

Les effets indésirables des médicaments : classification, conduite à tenir

Side effects of drugs: classification, management

Imane ZAKARIYA¹, Sanaa MAKRAM², Youssef MOUTAOUAKKIL³, Rachid NEJJARI¹, Ahmed BENNANA⁴

1. Laboratoire de pharmacognosie.
Faculté de médecine et de
pharmacie Rabat - Maroc

2. Laboratoire de pharmacologie.
Faculté de médecine et de
pharmacie Rabat - Maroc

3. Laboratoire de toxicologie.
Faculté de médecine et de
pharmacie Rabat. Maroc

4. Faculté de médecine et de
pharmacie Rabat. Maroc

Correspondance à :

Imane ZAKARIYA
imanzakaria12@hotmail.fr

DOI:<https://doi.org/10.48087/BJM.Sra.2018.5103>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Lorsqu'un médicament est mis à l'étude, son efficacité est évaluée dans le cadre d'essais cliniques au cours desquels il est administré à plusieurs milliers de patients. Ces études ont également de l'importance pour identifier les effets indésirables. L'apparition de ces effets est liée à de nombreux facteurs. Dans certains cas, elle est indépendante de la dose administrée. Dans d'autres cas, le risque augmente avec la dose prescrite et la durée du traitement. De ce fait, certains effets sont prévisibles et d'autres ne le sont pas. Pour pallier à un effet indésirable, le professionnel de santé est amené à modifier la posologie, à surveiller les interactions médicamenteuses ou à interrompre le traitement en cours, tous dépendent du type de l'effet indésirable. Le présent travail est une mise au point sur les effets indésirables des médicaments. Après des définitions, les effets indésirables sont classés et les conduites à tenir sont rappelées.

Mots-clés : Effets indésirables ; classification des effets indésirables ; mécanisme de survenue des effets indésirables ; classification de Rawlins et Thompson.

ABSTRACT

When a drug is under study, its effectiveness is evaluated in the setting of a clinical use in which it is administered to several thousand patients. These studies are also important to identify adverse events. The application of these effects is related to many factors. In some cases, it is independent of the administered dose. In other cases, the risk increases with the prescribed dose and duration of treatment. As a result, some are predictable and others are not. For an undesirable side effect, the goal of the health care professional is to change the dosage, monitor drug interactions or discontinue ongoing treatment, depending on the type of adverse events. The present work is an update on the adverse effects of drugs. Definitions, adverse effects and management are recalled.

Keywords: adverse effects; classification of adverse effects; mechanism of occurrence of adverse effects; classification of Rawlins and Thompson.

Introduction

Lorsqu'un médicament est mis à la disposition des médecins et du public, dans les conditions officielles et normales, il a été l'objet de tant d'études et de contrôles qu'il présente, *a priori*, des qualités tout à fait fiables d'efficacité et de sécurité d'emploi [1,2]. Toutefois, en dépit de tous les bienfaits des médicaments, force est de constater que les réactions indésirables qu'ils entraînent continuent à être une cause courante, quoique souvent évitable, de maladies, d'incapacités ou même de décès. Pour clarifier les idées, nous commençons par le rappel des définitions importantes.

Définitions

Effet indésirable médicamenteux (EIM)

Il s'agit de 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 d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé [3].

Événement indésirable

Un événement indésirable lié aux soins est un événement défavorable pour le patient, consécutif aux stratégies et actes de prévention, de diagnostic, de traitement et de réhabilitation [4].

Effet secondaire (side effect)

On entend par effet secondaire tout effet d'un médicament en rapport avec une de ses propriétés pharmacologiques annexes et donc connues [5]. Un effet secondaire peut avoir des conséquences nocives ou non. Exemple : sécheresse buccale sous antidépresseurs tricycliques (lié à leur propriété anticholinergique).

Événement indésirable évitable

Un événement indésirable lié aux soins est considéré comme évitable lorsque les enquêteurs ont jugé qu'il ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de l'événement [6].

Erreur Médicamenteuse

Une erreur médicamenteuse est définie comme « un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » [7, 8]. L'erreur n'est pas le fait d'un individu, mais a souvent de multiples causes. Selon le modèle de Reason, l'erreur est la conséquence d'une succession de faits et/ou de comportements [9].

Effet indésirable inattendu

Il s'agit d'effet indésirable dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit [10].

Classification des effets indésirables

On peut classer les effets indésirables selon la fréquence, la nature, le mécanisme de survenue, la gravité et la prévisibilité.

Classification selon la fréquence

Un effet indésirable est défini comme fréquent si son taux de fréquence au sein de la population est supérieur à 5 % (exemple, céphalée sous miconazole), occasionnel s'il se situe entre 0,1 % et 5 % (exemple, syndromes extrapyramidaux sous paroxétine) et rare s'il est inférieur à 0,1% (exemple, thrombocytopenie sous propranolol).

Classification selon la nature

Les effets indésirables médicamenteux peuvent être classés en réaction aiguë, subaiguë ou chronique, en réaction bénigne ou grave ou en réaction précoce ou tardive.

Classification selon le mécanisme

La première classification des effets indésirables tenant compte du mécanisme d'action a été proposée par Rawlins and Thompson en 1977 [11] ; elle envisage 2 types d'effets indésirables :

Les effets de Type A par référence au terme anglais « *Augmented* », sont des effets liés à un effet pharmacologique (exagéré) du médicament, ils sont fréquents, prédictibles, dose-dépendants et sont déjà identifiés avant la commercialisation du médicament [5,12]. Ils peuvent être observés chez 25–45 % des patients [13]. Ces effets peuvent résulter de perturbations pharmacocinétiques aboutissant à un effet toxique du médicament en rapport soit avec l'exagération de l'effet thérapeutique par modification des concentrations du produit au niveau de leur site d'action (Exemple : hypotension orthostatique sous les antihypertenseurs) ou bien par la toxicité des métabolites au niveau de certains organes cibles (Exemple : Ototoxicité des Aminosides) [12, 14]. Les facteurs de risques des effets pharmacocinétiques sont représentés par l'âge aux 2 extrêmes (enfant et vieillard), l'insuffisant rénal, cardiaque et hépatique, les facteurs génétiques ainsi que les interactions médicamenteuses [12,14]. Les effets de type A peuvent être en rapport avec l'activité pharmacodynamique du médicament, dans ce cas la réaction observée est soit liée à l'effet principal du produit (Exemple : Cytopenie sous Antimitotiques), ou bien sont en rapport avec son effet latéral (Exemple : Sécheresse buccale sous Antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, liée à l'activité anticholinergique de ces médicaments). Les modifications pharmaceutiques du produit font également partie des réactions de type A. (Exemple : la Modification des paramètres de libération du KCL induisent une toxicité oesophagienne) [5].

Les effets indésirables de types B « bizarres » sont souvent des réactions imprévisibles, rares, graves, indépendants de la dose utilisée du médicament et ne surviennent que chez une minorité de patients. Ils impliquent un mécanisme immuno-allergique ou non immuno-allergique. Les réactions immuno-allergiques nécessitent une sensibilisation de plusieurs jours ou lors d'une Nième prise. Elles peuvent être immédiates ou retardées, la réadministration du médicament entraîne une récurrence souvent plus grave. Ces réactions peuvent se manifester sous forme de rash cutané, d'anaphylaxie, de vascularite, de réaction inflammatoire d'un organe, voire de syndrome auto-immun hautement spécifique [5,14,15]. Parmi les réactions non immuno-allergiques on trouve :

- ✓ Réaction pseudo anaphylactique : il s'agit d'une réaction similaire à une réaction allergique et qui est due à la libération directe d'histamine secondaire à la dégranulation des mastocytes [15], sans réaction Ag-Ac, donc en l'absence de sensibilisation préalable [1]. Les médicaments les plus souvent impliqués dans ce type de réaction sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les produits de contraste radiologique et les curares.
- ✓ Réaction idiosyncrasique : il s'agit d'une réaction qualitativement anormale non liée à une action pharmacologique (génétiquement déterminée). Elle ressemble à une hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique. Exemple : Hyperthermie maligne sous anesthésie générale [1,15].

Grahame-Smith et Aronson, en 1992, ont étendu la classification décrite par Rawlins et Thompson pour inclure les effets indésirables de type C et des réactions de type D [14].

Les réactions de Type C, par référence au terme anglais « *Continuous* », surviennent après la prise chronique d'un médicament [5]. Elles témoignent de l'augmentation statistique de la fréquence d'une maladie spontanée coïncidant avec la consommation au long cours d'un médicament. De ce fait, la relation de cause à effet est souvent difficile à établir car la chronologie d'apparition par rapport à la prise du médicament est non suggestive et le mécanisme est souvent indéterminé. Ce type de réaction est qualifié d'atypique avec la possibilité de nombreux facteurs de confusion dans l'analyse de la relation de cause à effet entre la prise du médicament et la survenue de l'EIM. Ces réactions sont rares et non doses dépendantes (Exemple : apparition de Cancers sous Clofibrates, apparition de cancers du sein sous contraceptifs oraux).

Les réactions de Type D, par référence au terme anglais « *Delayed* », sont des réactions rares et souvent liées à la dose administrée. Elles impliquent un processus de carcinogenèse et de tératogenèse [5]. Plusieurs classifications ont été proposées, après celle de Rawlins et Thompson et d'autres types ont été introduits. Le tableau 1 résume les caractéristiques communes de chaque classe, non encore décrite dans le présent article.

Classification selon la gravité

La gravité des effets indésirables est très variable, et l'évaluation de celle-ci, selon une échelle de gravité- reste *a priori* subjective. Il existe des formes plus ou moins sévères de chaque effet indésirable ; exemple : une neutropénie peut être mineure (entre 3000 et 1500 globules blancs neutrophiles) ou sévère (moins de 500 neutrophiles) et comportant alors un risque important de surinfection. C'est ainsi qu'on distingue :

L'EIM grave : Pour des raisons règlementaires il a été donné une définition officielle d'un « EIM grave »: « effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité notable et durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale, sans qu'il en ait été nécessairement la cause directe » [1, 6, 10, 16].

Tableau 1. Les caractéristiques communes des classes E ; F ; G ; U.

Classification de l'EIM	Caractéristiques	Exemples
Type E (Exit)	- pharmacologiquement prévisible, -bénin uniquement lorsque le médicament est arrêté ou lorsque la dose est diminuée -amélioré si le médicament est réintroduit	Les réactions de sevrage dues à des opiacés, les benzodiazépines.
Type F (Failure)	ne se produit que chez les personnes génétiquement prédisposés.	L'anémie hémolytique avec primaquine chez individus déficients en G6PD.
Type G (génotoxicité)	provoque des dommages génétiques irréversibles	Les agents tératogènes comme la thalidomide causant des dommages génétiques chez le fœtus.
Tapez U (Non classés)	Mécanisme méconnu	Nausées et vomissements avec les anesthésiques volatiles.

L'EIM sévère concerne un EI nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires.

L'EIM modéré, banal est un effet indésirable qui n'est ni sévère, ni grave [10].

Classification selon la prévisibilité ou la non prévisibilité

Les Effets indésirables médicamenteux attendus ou prévisibles concernent les réactions de type A, les interactions médicamenteuses.

Les Effets indésirables inattendus ou imprévisibles incluent les réactions de type B, les réactions liées à un polymorphisme génétique avant son investigation [16].

Conduite à tenir face aux EIM

Quel que soit la gravité de l'effet indésirable, il importera d'agir en urgence pour :

- Eliminer tout diagnostic autre que médicamenteux et corriger la symptomatologie accidentelle ;
- Déclarer le cas d'effet indésirable selon les dispositions en vigueur ;
- Etablir un dossier de pharmacovigilance en insistant sur le degré de gravité et du lien de causalité entre l'effet indésirable observé et la thérapeutique suspectée.

Etant donné qu'il s'agit d'effets indésirables dose-dépendants on peut adopter, en cas d'effets indésirables type A, une diminution de la dose. Pour certains produits, un dosage plasmatique pour ajustement posologique est recommandé notamment pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (lithium, théophylline, digitaliques....). L'arrêt définitif du médicament est rarement envisagé sauf quand il s'agit d'un effet difficile à gérer.

Lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable de type B, on préconise, au plan individuel, l'arrêt définitif du médicament impliqué ainsi que l'établissement d'une liste d'éviction des produits susceptibles de déclencher ce type de réaction. A l'échelle populationnelle, le retrait du médicament impliqué s'impose quand la fréquence de survenue de l'EIM devient préoccupante.

Dans le cas d'effets indésirables type C, au plan individuel, on procède à l'arrêt définitif du médicament impliqué, alors qu'à l'échelle populationnelle, ce type de réaction n'implique généralement pas le retrait du médicament impliqué.

Conclusion

L'effet indésirable est indissociable du concept de thérapeutique, traiter impliquant de mesurer un risque et de confronter un savoir à une nécessité d'agir. Le médecin et le pharmacien doivent se former continuellement sur les effets indésirables et contribuer activement à la pharmacovigilance par leurs notifications.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Moulin M, Coquerel A. Connaissances et pratique pharmacologie 2ème édition. Masson Paris 2002. : 109-116.
2. OMS / Médicaments: sécurité et effets indésirables. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/fr/index.html accessed in 2012.
3. AFSSAPS. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. [Mise à jour prenant en compte l'arrêt du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients]
4. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments, *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.
5. Ralph Edwards I, Jeffrey K Aronson, Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management, *Lancet* 2000; 356: 1255–59.
6. Barbut F. Épidémiologie des événements indésirables graves liés aux soins. *Revue Francophone des Laboratoires*, November 2010 ; 2010, Issue 426 : 41-49

7. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, et al. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, 1re éd., Société française de pharmacie clinique; 2005: 1–64.
8. Mesure de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux en France : état des lieux en 2015 *Thérapie*, Volume 71, Issue 2, April 2016, Pages 187-194
9. Reason J. Human error. *West J Med* 2000; 172(6):393–6.
10. www.divisionsida-ist.sn/.../BAT_MANUEL_DE_FORMATION_PV_FINAL_05042011
11. Rawlins MD, Thomson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In :Textbook of Adverse drug reactions. Davies.D.M.(Ed.)Oxford University Press,1991,pp.18-45.
12. Akshay Sadhotra, Anshu Gupta, Rani Walia, Nidhi Sharma. Mechanisms, Methods of Detection and Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, January–March 2016; 3(1): 29-32
13. Srinivasan R, Ramya G. Adverse drug reaction-causality assessment. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* 2011; 1(3): 606-612
14. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions, Fifth Edition. Edited by John Talbot and Patrick Waller Copyright 2004 John Wiley & Sons, Adverse Drug Reactions and Interactions: Mechanisms, Risk Factors, Detection, Management and Prevention P. A. Routledge p 91_125
15. Marc A, Riedl MD, Casillas AM. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. *Am Fam Physician*. 2003 Nov 1; 68(9):1781-1791.
16. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville –Béra AP, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle Française d'évitabilité des effets indésirables des médicamenteux. *Thérapie* 2005 Jan-Fev ; 60(1) :39-45.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

