

Les effets indésirables des médicaments

Dr Ayadi

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 »

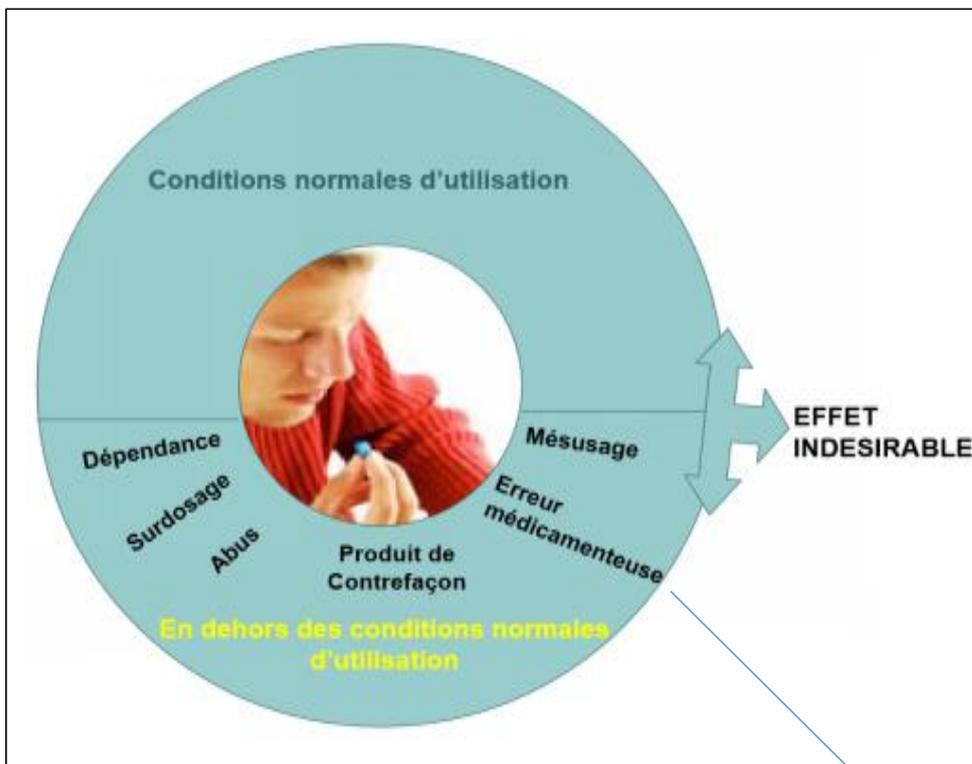
« Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant du mésusage du médicament ou produit.»

OMS 1972

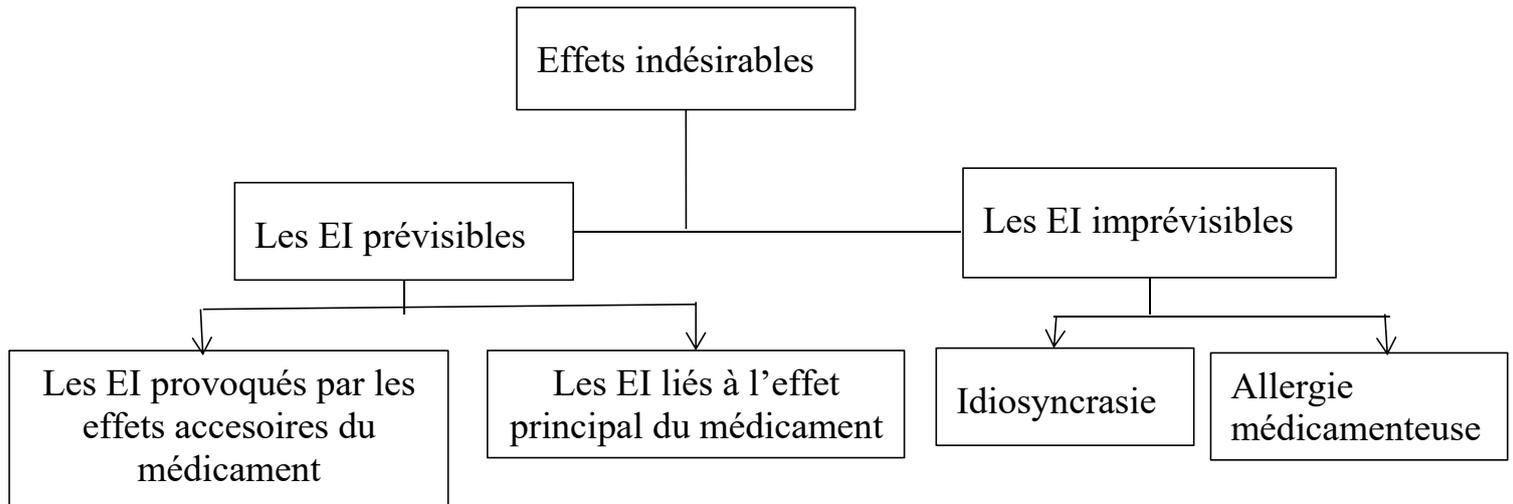
Les effets indésirables c'est également toute réaction résultant d'un:

- ✓ Mésusage
- ✓ Usage abusif
- ✓ Syndrome de sevrage
- ✓ Pharmaco dépendance
- ✓ Erreur médicamenteuse
- ✓ Inefficacité thérapeutique
- ✓ Produit défectueux ou de mauvaise qualité

OMS, 2000



Classification des effets indésirables :



OBJECTIFS

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

1/ Classification des effets indésirables selon le mécanisme :

Type A(Augmented):

Pharmacologique : effets catégoriels c à d qui sont directement liés à l'effet principal du médicament

Type B (Bizarre):

Immunoallergique/ Non immunoallergique

C'est les effets indésirables imprévisibles qui regroupe les réactions d'idiosyncrasie et immuno-allergiques.

Type C(Continuous): Prise Chronique

Ce sont les effets liés à l'administration prolongée des médicaments donnant lieu à de dépendance.

les plaintes enregistrées sont liées à la survenue d'un état de manque avec ses conséquences souvent graves comme: un suicide à l'arrêt du traitement anti-dépresseur ou un accident convulsif lors du sevrage des benzodiazépines

Rawlins and Thompson 1977

1.1 Effet indésirable médicamenteux de type A :

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 |

MECANISMES

Pharmacocinétiques

- Résorption
- Distribution
- Métabolisme
- Élimination

Pharmacodynamiques

- Lié à l'effet principal du médicament
- Lié à l'effet latéral du médicament

Pharmaceutiques

- Produit périmé ,altéré

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 hypoglycémiants 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,**
- **Insuff Rénal ,**
- **Insuff Hépatique,**
- **Interactions.**

PHARMACODYNAMIQUES

○ Réaction liée à l'effet principal

- **Cytopénie et Antimitotiques**
- **Hémorragie sous anticoagulant**
- **Syndrome extra pyramidal des antiémétiques:**
 - **activité antidopaminergique**

○ Réaction liée à l'effet latéral

- **Sécheresse bouche sous Antidépresseurs tricycliques,**
- **antihistaminiques, Neuroleptiques phénothiaziniques:**
 - **activité anticholinergique.**

PHARMACEUTIQUES

- **Produit périmé, altéré → Inefficacité, Toxicité**
toxicité des tétracyclines périmées
- **Modification des paramètres de libération du produit**
toxicité oesophagienne 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

1.2 Effets indésirables de type B

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 |

MECANISMES

- o IMMUNOALLERGIQUES
- o NON IMMUNOALLERGIQUES
 - Pseudo anaphylactiques
 - Idiosyncrasiques

REACTIONS IMMUNOALLERGIQUES

- o Nécessitent une sensibilisation de plusieurs jours ou lors d'une n^{ième} prise
Immédiate, Retardée
- o La Ré administration du médicament entraîne une récurrence souvent plus grave
- o Prévion quasi impossible avant AMM (essais pré cliniques, essais cliniques)

EXEMPLES DE REACTIONS IMMUNO ALLERGIQUES

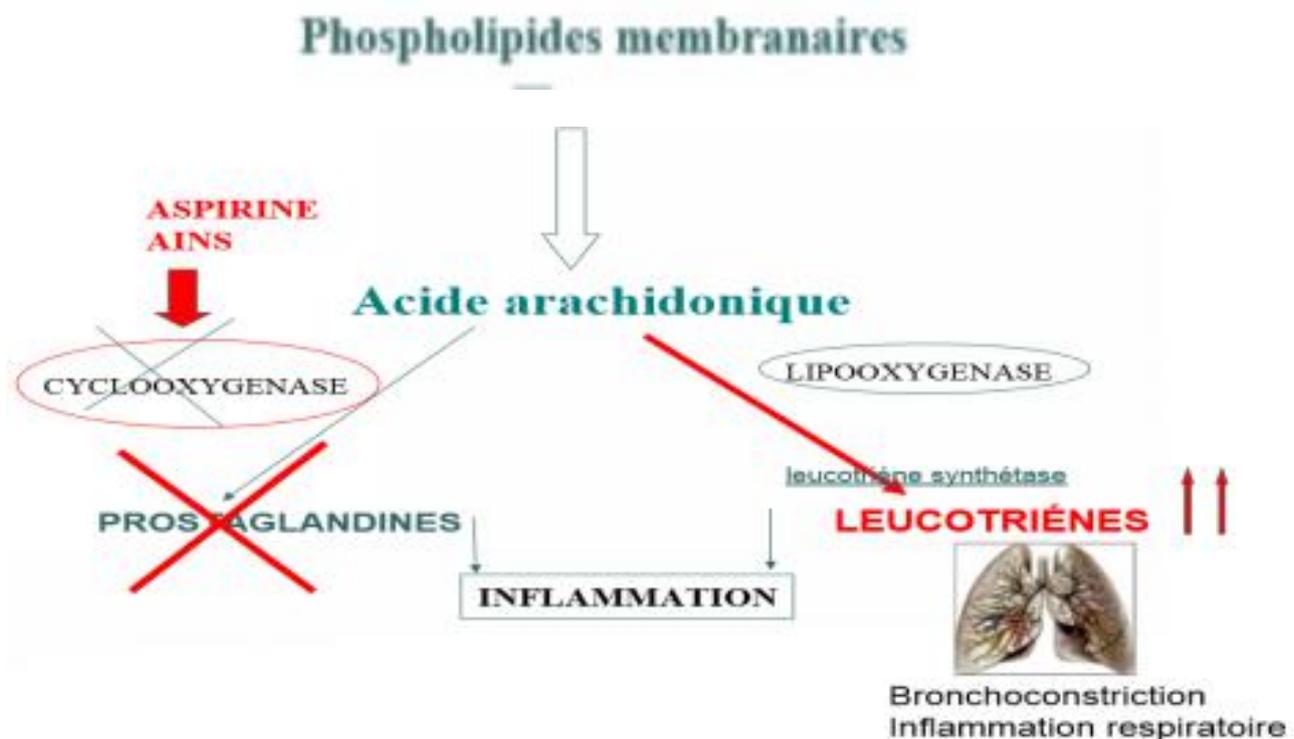
| ORGANE | TYPE DE MANIFESTATION |
|----------------------|--|
| PEAU | Urticaire Rash maculo papuleux Eczéma Vascularite Syndrome de Lyell , Syndrome de Steven Johnson |
| HÉMATOLOGIQUE | Thrombopénie Agranulocytose Anémie hémolytique Anémie |
| HÉPATIQUE | Hépatite cholestatique Hépatite cytolytique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

REACTIONS 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);
- les curares.



REACTION IDIOSYNCRASIQUE

En Médecine,

disposition **personnelle particulière**, généralement innée, à réagir à l'action des agents extérieurs, physiques ou chimiques

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 aplastique sous chloramphénicol** (aplasie irréversible)
- **Hépatite à l'halothane**
- **Hyperplasie gingivale à la phénytoïne** (caractère familial)

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

1.3 Effets indésirables de type C

EIM de type C

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
- Apparition de Cancers du sein sous contraceptifs oraux
- Accidents thrombo emboliques et calculs biliaires sous contraceptifs oraux

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 |

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 |

2/ Classification selon le degré de gravité :

- EIM grave
- EIM sévère
- EIM modéré

- responsable 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 (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante),

- d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale .