

## Pharmacologie 3<sup>ème</sup> année de médecine

# ***LES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS***

Dr K. Ait Hammou

**04/05/2023  
2022-2023**

# PLAN

**I. Introduction**

**II- Définition d'un effet indésirable**

**III. Facteurs influençant la survenue des effets indésirables**

**IV- Classifications des effets indésirables**

**V. Conclusion**

# Introduction:

- ❖ Les médicaments ont des effets bénéfiques reconnus. Ils présentent plusieurs avantages dont:
  - la réduction de la morbi-mortalité,
  - l'éradication de certaines maladies,
  - l'amélioration de la qualité de vie.
- ❖ Cependant, ils peuvent présenter des effets indésirables reconnus depuis longtemps. C'est l'une des principales causes de mortalité dans de nombreux pays. Ils peuvent constituer de ce fait, un risque pour la santé individuelle et collective.
- ❖ La pharmacovigilance permet la sécurisation de l'usage du médicament par la détection, l'évaluation et la prévention du risque des réactions.

## Terminologie:

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

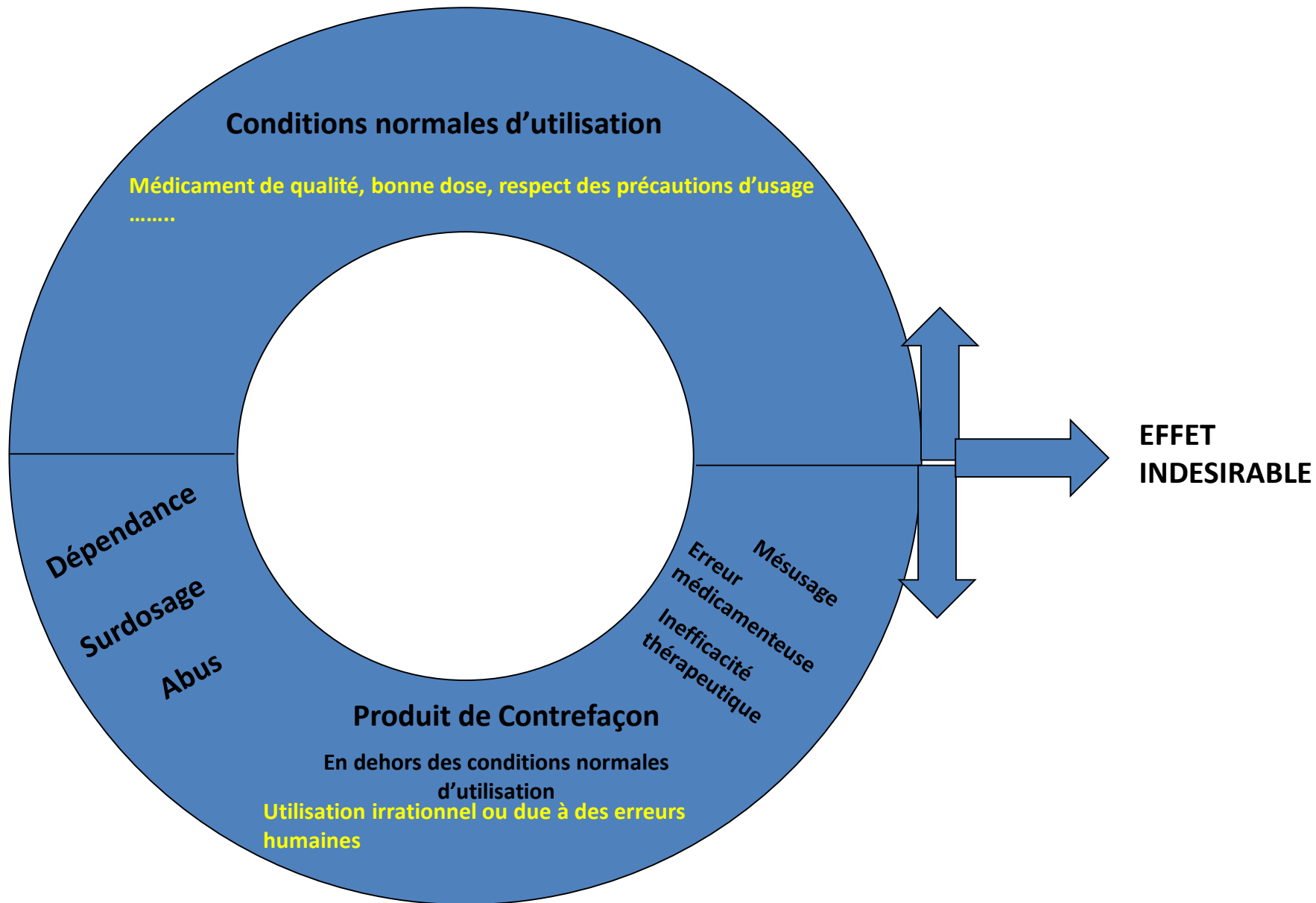
Mais, le terme le plus approprié est : **Effet indésirable médicamenteux »**. En **Anglais, « Adverse drug reaction »** .

## DEFINITION : EFFET INDESIRABLE

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. OMS, 1972

Effet indésirable: C'est également toute réaction résultant d'un :

- o Mésusage
- o Usage abusif
- o Syndrome de sevrage
- o Pharmacodépendance
- o Erreur médicamenteuse
- o Inefficacité thérapeutique
- o Produit défectueux ou de mauvaise qualité. OMS, 2000



# FACTEURS INFLUANCANT LA SURVENU DES EFFETS INDESIRABLES:

## 1. Facteurs lies aux médicaments:

1. Associations médicamenteuses: risque de potentialisation de l'effet indésirable
2. Formulation galéniques: excipients, impuretés, conservation, contamination
3. Modalités d'administration: exemple des corticoïdes

## 2. Facteurs liés à l'individu:

1. Physiologiques: grossesses, allaitement, âge.
2. Pathologiques: insuffisance rénale/ hépatique
3. Génétiques: réactions idiosyncrasiques
4. Atopiques: réactions allergiques
5. Psychiques: El subjectifs.

## **CLASSIFICATION DES EI:**

**Critères :**

- **FREQUENCE**
- **NATURE**
- **MECANISME DE SURVENUE**
- **PREVISIBILITE**
- **GRAVITE**

## 1. Classification selon la fréquence:

- Très fréquent  $\geq 1/10$
- Fréquent  $\geq 1/100$
- Peu fréquent  $\geq 1/1.000$
- Rare  $\geq 1/10.000$
- Très rare  $\geq 1/100.000$

## 2. Classification selon la nature des E.I.M:

- o Aucune spécificité d'organe.
- o Réaction aiguë, subaigu ou chronique.
- o Bénigne ou grave.
- o Précoce ou tardive.



### 3. CLASSIFICATION SELON: PRÉVISIBILITÉ /NON PRÉVISIBILITÉ

#### **PREVISIBLES:**

- Réaction de mécanisme pharmacologique (exacerbation des effets thérapeutiques)
- Interactions médicamenteuses entre 2 médicaments

Exemple: Corticoïdes et risque infectieux

#### **IMPREVISIBLES:**

- Réaction immunoallergique
- Idiosyncrasie
- Polymorphisme génétique

### 3. CLASSIFICATION SELON LA GRAVITE

- **EIM grave**
- **EIM sévère**
- **EIM modéré**

## **1. EI GRAVE: c'est un effet indésirable à l'origine :**

- 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.

## **2. EI SEVERE:**

C'est un effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament, des soins supplémentaires.

## **3. EIM MODERE:**

Effet indésirable ni sévère , ni grave

## 4. CLASSIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES SELON LE MECANISME:

### **OBJECTIFS:**

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

## Classification de l'OMS: 06 types:

Type A: « augmented » propriétés pharmacol., dose-dép.

Type B: « bizarre » immunol., idiosyncrasique, non dose-dép.

Type C: « Continuous or chronic » – accumulation dose

Type D: « Delayed » – carcinogénicité, tératogénicité

Type E: « End of use » –synd. Sevrage – effet rebond

Type F: « Failure » (inefficacité ou non réponse au traitement)

# EIM de type A

<b>CARACTERISTIQUES</b>	
<b>Mécanisme</b>	Pharmacologique
<b>Fréquence</b>	Élevée
<b>Délai de survenue</b>	plausible
<b>Mortalité</b>	Faible
<b>Dose dépendant</b>	Oui
<b>Détection</b>	Essais cliniques Reproductible lors d'études expérimentales Notifications spontanées
<b>Mesures Règlementaire</b>	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.

# PHARMACOCINETIQUES

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,  
Insuffisance Rénale  
Insuffisance Hépatique  
Interactions



# PHARMACODYNAMIQUES

## o Réaction liée à l'effet principal

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

## o Réaction liée à l'effet latéral

- Sécheresse de la 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 elles sont absorbées avec l'alimentation.

## CONDUITE A TENIR FACE A UN E I M DE TYPE A

- **Diminution de la dose, dosage plasmatique pour ajustement posologique**

(lithium, théophylline, digitaliques, INH, Anti vitK.....).

# E I M de type B

CARACTERISTIQUES	
Mécanisme	Immunoallergique Non immunoallergiques
Fréquence	Rare < 1%
Délai de survenue	Très Suggestif
Mortalité	importante
Dose dépendant	Non
Détection	Notification spontanées Études épidémiologiques Non reproductibles expérimentalement
Mesures Règlementaire	Aboutit souvent au retrait du médicament si fréquence élevée

# MECANISMES

- IMMUNOALLERGIQUES
- NON IMMUNOALLERGIQUES
  - Pseudo anaphylactiques
  - Idiosyncrasiques

## REACTIONS IMMUNOALLERGIQUES

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

## EXEMPLES DE REACTION IMMUNO ALLERGIQUES

ORGANE	TYPE DE MANIFESTATION
PEAU	Urticaire Rash maculo papuleux Eczéma Vasculaire Syndrome de Lyeli, Syndrome de Steven Johnson
HEMATOLOGIQUE	Thrombopénie Agranulocytose Anémie hémolytique anémie
HEPATIQUE	Hépatite chole statique Hépatite cytolytique
POUMON	Pneumonie (éosinophiles, alvéolaire, interstitielle)
SYSTEMIQUE	Anaphylaxie Maladie sérique Lupus érythémateux disséminé
RENALE	Néphrite interstitielle Giomérulonéphrite

# 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

C'est une disposition personnelle particulière, généralement innée, à réagir à l'action des agents extérieurs, physiques ou chimiques.

## En Pharmacovigilance

- o Réaction qualitativement anormale (génétiqnement déterminée)
- o Réaction non liée à une action pharmacologique
- o Réaction ressemble à une d'hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique
- o Réaction pour lesquelles le mécanisme n'est pas clair

## EXEMPLES DE REACTIONS IDIOSYNCRASIQUES

- **Hypertension oculaire sous corticoïdes**  
(5% population : transmission autosomique récessive).
- **Hyperthermie maligne sous anesthésie générale**  
(1/15 000 : caractère familial )
- **Anémie aplasique sous chloramphénicol** (aplasie irréversible).
- **Hépatite à l'halothane.**
- **Hyperplasie gingivale à la phénytoïne** (caractère familial)

## CONDUITE A TENIR FACE A UN EIM DE TYPE B

### Au plan individuel

- o **Arrêt définitif** du médicament impliqué.
- o Établissement d'**une liste d'éviction** des produits susceptibles de déclencher ce type de réaction.

### Au niveau Règlementaire

- o **Retrait** quand la fréquence de survenue devient préoccupante.

# EIM de type C

Augmentation de la fréquence d'une maladie spontanée survenant après une prise chronique associée à des médicaments à long terme .

- 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 :

- Accidents thromboemboliques et calculs biliaires sous contraceptifs oraux.
- L'hyperadrénocorticisme iatrogène se produit avec une utilisation chronique de prednisolone ou d'autres corticoïdes.

# Réaction de Type C

<b>CARACTERISTIQUES</b>	
<b>Mécanisme</b>	<b>INCONNU</b>
<b>Fréquence</b>	<b>Rare &lt; 1%</b>
<b>Délai de survenue</b>	<b>NON suggestif Retardé</b>
<b>Mortalité</b>	<b>faible</b>
<b>Dose dépendant</b>	<b>Non</b>
<b>Détection</b>	<b>Difficilement reproductible expérimentalement Études de cohorte</b>
<b>Mesures Règlementaire</b>	<b>Aboutit rarement au retrait du médicament</b>

## EIM de type D: delayed – carcinogénicité, tératogénicité

Réactions ont été observés après une prise chronique du traitement:

EXEMPLES:

- Apparition de Cancers suite à l'utilisation de certains anticorps monoclonaux
- Apparition de Malformations avec les rétinoïdes en cas de grossesse
- Apparition de cancer secondaires avec les produits alkylants (cyclophosphamide)

## Type E: end of use , synd. Sevrage – effet rebond:

Survient lorsque le traitement médicamenteux a été arrêté soudainement

EXEMPLE:

- Crises de sevrage à l'arrêt de la thérapie anticonvulsivante
- Insuffisance corticosurrénale consécutive à la résorption des glucocorticoïdes.
- Pic hypertensif à l'arrêt de la clonidine

## **Type F: Failure (échec thérapeutique):**

Effets indésirables liés à une inefficacité du traitement

- Son considérés comme des effets indésirables les cas d'inefficacité thérapeutique des:

- Contraceptifs : grossesse,
- Vaccins: maladie ,
- Médicaments de pathologies grave (mise en jeu du pronostic vital).

**CAT:**

**Déclaration obligatoire.**

## CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS TYPE D'EFFETS INDESIRABLES

	TYPE A	TYPE B	TYPE C
<b>Fréquence</b>	<b>+++ 1%</b>	<b>&lt; 1%</b>	<b>RARE</b>
<b>Dose dépendance</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>
<b>Chronologie d'apparition</b>	<b>Suggestive (Plausible)</b>	<b>Très SUGGESTIVE</b>	<b>Non suggestive (Retardée)</b>
<b>Mortalité</b>	<b>Faible +</b>	<b>Élevée +++</b>	<b>Faible +</b>
<b>Mécanisme</b>	<b>PHARMACOLOGIQUE</b>	<b>IMMUNO ALLERGIQUE / NON IMMUNOALLERGIQUE</b>	<b>Inconnu</b>
<b>Arrêt Commercialisation</b>	<b>Non (-)</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Réversibilité</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>ré administration</b>	<b>POSSIBLE</b>	<b>CONTRE INDIQUEE</b>	<b>CONTRE INDIQUEE</b>



	TYPE D	TYPE E	TYPE F
<b>Fréquence</b>	<b>Inconnu</b>	<b>Frequent</b>	<b>Inconnu</b>
<b>Dose dépendance</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>
<b>Chronologie d'apparition</b>	<b>Plausible</b>	<b>SUGGESTIVE</b>	<b>SUGGESTIVE</b>
<b>Mortalité</b>	<b>Non (-)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Mécanisme</b>	<b>Toxique</b>	<b>Pharmacologique (pharmacodynamie)</b>	<b>Pharmacologique (pharmaceutique)</b>
<b>Arrêt Commercialisation</b>	<b>Aucune pour le moment (-)</b>	<b>Recommandation d'utilisation (-)</b>	<b>-</b>
<b>Réversibilité</b>	<b>Non (-)</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>
<b>ré administration</b>	<b>CONTRE INDIQUEE</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>

## Conclusion:

**Tout médicament présente des qualités d'efficacité et de sécurité. Il n'y a pas de médicament totalement inoffensif.**

**L'évaluation du rapport bénéfices/risques permet la prise de décision.**

**Mourir d'une maladie est parfois inévitable mais, mourir des effets indésirables est inacceptable.**

***POUR SUIVRE LE TRAITEMENT, VOUS DEVEZ ETRE EN TRES BONNE SANTE,  
PARCE QUE, EN PLUS DE LA MALADIE, VOUS DEVEZ SUPPORTER LE  
MEDICAMENT.***

***Molière 1622-1673***