

## LES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS

### Introduction :

Un médicament est capable de produire un effet thérapeutique et faire preuve d'une grande efficacité comme il peut être à l'origine d'apparition de plusieurs effets indésirables allant des plus bénins au plus grave mettant en jeu le pronostic vital du patient.

### DEFINITION : EFFET INDESIRABLE

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

### CLASSIFICATION DES EIM :

Les EIM peuvent être classés en tenant compte de plusieurs critères :

- FREQUENCE
- SELON LE MECANISME DE SURVENUE
- GRAVITE

### 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**  $\geq 1/100\ 000$

### CLASSIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES SELON LE MÉCANISME :

#### OBJECTIFS :

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

#### CLASSIFICATION

- **Type A (*Augmented*) :**  
Pharmacologique
- **Type B (*Bizarre*) :**  
Immunoallergique / Non immunoallergique
- **Type C (*Continuous*):**  
Prise Chronique

### EIM de Type A :

#### 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*
- **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 de la bouche sous Antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques

**PHARMACEUTIQUES :**

- **Produit périmé, altéré Toxicité**  
toxicité des tétracyclines périmées
- **Modification des paramètres de libération du produit**
  - 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, , digitaliques, INH, Anti vitK.....)
- **Arrêt définitif du médicament : rare**  
Toux sous IEC

**EIM de Type B :****MECANISMES**

- IMMUNOALLERGIQUES
- NON IMMUNOALLERGIQUES
  - Pseudo anaphylactiques
  - Idiosyncrasiques

**REACTIONS IMMUNOALLERGIQUES :**

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

**EXEMPLES DE REACTIONS IMMUNO ALLERGIQUES :**

ORGANE	TYPE DE MANIFESTATION
PEAU	Urticaire Rash maculo papuleux Eczéma
HÉMATOLOGIQUE	Thrombopénie Agranulocytose Anémie hémolytique Anémie
HÉPATIQUE	Hépatite cholestatique Hépatite cytolytique
SYSTEMIQUE	Lupus érythémateux disséminé
RENALE	Glomérulonéphrite

**REACTIONS NON IMMUNOALLERGIQUES :****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);

**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 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)
- **Anémie aplastique sous chloramphénicol** (aplasie irréversible)
- **Hyperplasie gingivale à la ciclosporine** (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

**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 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
Mortalité	+	+++	+
Mécanisme	PHARMACOLOGIQUE	IMMUNO ALLERGIQUE	TOXICITE CHRONIQUE
Arrêt Commercialisation	-	+	-
			-
Réadministration	POSSIBLE	CONTRE INDIQUEE	CONTRE INDIQUEE

**CLASSIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES SELON LE DEGRÉ DE GRAVITÉ :****3 STADES DE GRAVITE**

- EIM grave
- EIM sévère
- EIM modéré

**EIM GRAVE**

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**

**AUTRES STADES DE GRAVITE :****EFFET INDESIRABLE SEVERE**

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

**EFFET INDESIRABLE MODERE, BANAL**

- Effet indésirable ni sévère , ni grave

**Conduite à tenir devant un EIM :****Correction de l'EIM**

- Diminution de la dose : EI pharmacologique.
- Arrêt définitif du médicament impliqué : EI grave.
- Interdire la ré administration durant sa vie du médicament incriminé : allergies.

**Prévention de l'EIM**

- Respecter les précautions d'emploi.
- L'ordonnance doit être explicite,
- Médicaments en DCI

