

# **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 »

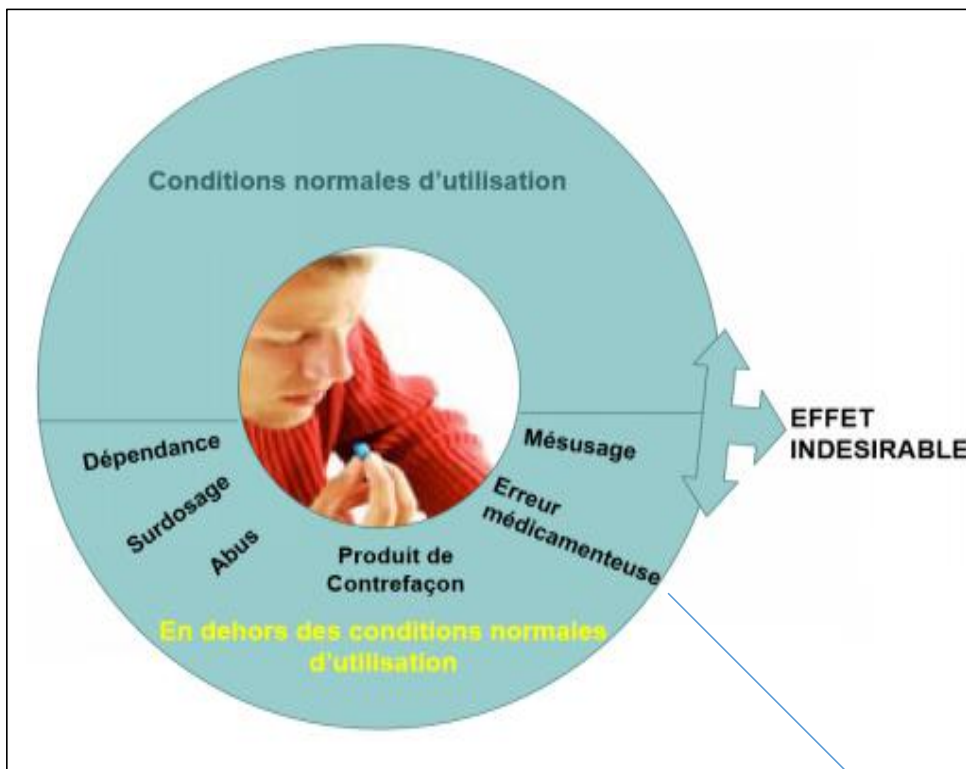
« Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant du mésusage du médicament ou produit.»

OMS 1972

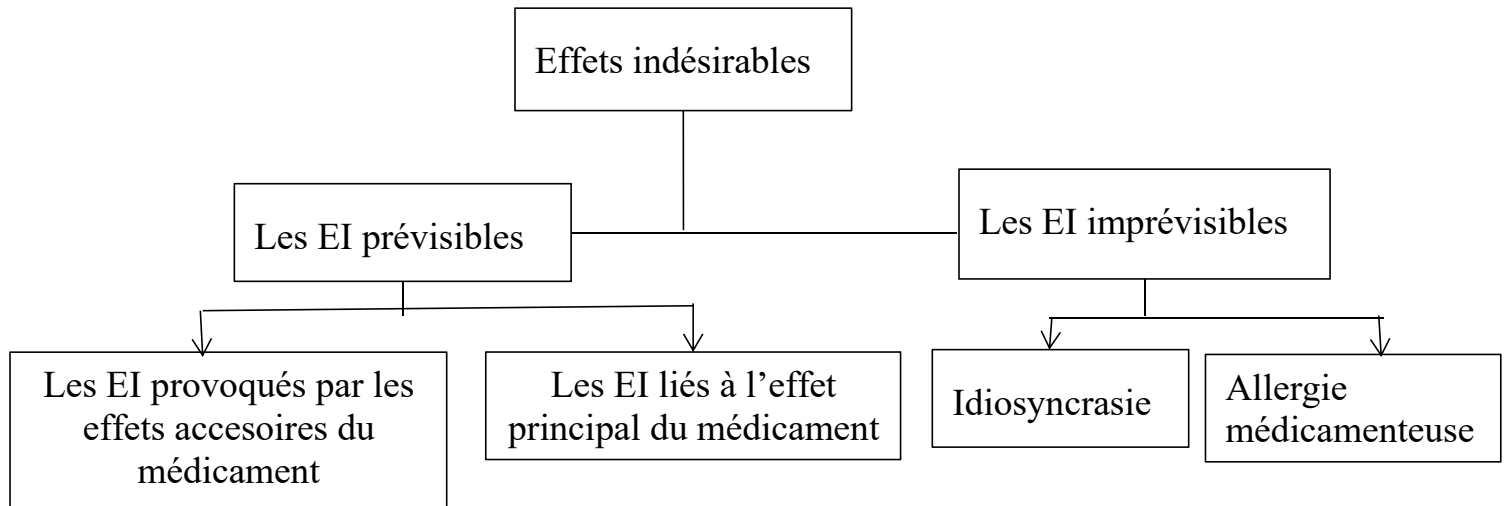
**Les effets indésirables** c'est également toute réaction résultant d'un:

- ✓ 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 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	<b>Retrait rare</b> 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 hypoglycémifiants 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 $\leq 1\%$
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

- IMMUNOALLERGIQUES
- NON IMMUNOALLERGIQUES
  - Pseudo anaphylactiques
  - Idiosyncrasiques

## REACTIONS IMMUNOALLERGIQUES

- Nécessitent une sensibilisation de plusieurs jours ou lors d'une n<sup>ième</sup> prise  
**Immédiate, Retardée**
- La Ré administration du médicament entraîne une récurrence souvent plus grave
- Prédiction quasi impossible avant AMM (essais pré cliniques, essais cliniques)

## EXEMPLES DE REACTIONS IMMUNO ALLERGIQUES

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

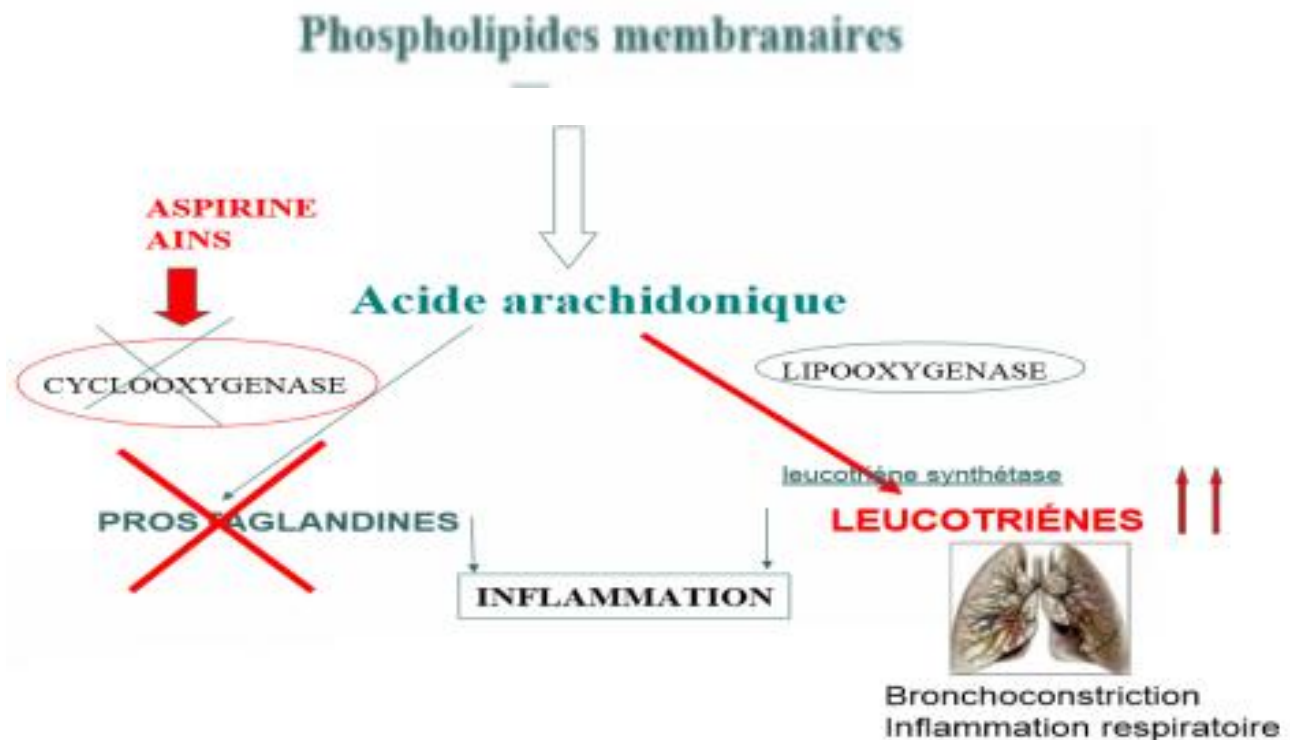


## REACTIONS PSEUDO ANAPHYLACTIQUES

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 (génétiqnement 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"><li>○ Difficilement reproductible expérimentalement</li><li>○ PEM</li><li>○ Études de cohorte</li></ul>
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 .