigilance