

# EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS

**Année universitaire 2019-2020**

# PLAN

- **Introduction**

- **Gravité des effets indésirables**

- **Classification**

  - **Les E I prévisibles**

  - **Les E I imprévisibles**

- **Facteurs influençant la survenue des E I**

- ***Conclusion***

# 1. Introduction

Les effets indésirables (EI) sont les réactions ou réponses néfastes et non souhaitées survenant de façon fortuite chez certains sujets lors d'une prise de médicaments à dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique.

Les EI des médicaments sont l'une des dix principales causes de décès et de maladies dans le monde industrialisé.

On estime que le médicament est à l'origine de 2 à 4 % des hospitalisations et 10% de prolongation d'hospitalisation, ce qui est loin d'être négligeable.

Une part de cela est inévitable. En effet, il existe des médicaments à marge thérapeutique étroite, qui auront un effet indésirable grave, même utilisés dans leurs meilleures indications, avec une surveillance aussi bien faite qu'on sait le faire.

Les EI chiffrés constituent le dénominateur du rapport bénéfice/risque qui caractérise chaque thérapeutique.

Néanmoins, les effets nocifs des médicaments sont dus pour une large part à leur utilisation irrationnelle ou à des erreurs humaines, et ils sont donc évitables.

Les causes principales sont les suivantes:

- La prescription du mauvais médicament ou d'une posologie inadéquate du bon médicament
- Des conditions médicales, génétiques ou allergiques chez le malade susceptibles d'engendrer des effets indésirables
- L'automédication
- La non-observance du traitement médicamenteux prescrit
- L'interaction éventuelle d'un large éventail de médicaments absorbés concurremment.

## 2. La gravité d'un effet indésirable :

La gravité d'un effet indésirable peut-être extrêmement variable :

- Légère (ni antidote, ni tt, ni prolongation de l'hospitalisation ne sont nécessaires) ;
- Modérée (nécessite une modification du tt, sans arrêt obligatoire du médicament, et peut prolonger l'hospitalisation ou nécessiter un tt particulier) ;
- Sévère (grave) (mettant potentiellement la vie en danger, exigeant l'arrêt du médicament et un tt spécifique de l'effet indésirable)
- Létale (contribue directement ou indirectement à la mort du patient).

**Effet indésirable grave** ayant été défini comme un événement indésirable qui :

- ✓ entraîne la mort OU
- ✓ met en danger la vie OU
- ✓ nécessite une hospitalisation (ou la prolongation de celle-ci) OU
- ✓ provoque un handicap/incapacité importants ou durables OU
- ✓ se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale

### 3. Classification

La plupart des effets indésirables médicamenteux (EI) sont corrélés à la dose. Les réactions liées à la dose sont en général prévisibles, alors que celles qui n'y sont pas liées sont habituellement imprévisibles.

#### 1- Effets indésirables d'apparition prévisibles :

Ce sont les effets dont l'importance peut être prévue par une expérimentation animale ou humaine adéquate, ils s'observent avec les doses thérapeutiques et chez la majorité des sujets traités, ces effets sont dose – dépendant et dans lesquelles on distingue **2 sous classes**:

- Les effets indésirables liés à l'effet principal du médicament
- les effets indésirables provoqués par les effets accessoires du médicament.

#### 2- Effets indésirables d'apparition imprévisibles : ne sont pas dose dépendants ; dans lesquelles on distingue:

- les réactions **idiosyncrasiques**
- les réactions **immuno allergiques**.

### 4. Autres classifications :

- **type A** : (augmented) exagération de l'effet pharmacologique, réaction dose-dépendante, ex: benzodiazépines et effets sédatifs

- **type B** : (bizarre) idiosyncrasique, dose-indépendante, effets non expliqués par les propriétés pharmacodynamiques connues du médicament, ex : accidents immuno-allergiques

- **type C** : (chronic) toxicité chronique par accumulation de dose

- **type D** : (delayed) toxicité différée : tératogénicité, carcinogénicité , ex cancer du vagin et Diethylstilbestrol

- **type E** : (end of use) toxicité due à l'arrêt du traitement : effet rebond, sevrage

- **type F** : toxicité due à l'échec du traitement

#### I. Les effets indésirables d'apparition prévisible :

Ils sont **liés au mécanisme d'action** du médicament, et la connaissance du mécanisme aidera le prescripteur à les mémoriser et à les prévoir. La nature de la réaction indésirable est donc déterminée par les propriétés de la molécule du médicament, et une exposition antérieure au médicament n'est pas nécessaire à la survenue d'une réaction.

### ➤ **Effet indésirable directement liés à l'effet pharmacologique principal**

Ces effets secondaires sont liés à la dose et/ou à la durée du traitement. Ils surviendraient chez tous les malades si on augmentait suffisamment la dose. Le plus souvent, ce ne sont qu'une exagération de l'effet recherché.

Ce sont donc des effets indésirables à la fois prévisibles et inévitables, et l'acceptation de ce type d'effets repose sur l'évaluation du rapport risque/bénéfice.

Ainsi, un médicament hypoglycémiant prescrit pour diminuer des hyperglycémies peut induire des hypoglycémies, avec leurs séquelles neurologiques parfois irréversibles,

Un médicament anticoagulant peut induire des hémorragies dans des organes variés (tube digestif, système nerveux central) etc.

### ➤ **Effet indésirable lié à une propriété pharmacologique parallèle de la molécule**

La plupart des molécules ont, en plus de leur effet principal, d'autres effets considérés comme accessoires (latéraux).

Il s'agit d'un effet pharmacologique non recherché, directement dépendant du mécanisme d'action du médicament, du fait de la présence, au niveau d'autres organes, de sites d'action semblables à celui qu'on vise, et se produisent du fait d'une sélectivité imparfaite des molécules existantes, que la recherche s'efforce de surmonter par l'identification de sous-types du récepteur, et de ligands plus spécifiques.

Ainsi, un bloqueur adrénergique alpha prescrit pour agir sur le sphincter de la vessie va, au moins occasionnellement, agir sur les vaisseaux et diminuer la tension artérielle ;

Ce sont donc des effets pharmacologiques prévisibles dépendant de la dose, qui se produisent dans les limites des doses thérapeutiques et sont indésirables dans une situation thérapeutique donnée.

La diarrhée est un effet collatéral de nombreux antibiotiques oraux ; celle-ci survient parce que les antibiotiques détruisent non seulement les bacilles qui infectent les tissus mais aussi ceux qui constituent la flore microbienne normale du tube digestif.

Quelquefois les effets collatéraux se révèlent utiles. Par exemple, la somnolence provoquée par un antihistaminique, indésirable dans le cas d'une allergie pendant la journée, peut être utile la nuit si le patient a une insomnie associée.

Par exemple, c'est par la même action de blocage des synapses dopaminergiques que les neuroleptiques exercent leur effet thérapeutique contre les symptômes psychotiques, mais aussi des troubles neurologiques extrapyramidaux et des troubles hormonaux de type aménorrhée-galactorrhée.

C'est par le même mécanisme d'inhibition des mitoses que les cytostatiques utilisés dans le traitement des cancers provoquent régulièrement alopecie, lésions des muqueuses digestive et respiratoire, cytopénies sanguines, azoospermies.

Il arrive même qu'une famille pharmacologique utilisée pour une action principale caractéristique agisse régulièrement sur d'autres types de récepteurs :  
Exemple : l'action bloquante muscarinique (atropinique) des antihistaminiques, ou des antidépresseurs classiques imipraminiques (aussi dits « tricycliques »), dont l'action principale est le blocage des sites de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine;  
L'effet hypokaliémiant des diurétiques thiazidiques, dont l'effet recherché est la perte hydrosodique.

Ces deux premiers types d'effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques sont généralement prévisibles et sont le plus souvent décelés avant la mise sur le marché. Pour réduire leur fréquence ou leur gravité, il faut choisir le médicament le plus spécifique et l'utiliser à la posologie la plus faible, compatible avec un effet thérapeutique suffisant.

## **II. Les effets indésirables d'apparition imprévisible :**

Dans de nombreux cas cependant, on ne connaît pas de lien entre un effet indésirable fréquemment observé et les mécanismes de l'action principale. C'est le cas de beaucoup d'effets indésirables comme les hépatites, les agranulocytoses qui surviennent avec des médicaments en principe sans effet sur le foie ou les lignées sanguines.

La toxicité pour l'oreille interne des antibiotiques aminosides, les gingivites hypertrophiques de l'antiépileptique phénytoïne.

### **➤ Mécanisme idiosyncrasique**

L'idiosyncrasie est un terme utilisé pour désigner les réactions nuisibles imprévues et particulières apparaissant chez un faible pourcentage des sujets exposés à un médicament. Ces réactions ne dépendent pas des propriétés pharmacologiques connues du médicament et ne sont pas clairement de nature allergique.

On peut prendre comme exemples l'hémolyse aiguë aux sulfamides, la neuropathie périphérique à l'isoniazide et l'aplasie médullaire au chloramphénicol.  
Le terme peut devenir obsolète lorsque les mécanismes spécifiques des EI seront élucidés. Par exemple, l'hémolyse due aux sulfamides est favorisée par un déficit génétique en enzyme G6PD, et la neuropathie périphérique à l'isoniazide est favorisée par une prédisposition génétique à l'acétylation lente du médicament.

L'idiosyncrasie a également été définie comme une réactivité anormale d'origine génétique à un médicament, mais les réactions idiosyncrasiques n'ont pas toutes une cause pharmacogénétique.

La plupart des réactions idiosyncrasiques correspondent :

- soit à une perturbation de la phase pharmacocinétique du médicament.
- Soit à une modification d'un effet pharmacologique du médicament;
- Soit enfin à l'apparition d'un nouvel effet.

## 1. Perturbation de la phase pharmacocinétique :

### a - Malabsorption de la vitamine B12 :

La vitamine B12 est absorbée principalement au niveau de l'iléon par mécanisme de transport actif ; après liaison avec le facteur intrinsèque gastrique, l'anémie de Biermer est due à une malabsorption de la vitamine B12 par absence du facteur intrinsèque.

L'anomalie est récessive d'origine autosomique.

### b- Hydrolyse ralentie de la succinylcholine :

La succinylcholine est un curarisant utilisé en anesthésiologie; son action est courte car elle est rapidement dégradée par les pseudo cholinestérases du foie. Dans quelques cas 1/3000; elle entraîne un effet prolongé qui peut conduire à la paralysie des muscles respiratoires chez certains individus qui possèdent une pseudo cholinestérase atypique (anormale) dont le pouvoir hydrolysant est beaucoup plus faible que celui de la pseudo cholinestérase normale.

Les individus peuvent être divisés en 3 catégories :

- la plupart des individus ont une pseudo cholinestérase normale;
- d'autres, représentant un faible pourcentage, ont une activité pseudo cholinestérasique intermédiaire (mélange des 2 enzymes).
- Enfin, un très petit nombre d'individus ont une pseudo cholinestérase atypique.

### c- métabolisme ralenti de l'isoniazide :

L'isoniazide est un anti-tuberculeux inactivé par acétylation sous l'action d'une acétyltransférase hépatique.

Quelques individus ne métabolisent pas l'isoniazide par manque d'acétyltransférase ; les effets du médicament sont alors anormalement prolongés, l'anomalie est autosomique récessive.

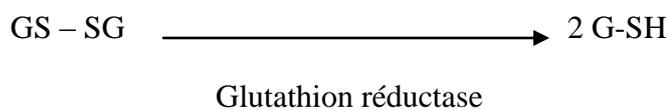
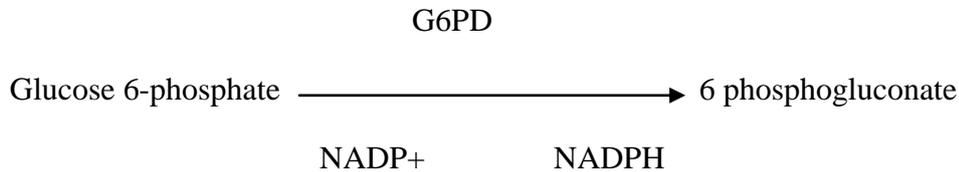
## 2. Modification de l'effet pharmacologique du médicament :

### a- Hypersensibilité aux médicaments méthémoglobinisants :

- Certains médicaments peuvent avoir un effet secondaire méthémoglobinisant (sulfamide, acétanilide, phénacétine) capable d'oxyder le  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  pour donner la méthémoglobine. Il se trouve que ces médicaments ont une action beaucoup plus intense chez certains individus et peuvent entraîner cyanose ou accident hémolytique.

- Ces accidents sont dus à une déficience enzymatique, en effet les globules rouges normaux renferment environ 1 % de la méthémoglobine, mais qui est réduite en permanence par divers systèmes enzymatiques dont le plus important est celui de la NADH méthémoglobine réductase.

- dans la méthémoglobinémie héréditaire, la réductase est absente ce qui a pour conséquence une accumulation de la méthémoglobine dans les globules rouges.
- l'effet du médicament vient s'ajouter à l'anomalie et peut entraîner une action plus intense chez des personnes atteintes de méthémoglobinémie héréditaire.



- Schémas de la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine -

b- la résistance à la warfarine :

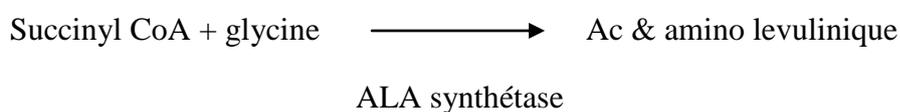
La warfarine est un anti-coagulant dérivés de la coumarine, agit en s'opposant à l'activité de la vitamine K qui est nécessaire à la synthèse de protéines de la coagulation (prothrombine, proconvertine ...), chez certains individus d'une même famille, il a été observé que la warfarine devait être utilisée à des doses 20 fois plus élevées que normalement pour obtenir l'effet anti-coagulant désirant, cette anomalie pourrait être transmise par un mode autosomique dominant.

### 3. Apparition d'un nouvel effet :

a- porphyries

Le traitement par les barbituriques (phénobarbital) provoque parfois des crises aiguës de porphyries. Les porphyries sont du à une anomalie génétique de la synthèse de l'hème caractérisé par la synthèse de grandes quantités de précurseurs de l'hème : acide & amino-lévulinique (ALA).

En effet, la première étape de la synthèse de l'hème est limitante, elle fait intervenir l'ALA synthétase qui transforme le succinylCoA et la glycine en acide & amino-lévulinique (précurseur de l'hème) ; ce dernier exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hépatique de l'enzyme ALA synthétase (en cas de présence d'une quantité normale de l'hème ; il y a diminution de la synthèse hépatique de l'enzyme). Dans les porphyries ce mécanisme de régulation est déficient, la synthèse de ALA synthétase est excessive ce qui entraîne une augmentation du taux de l'acide & amino-lévulinique.



Les barbituriques sont des inducteurs enzymatiques, participe à l'élévation du taux d'acide & amino-lévulinique par la stimulation de l'enzyme ALA synthétase.

Différents symptômes variables accompagnent les crises de porphyries: douleurs abdominales, lésions ulcératives, paralysie, photosensibilité, l'anomalie est transmise selon un mode autosomique dominant.

b- sensibilité à la primaquine :

la primaquine ( anti paludéen) provoque chez 5 à 10 % des hommes noirs ( beaucoup plus rarement chez la femme) une profonde anémie hémolytique, cette anémie qui n'apparaît pas chez les blancs, même à doses élevées, sauf pour quelques groupes ethniques particuliers, l'hypersensibilité des hématies à l'hémolyse s'observe également à l'égard des sulfamides, des dérivés nitrés et de l'acétanilide, chez certains habitants du pourtour méditerranéen, elle apparaît aussi après absorption de fèves, d'où le nom de favisme donné à cette anémie dans ces régions.

L'hémolyse des globules rouges en présence de ces médicaments est liée à la disparition du glutathion réduit, (GSH) qui est nécessaire au maintien de l'intégrité de l'hématie et ceci par déficience en enzyme glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD).

#### ➤ **Mécanisme immuno-allergique :**

Les effets indésirables immuno-allergiques dépendent d'une altération de la sensibilité du patient, provoquée par un contact préalable avec le médicament qui fonctionne comme un Ag ou un allergène. Les symptômes et les troubles qui apparaissent peuvent être déclenchés (mais non obligatoirement) par une dose plus faible, ils sont déterminés par des réactions AgAc et sont indépendants des propriétés pharmacologiques du médicament.

Ils surviennent après une sensibilisation de plusieurs jours, ou lors d'un nième contact, et témoignent d'une tentative de protection de l'organisme contre une substance qui lui étrangère ou contre une structure de l'organisme sur laquelle s'est fixé le médicament.

Ces réactions immunitaires relèvent de mécanismes intimes variés, et on ne peut pas en prévoir l'existence par l'expérimentation animale, ni prévoir chez quels sujets (hormis ceux qui l'ont déjà présenté une fois) particuliers ils se développeront, certains sujets se sensibilisant, d'autres non.

Leurs manifestations sont souvent cutanéomuqueuses (urticaire, angioedème, éruptions variées) mais aussi bronchiques ou vasculaires (hypotension, choc), hépatiques, rénales, hématologique (destruction des éléments du sang), ou générales (fièvre, maladie sérique, etc...). La seule prévention possible passe par l'interrogatoire sur le passé médicamenteux.

a) Mécanismes de sensibilisation :

Les progrès récents réalisés dans la compréhension des réponses immunitaires dirigées contre les molécules chimiques démontrent l'existence de réactions immunes spécifiques d'antigène médicamenteux que l'on appelle « allergène médicamenteux ». La plupart de ces médicaments ont un poids moléculaire insuffisant pour être immunogéniques, ils se lient à de grosses protéines porteuses et se comportent alors comme des haptènes.

Ceci aboutit à la formation d'un médicament immunogène capable d'induire une réponse immunitaire spécifique du médicament.

Le terme « allergie » doit donc être considéré comme synonyme d'« hypersensibilité » et réservé aux effets secondaires dus aux effecteurs de l'immunité spécifiques, c'est-à-dire aux immunoglobulines (Ig) et aux lymphocytes T.

Les réactions allergiques médicamenteuses se distribuent dans les quatre catégories de la classification de Coombs et Gell :

i. Hypersensibilité de type 1 :

C'est le type le plus fréquent et le plus important du point de vue clinique ; il correspond à l'hypersensibilité immédiate (HSI) avec anticorps circulants qui sont des immunoglobulines de type Ig E capables de se fixer sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles du sang circulant.

Elle comprend principalement deux étapes :

La phase de sensibilisation :

Elle débute lors du premier contact avec l'allergène. Celui-ci va être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T CD4 au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T CD4 synthétisent des interleukines qui provoquent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B et qui sont directement responsable des symptômes allergiques.

La phase de déclenchement :

La réaction allergique proprement dite : lors d'un second contact avec l'allergène, le système immunitaire va reconnaître l'allergène qui va pointer les IgE se trouvant à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles.

Ce pontage provoque l'activation des mastocytes et basophiles et libération de médiateurs chimiques :

- une dégranulation avec libération d'histamine, d'héparine, d'enzymes protéolytiques (tryptase,  $\beta$ -glucosaminidase ...), de facteurs chimiotactiques (ECF-A ...) ...
- la synthèse de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines (PG), thromboxane, leucotriènes (LT)) et du PAF (facteur d'activation des plaquettes)
- la production de cytokines : IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$

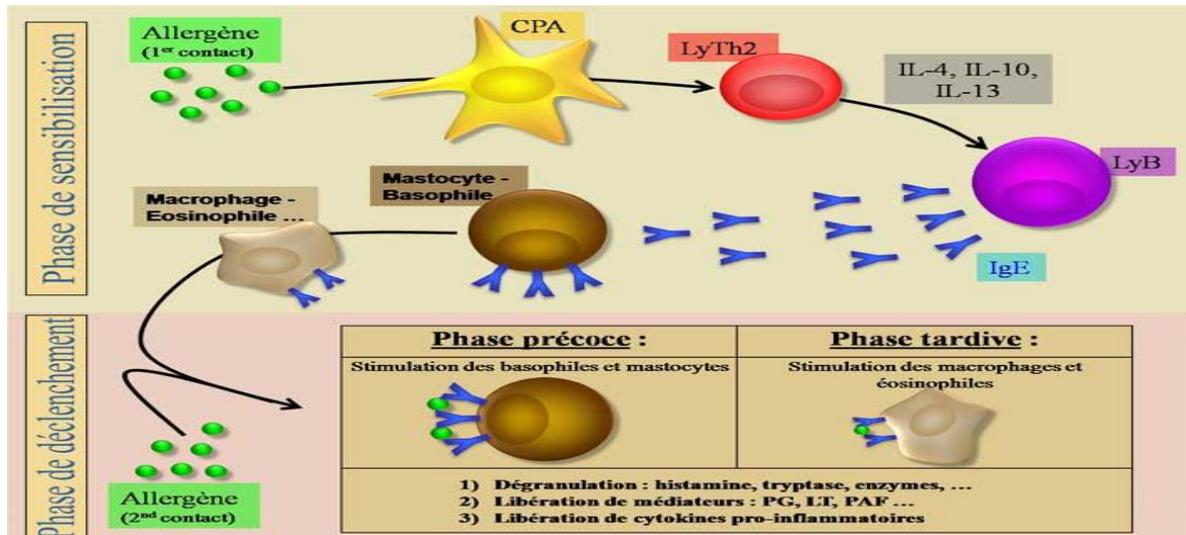
Les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles et les plaquettes interviennent dans un 2<sup>ème</sup> temps essentiellement par l'intermédiaire des mêmes médiateurs. Ils participent majoritairement à la phase semi-retardée ( $\approx$  6<sup>ème</sup> heure) de l'hypersensibilité immédiate.

Le sujet va déclencher, lors de cette étape, une manifestation clinique allergique dont la gravité dépend de chaque individu.

La caractéristique des réactions de l'allergie de type I est que les symptômes apparaissent très rapidement après l'exposition à un allergène, en règle générale entre 10 et 20 minutes, mais quelquefois moins d'où le nom d'**hypersensibilité immédiate**. Ce terme ne devrait pas être

conservé, car on sait maintenant que les manifestations de l'allergie de type I se prolongent parfois bien au-delà du délai pendant lequel peuvent agir les médiateurs libérés.

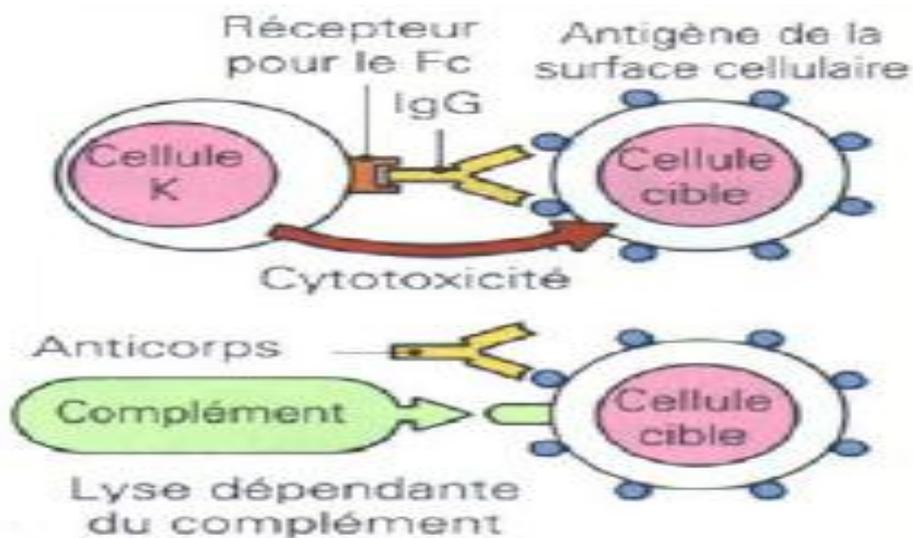
Rhinite et asthme, urticaire, oedème de Quincke, **choc anaphylactique**.



ii. Hypersensibilité de type 2 :

Ou allo-immunisation, conséquence de l'introduction dans l'organisme d'un des alloantigènes érythrocytaire, leucocytaire ou sérique. Elle est dite cytotoxique ou cytolytique.

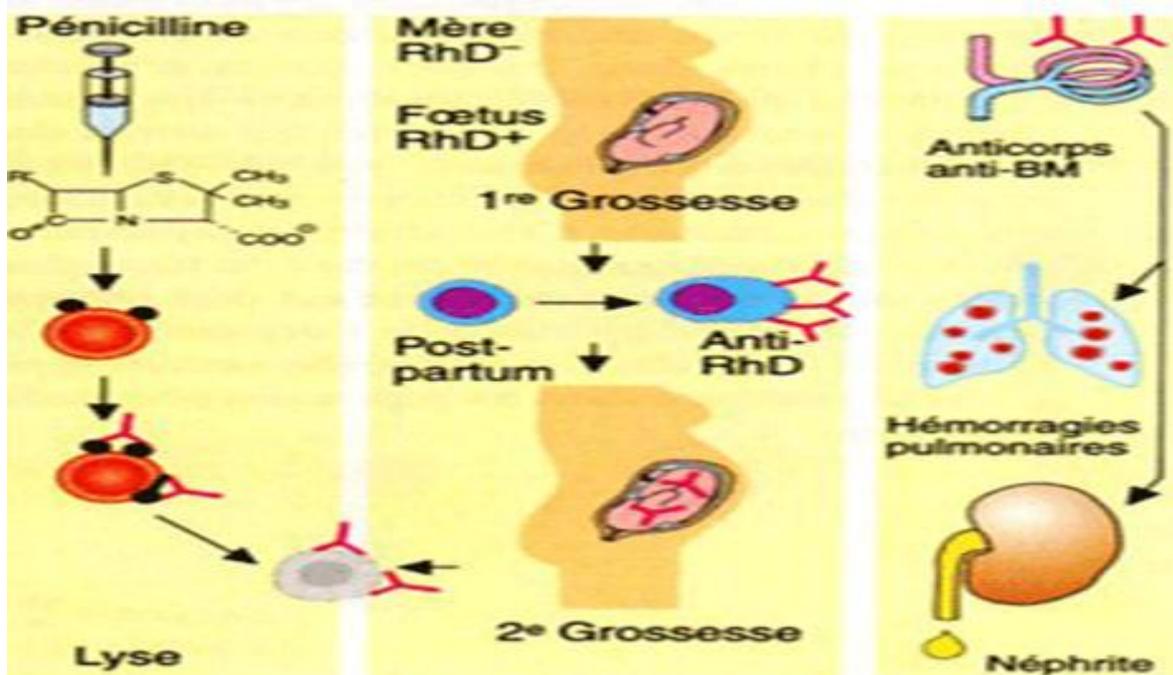
Dans ces réactions immunes, les anticorps sont libres dans le sérum alors que l'antigène est fixé à la surface de certaines cellules ou est un composant de la membrane cellulaire elle-même. Quand les anticorps (IgG) réagissent avec l'antigène, il se produit une activation du complément qui aboutit à la détérioration de la cellule et même à sa lyse.



Les maladies relevant de ce mécanisme sont essentiellement les accidents de transfusion incompatible, la maladie hémolytique du nouveau-né, les cytopénies médicamenteuses et les

maladies auto-immunes, comme par exemple l'anémie pernicieuse ou encore la maladie d'Addison.

Exemple : les anémies hémolytiques de la pénicilline et de la méthylidopa (Aldomet\*), autres cytopénies sanguines (purpura thrombocytopénique de la quinidine, agranulocytoses de la noramidopyrine), hépatites cytolitiques (certains anti-inflammatoires), épidermolyses de type Lyell (phénylbutazone).



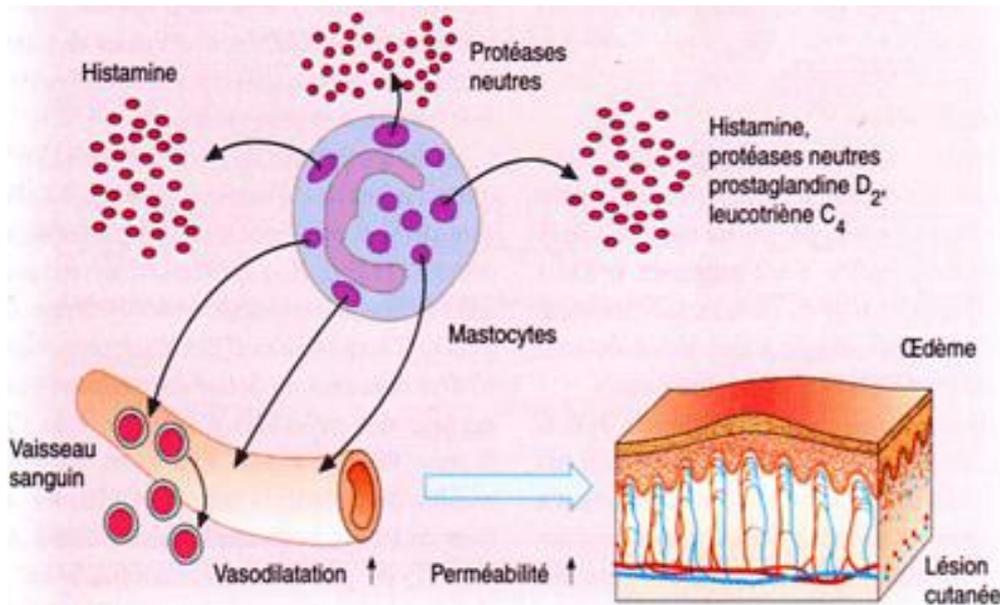
### iii. Hypersensibilité de type 3 :

Ou à immuns complexes, elle fait suite à la création d'anticorps circulants précipitant qui se déposent au sein du tissu cible.

Ces anticorps, les précipitines, appartiennent à la classe des Ig G. Le système complémentaire est activé quand ces anticorps réagissent avec des antigènes pour produire un complexe antigène-anticorps. Cette activation du complément entraîne une accumulation de polynucléaires et une libération d'histamine, et aboutit à des lésions tissulaires analogues à celles du phénomène d'Arthus.

Ces réactions sont semi-retardées (> 6 heures).

D'expression systémique (maladie du sérum) ou locale (vasculites, glomérulonéphrites, érythème polymorphe de Stevens-Johnson, typique par exemple du motif sulfamide). C'est la maladie du poumon de fermier ("allergie" à *mycopolyspora faeni*), la maladie des éleveurs d'oiseaux ("allergie" aux protéines de sérum et de déjection des pigeons, perruches, perroquets ou poules), de la maladie du charançon du blé ("allergie" à *sitophilus granarius*), etc.

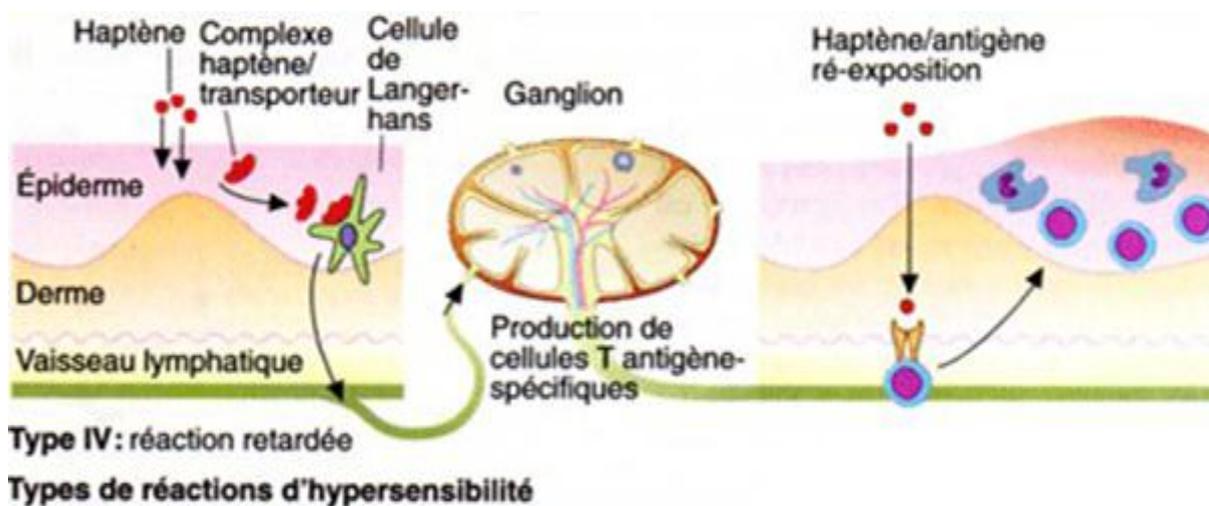


iv. Hypersensibilité de type 4 :

Celle-ci se différencie des 3 autres en ce sens qu'elles ne sont pas produites par des anticorps mais par des cellules immuno-compétentes, les lymphocytes. Ces réactions se caractérisent aussi par le délai de 24 à 72 heures nécessaire à l'apparition des manifestations après la réintroduction de l'antigène : d'où le nom d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. De ce fait, cette hypersensibilité n'est pas transmissible par injection de sérum mais uniquement par injection de cellules vivantes, essentiellement des lymphocytes T. Les réactions de type IV entraînent des lésions tissulaires inflammatoires avec infiltration de cellules mononucléées (lymphocytes et macrophages). La réaction inflammatoire peut conduire à des lésions tissulaires irréversibles.

Remarque : n'importe quel sujet peut développer une hypersensibilité retardée !

Les réactions d'hypersensibilité retardée, sont surtout les dermatites de contact (Exemple : pénicilline), l'érythrodermie et les atteintes parenchymateuses rénales et nerveuses.



Classification des types de réaction allergique				
Types	Délai	Cellules et médiateurs	Mécanisme	Clinique
I Immédiat	< 1 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Mastocytes</li> <li>• IgE spécifiques</li> </ul>	Dégranulation des mastocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaire</li> <li>• Angioedème</li> <li>• Anaphylaxie</li> </ul>
II Cytotoxique	> 72 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• IgG</li> <li>• Complément</li> </ul>	Destruction cellulaire dépendante du complément	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie hémolytique</li> <li>• Cytopénie</li> <li>• Néphrite interstitielle</li> </ul>
III Complexes immuns	> 72 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• IgG</li> <li>• IgM</li> <li>• Complexes immuns</li> </ul>	Dépôts de complexes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie sérique</li> <li>• Fièvre médicamenteuse</li> <li>• Vasculite</li> </ul>
IV Cellulaire	> 72 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes T</li> </ul>	Activations diverses des lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermate de contact</li> </ul>

#### b) Caractéristiques des réactions allergiques

- absence de corrélation avec les propriétés pharmacologiques;
- aucune relation dose effet;
- tableau clinique, sans spécificité, les manifestations peuvent toucher un grand nombre de fonctions et d'organes, allant de la forme banale jusqu'au choc anaphylactique qui met en jeu le pronostic vital.
- Notion; d'une première exposition; d'une période de latence (environ 10 jours); puis d'une deuxième exposition avec déclenchement de l'accident; contrairement aux réactions idiosyncrasiques à prédisposition génétique, qui sont d'apparition d'emblée.
- Les manifestations allergiques cessent avec l'arrêt du traitement et peuvent reprendre avec répétition.
- Ces manifestations surviennent sur une minorité de personnes.
- Une désensibilisation est possible.
- Positivité des examens de laboratoire.

#### c) Facteurs connus d'allergie médicamenteuse

Certains facteurs contribuent à la réaction allergique et peuvent être liés soit aux constituants du médicament lui-même, facteurs liés à la voie d'administration et des facteurs en relation avec la maladie et la malade.

##### ➤ Facteurs liés aux constituants du médicament lui-même :

Ce sont les adjuvants inactifs de la préparation médicamenteuse qui jouent le rôle d'allergène : colorant; stabilisant; émulsifiant, excipient....

➤ Facteurs liés à la voie d'administration :

- Voie parentérale : c'est celle qui expose aux accidents anaphylactiques les plus graves, surtout la voie IV.
- Voie orale : en principe les accidents sont moins brutaux ( cas de la pénicilline).

L'administration simultanée de deux médicaments peut :

- amplifier la réaction allergique (ex : allupurinol + ampicilline).
- Réduire la réaction allergique (glucocorticoïdes)

➤ Facteurs en relation avec la maladie et le malade

Les facteurs favorisants reconnus sont :

- l'âge : accidents allergiques plus fréquents après 60 ans;
- le sexe: accidents allergiques plus fréquents chez les femmes
- le terrain atopique : autres manifestations allergiques
- les particularités associées à des caractères génétiques du métabolisme du médicament.

d) Diagnostic :

L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés dirigés contre les médicaments.

Cette définition est importante, car bon nombre de réactions faisant suite à une prise médicamenteuse ressemblent cliniquement à de l'allergie, mais n'ont pas de support immunologique.

L'examen clinique des lésions, l'anamnèse et l'interrogatoire permettent alors de distinguer les manifestations allergiques des :

- ✓ Réactions d'hypersensibilité d'emblée
- ✓ Accidents de surdosage
- ✓ Effets indésirables prévisibles et inévitables
- ✓ Effets des interactions

Les manifestations cliniques les plus fréquentes de l'intolérance aux médicaments sont à expression cutanéomuqueuse et sont soit de type immédiat soit de type retardé.

Les méthodes diagnostiques peuvent varier selon le mécanisme suspecté. Parfois plusieurs mécanismes allergiques peuvent intervenir en association (I et IV par exemple) et/ou s'accompagner de mécanismes non allergiques, et notamment lorsqu'interviennent des cofacteurs infectieux tels que l'infection au virus Epstein-Barr ou au virus de l'immunodéficience humaine. Les métabolites des médicaments peuvent également participer à la réaction allergique et ne sont pas connus la plupart du temps (et donc non disponibles pour des tests diagnostiques).

► La démarche diagnostique est stéréotypée

La démarche diagnostique doit prendre en compte la diversité clinique et physiopathologique des allergies médicamenteuses.

Les deux étapes menant à un diagnostic de certitude sont l'interrogatoire et la réalisation de tests, cutanés ou, à défaut, de provocation.

La première étape du diagnostic prévoit la recherche d'une histoire clinique compatible avec une allergie médicamenteuse. L'interrogatoire doit être minutieux et s'attacher à la description précise de la symptomatologie, de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs avec le médicament en cause, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris (au moment de la réaction et des médicaments de même classe pris depuis) et des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs, en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse).

Dans le cas de l'allergie médicamenteuse, l'interrogatoire, aussi minutieux soit-il, ne permet que rarement de porter le diagnostic. En effet, la symptomatologie est suggestive mais rarement spécifique, l'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (possibilités de rebonds), plusieurs médicaments sont souvent co-prescrits.

Ainsi, devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si le médicament est indispensable et/ou fréquemment prescrit ( $\beta$ -lactamines, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple), un diagnostic de certitude doit donc être porté et des tests réalisés en milieu spécialisé. L'allergologue pratiquera un certain nombre de tests, cutanés (validés pour les anesthésiques généraux, les pénicillines et certains allergènes complets) ou de provocation, sous haute surveillance hospitalière, en fonction du ou des médicaments pris et de la réaction clinique.

► Place des tests cutanés à lecture immédiate dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse

Prick tests et tests intradermiques sont particulièrement importants pour les haptènes réactifs (déterminant majeur de la pénicilline G) et allergènes complets, afin de mettre en évidence le mécanisme dépendant des IgE. Ils sont utiles lorsque la chronologie de la réaction clinique est immédiate et la symptomatologie de type anaphylactique.

Ils doivent être réalisés 4 à 6 semaines après la réaction et en milieu spécialisé (associé à un secteur de soins intensifs) car ils peuvent induire à eux seuls une réaction anaphylactique.

Leur sensibilité et valeur prédictive varient selon les médicaments : d'excellentes (pénicillines, curares, sérums hétérologues, enzymes) à mauvaises ou inconnues (quinolones, opiacés, paracétamol, sulfamides, produits de contraste iodés et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple).

➤ Place des tests cutanés à lecture retardée dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse

Les patchs tests sont utiles lorsque la chronologie de la réaction n'est pas immédiate et que la symptomatologie n'est pas anaphylactique, afin de mettre en évidence un mécanisme de type IV.

Ils doivent être réalisés 4 à 6 semaines après la disparition des signes cutanés et peuvent être réalisés en cabinet ; cependant, ils peuvent réactiver à eux seuls une réaction.

Leur sensibilité reste très inférieure à 70 %, mais leur spécificité est grande. Les tests intradermiques à lecture retardée sont plus sensibles mais moins spécifiques.

➤ Place des tests de provocation dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse

Ils sont réalisés à distance de l'épisode (au moins un mois), utilisent le médicament et la voie d'administration initiale en cause (sauf dans le cas d'une réaction à une injection s'il existe une forme orale identique).

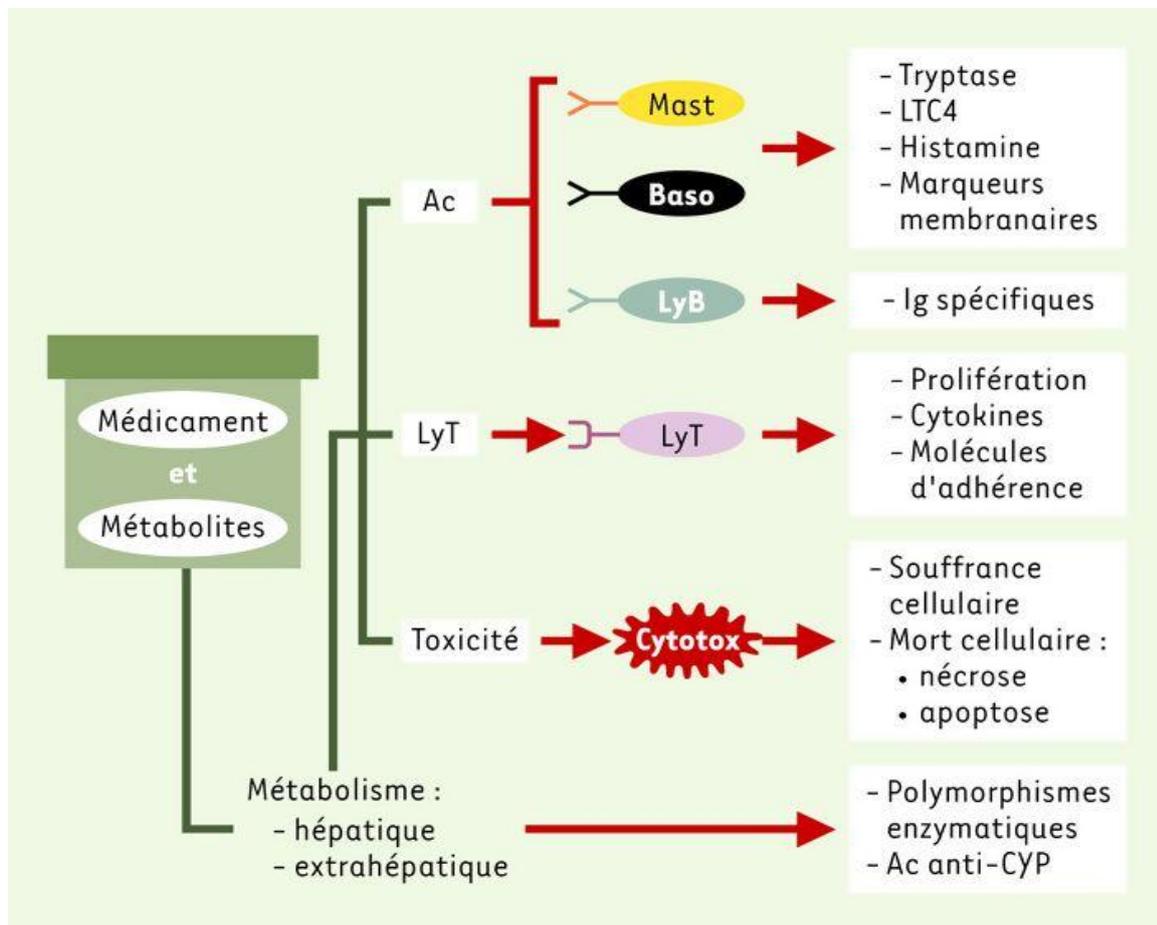
Ils sont contre-indiqués si la réaction a été très sévère (syndrômes de Lyell et Steven Johnson, vascularites, syndromes d'hypersensibilité et atteintes multi-organes, pustuloses exanthématiques aiguës généralisées notamment) et si le patient ne peut pas arrêter un  $\beta$ -bloquant. Ils ne sont pas pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé et/ou les alternatives nombreuses.

➤ Place des tests biologiques dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse

Les tests biologiques sont peu nombreux et non validés pour la plupart. La recherche est intense car ils devraient permettre d'éviter les tests de réintroduction.

- IgE, IgM ou IgG anti-médicaments
- Pour les réactions de type II et III, un test de Coombs, un test d'hémolyse in vitro, un dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants peuvent être réalisés.
- Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas fiables compte tenu du faible nombre de basophiles circulants.
- Les tests de recherche de marqueurs membranaires d'activation des basophiles humains en présence du médicament et l'étude des lymphocytes T (prolifération, activation, clones).

Paramètres biologiques mesurables dans les tests d'hypersensibilité médicamenteuse.



La multiplicité des cellules et des médiateurs impliqués dans ces réactions rend difficile la validation de ces tests. Ac: anticorps; Baso: polynucléaires basophiles; CYP: cytochrome P450; cytotox: cytotoxicité; Ig: immunoglobuline; LTC4: leucotriène C4; Ly: lymphocyte.

#### e) Traitement

Il est habituellement nécessaire d'interrompre le traitement par le médicament en cause si la réaction semble allergique, contrairement aux réactions toxiques où la dose peut être diminuée tout en restant efficace et sans déclencher de réaction.

❖ La plupart des allergies médicamenteuses répondent bien au traitement.

Un traitement approprié et l'arrêt de la médication, permettent de se remettre dans les 48 à 72 heures d'une réaction allergique médicamenteuse légère ou modérée.

- ✓ Le premier geste à poser pour traiter une allergie médicamenteuse est d'éviter de prendre le médicament qui la cause.
- ✓ Les symptômes allergiques légers : rougeur, démangeaisons et urticaire léger (réactions cutanées de type I) peuvent être soulagés avec des antihistaminiques et des

corticoïdes topiques ou un bronchodilatateur si des symptômes évocateurs de l'asthme sont présents, les bronchospasmes sont traités par les anti-spasmodiques.

- ✓ Les symptômes allergiques graves tels que l'anaphylaxie peuvent exiger des soins médicaux immédiats dans un hôpital.
- ✓ Les réactions de type II seront essentiellement traitées selon leur intensité par transfusion sanguine.
- ✓ Les réactions de type III et IV nécessitent le recours aux anti-inflammatoires. Les arthralgies de la maladie sérique peuvent être habituellement contrôlées avec de l'aspirine ou d'autres AINS.

Parfois un médicament dont l'administration est vitale doit être poursuivi en dépit de manifestations allergiques ; p. ex. le traitement de l'endocardite bactérienne par la pénicilline doit être poursuivi malgré l'apparition d'une éruption morbilliforme, d'une urticaire ou d'une fièvre médicamenteuse.

Ces thérapeutiques ne font qu'accélérer la disparition des symptômes, puisque l'arrêt des apports anti-géniques empêche soit l'aggravation des atteintes décelées ou bien l'apparition de processus nouveaux.

- ❖ Le traitement préventif des accidents dus à une sensibilisation médicamenteuse est en principe simple, il faut éviter tout apport de la substance responsable et de même pour les substances chimiquement apparentées.

## 5. Principaux médicaments allergisants :

<b>A</b>	Anesthésiques locaux	I III IV
	arsénicaux	I III IV
	Antipyrine	II
<b>B</b>	Barbituriques	I III IV
<b>C</b>	Chloramphénicol	II
	Chlorpromazine	IV
	Coumarinique	III
<b>H</b>	Héparine	I
	Hormones	I III IV
	Iodés	I III IV

<b>I</b>	Isoniazide	III
<b>P</b>	Pénicilline	I
	Phénothiazine	IV
	Phénylbutazone	II
<b>Q</b>	Quinine; quinidine	II
<b>S</b>	Salicylés	I
	Sérums	I III
	Streptomycine	I III
	Sulfamide	I III IV
<b>V</b>	Vaccins	I III

## 6. Les facteurs influençant la survenu des effets indésirables :

Il faut insister sur le fait qu'un effet indésirable est toujours le résultat d'une interaction complexe entre un médicament et un malade. Chacun porte ses propres facteurs favorisants.

### ➤ Facteurs liés aux médicaments :

#### a) Les associations médicamenteuses

Le but des associations médicamenteuses est de produire un synergisme vrai au niveau de l'effet thérapeutique, traiter parfois deux affections à la fois ou bien même réduire les effets indésirables; mais il existe également des associations médicamenteuses interdites en raison du risque des effets indésirables.

#### b) La formulation galénique

- la formulation galénique du médicament a son importance, car elle conditionne la biodisponibilité du PA (forme LP ou retard) elle peut être responsable d'effets indésirables par le biais d'excipients (édulcorant; solvants, aromatisants) par exemple: la carboxyméthyl cellulose, qui additionné à des solutés injectables de pénicilline peut entraîner la formation de complexes stables capable de déclencher des réactions anaphylactiques chez des sujets sensibilisés.
- La conservation dans de mauvaises conditions de médicaments facilement altérables; peut conduire à leur inactivation et même à leur transformation en dérivés toxiques responsables d'effets indésirables; par exemple : ingestion de capsules de tétracyclines

altérées à la suite d'une mauvaise conservation provoque en 2 à 3 jours l'apparition d'une néphropathie.

- La présence dans les médicaments d'impuretés chimiques provenant de leur fabrication et non totalement éliminé au cours de leurs purification est susceptibles de provoquer de sa part des réactions adverstes, par exemple : la présence d'impureté dans l'halothane peut être responsable en partie d'hépatotoxicité à la suite de son utilisation comme anesthésique volatils.
- La contamination des préparations injectables par des micro-organismes ou des produits de leur métabolisme (pyrogène) est à l'origine de nombreuses manifestations graves.

c) La voie d'administration :

Elle doit également être prise en compte : pour les médicaments pris par voie orale le moment de la prise par rapport au repas n'est pas indifférent, les voies sous-cutanées ou IM peuvent être à l'origine de troubles au point d'injection.

L'administration en fonction du nyctémère peut également être importante.

➤ **Facteurs liés à l'individu :**

a) Les facteurs physiologiques

3 situations nécessitent une surveillance particulière et une adaptation de la posologie :

- la femme enceinte et allaitante
- le nouveau né
- la personne âgée

b) Les facteurs pathologiques

Entraînent des modifications du comportement pharmacocinétique du médicament et nécessite une adaptation de la posologie.

Exemple : insuffisance hépatique, insuffisance rénale.

c) Les facteurs génétiques

(Réactions idiosyncrasiques)

d) Le terrain atopique

Les antécédents allergiques considérés comme l'un des facteurs favorisant la survenue d'accidents allergiques. Voir les réactions allergiques.

e) Les facteurs psychiques

Beaucoup d'effets indésirables dont se plaignent les patients peuvent être d'ordre subjectifs (maux de tête, nausée, sensation de faiblesse...) ; en effet le simple fait d'être hospitalisés ou malade peut constituer un stress, ce qui explique que les patients soient plus sensibles à certains effets indésirables que d'autres en bonne santé.

## **CONCLUSION**

Lorsqu' un médicament est mis à la disposition des médecins et du public, il présente à priori des qualités tout à fait fiables d'efficacité et de sécurité d'emploi, toutefois il n'y a pas de médicament actif qui soit toujours totalement inoffensif chez tous les patients, l'art de prescrire consiste donc à donner au malade les chances de guérison avec le plus petit risque d'effets indésirables , on dit que le rapport bénéfice/risque de l'administration du médicament doit rester favorable et c'est le rôle essentiel du médecin de l'apprécier avec justesse.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- C.HEUSGHEM, P.LECHAT, les effets indésirables des médicaments.

Édition Masson 1973

- JACQUE WEPPIERE, Abrégé de pharmacologie générale et moléculaire.

Édition Masson 1981

- MICHEL BOURIN, MICHEL LIEVRE, HERVE ALLAIN, Cours de pharmacologie

Ellipses 3 édition 1993

- J.P GIROUD ; G. MATHE; G. MEYNIEL; pharmacologie clinique ; Base de la thérapeutique

Edition 1978

- M; MOULIN, pharmacologie : connaissances et pratique

Édition Masson 2002