

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

---

### Plan

1. Définition
  2. Importance de la connaissance des effets indésirables
  3. Causes des effets indésirables
  4. Manifestations cliniques (des effets indésirables)
  5. Classification des effets indésirables
    - 5.1. Selon la sévérité
    - 5.2. Selon le type (mécanisme de survenue)
  6. Réactions par type
    - 6.1. Réactions de type A
    - 6.2. Réactions de type B
    - 6.3. Réactions de type C
    - 6.4. Réactions de type D
    - 6.5. Réactions de type E
    - 6.6. Autres types
  7. Conclusion
- 

### 1. 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)

### 2. 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

### 3. Causes des effets indésirables

#### 3.1. Facteurs liés au médicament :

- Mécanisme d'action
- Réactions imprévisibles au médicament

#### 3.2. Facteurs liés au patient

- Age
- Sexe
- Génétique

#### 3.3. Facteurs liés au prescripteur

- Durée du traitement
- Posologie
- Suspension du traitement
- Contre-indications du traitement

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

### 4. Manifestations cliniques (des effets indésirables)

#### 4.1. Gastro-intestinales

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

#### 4.2. Hématopoïétiques

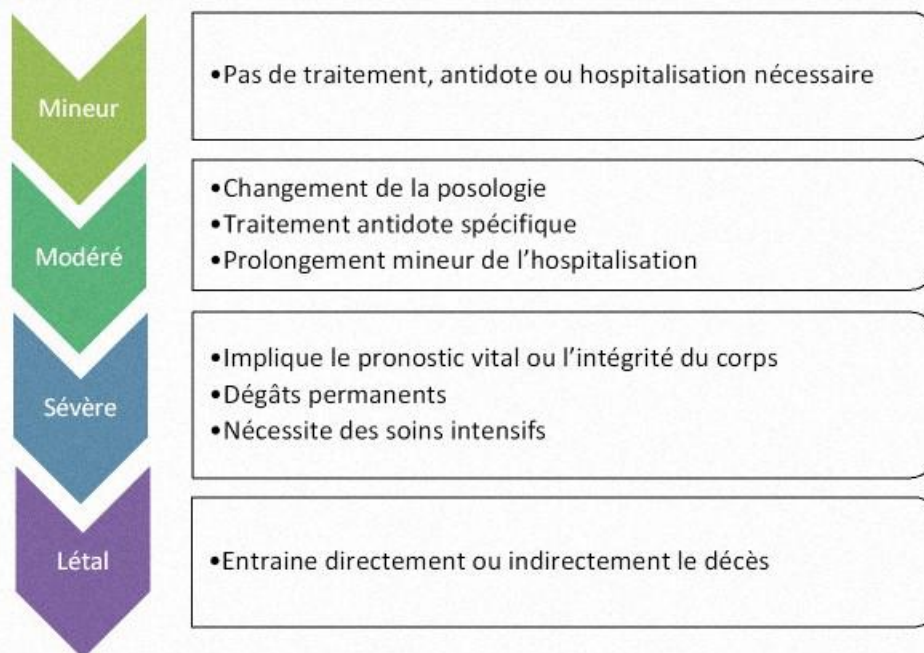
Atteinte de la moelle osseuse

#### 4.3. Toxicité d'organe

Tous les organes peuvent être sensibles à un potentiel effet toxique du médicament, aussi bien sur le plan fonctionnel que structurel

### 5. Classification des effets indésirables

#### 5.1. Selon la sévérité



#### 5.2. Selon le type (mécanisme de survenue)

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

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

### 6. Réactions par type

#### 6.1. Réactions de type A (A pour Augmenté)

##### 6.1.1. Caractéristiques

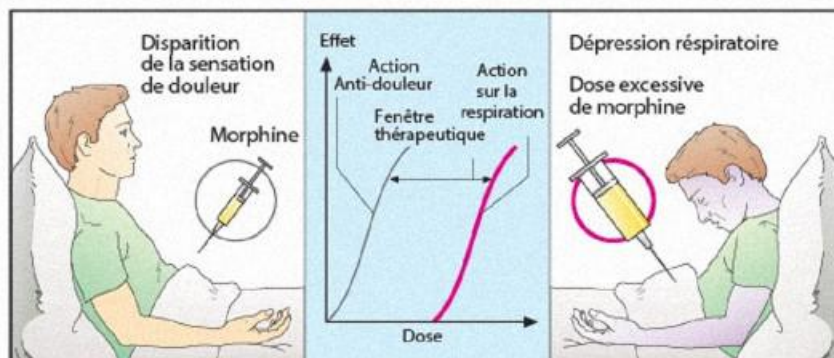
- Effets liés à l'action pharmacologique du médicament
- Effet PRINCIPAL ou effet SECONDAIRE
- Prévisibles
- Dose dépendants
- L'acceptation repose sur l'évaluation du rapport RISQUE/BENEFICE

##### 6.1.2. 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 dépresseur respiratoire de la morphine

##### 6.1.3. 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

#### 6.2. Réactions de type B (B pour Bizarre)

##### 6.2.1. Caractéristiques

- Manifestations sans lien avec l'effet de la molécule

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

- Sont souvent totalement imprévisibles à priori
- Sont divisées en :
  - Réactions idiosyncrasiques
  - Réactions allergiques

### 6.2.2. 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.

#### 6.2.2.1. Modifications quantitatives :

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

#### Exemples :

- Absence du FIG → malabsorption par voie orale de la vitamine B<sub>12</sub>, (l'échec du TRT de l'anémie de Biermer).
- Par manque d'acétyltransférase → Prolongation de l'effet de l'isoniazide (toxicité).

#### 6.2.2.2. 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

### 6.2.3. Réactions immunoallergiques

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

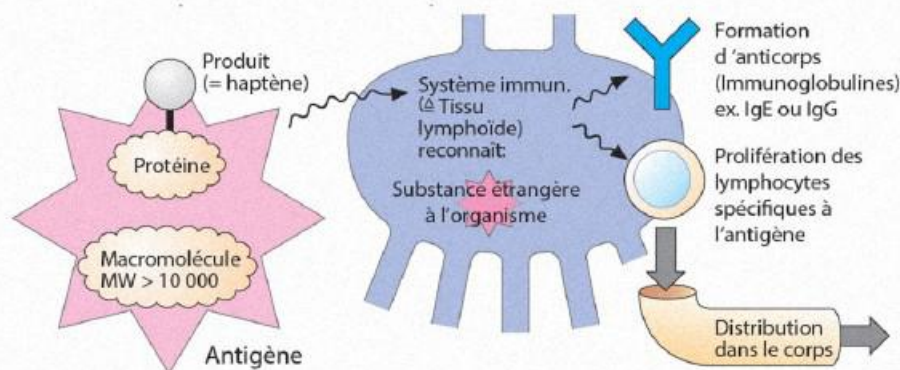


Figure 2 Schéma général de la réaction immunitaire

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

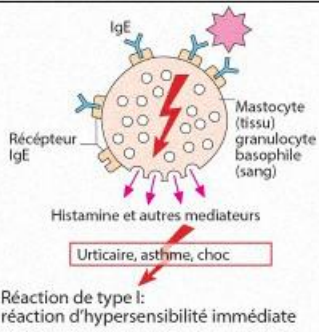
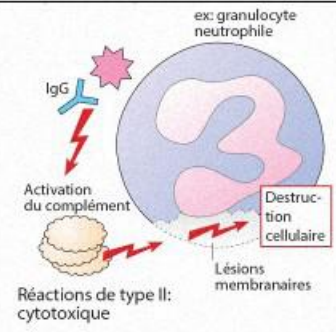
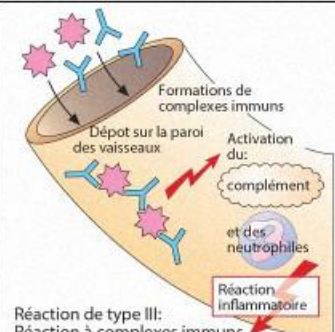
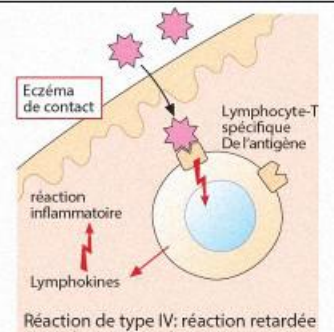
### 6.2.3.1. Caractéristiques

- 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 ?

### 6.2.3.2. 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
  - 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"> <li>• Immunoglobulines déjà présentes</li> <li>• Fixées sur la surface de mastocytes</li> <li>• Déclenchement par le médicament (haptène) associé à une protéine</li> <li>• Sécrétion de médiateurs responsables des effets</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobulines déjà présentes</li> <li>• Le médicament se fixe sur des protéines cellulaires diverses</li> <li>• Fixation de l'immunoglobuline sur le médicament (et donc la cellule)</li> <li>• Destruction avec l'intervention du complément</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobulines déjà présentes</li> <li>• Le médicament se fixe sur des protéines circulantes diverses</li> <li>• Fixation de l'immunoglobuline sur le médicament avec formation de complexes immuns circulants</li> <li>• Dépôt des complexes sur divers vaisseaux</li> <li>• Lésions après activation du complément</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration de lymphocytes T à l'endroit où est détecté le médicament (Lié à une protéine)</li> <li>• Activation de la réaction immunitaire propre aux lymphocytes T</li> <li>• Lésions des tissus en contact avec l'allergène</li> </ul>
 <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>

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

### 6.3. Réactions de type C (C pour Chronique)

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

#### 6.3.1. 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

#### 6.3.2. 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 (somnifères)

- **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

### 6.4. Réactions de type D (D pour Délai)

#### 6.4.1. 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

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

### 6.4.2. 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

### 6.4.3. 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

## 6.5. Réactions de type E (E pour Enlever)

### 6.5.1. 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 aigue 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

## Effets indésirables des médicaments

R0.5.241119

### 6.6. 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

### 7. 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**