

Fiche : LES EFFETS SECONDAIRES LIES AUX TRAITEMENTS ET PHARMACOVIGILANCE

I. Effet secondaire des médicaments, pathologies induites (Iatrogénie)

Le médecin a un rôle de prévention, il doit savoir faire preuve d'abstention thérapeutique, doit être capable de communiquer un diagnostic et un pronostic. Tout acte médical est porteur d'un risque, il faut privilégier la sécurité du patient et non l'efficacité du traitement, évaluer le rapport bénéfice / risque, limiter ou éviter ces risques (parfois difficile car marges étroites, terrain à risque ...). Tout médicament est un produit chimique étranger au corps capable d'induire des effets bénéfiques et indésirables selon sa concentration et la durée de prescription. A des doses suffisamment hautes, tout médicament devient toxique. Pour chaque médicament, il existe 4 possibilités : le médicament est bénéfique mais toxique, bénéfique et non toxique, n'est ni bénéfique ni toxique, toxique mais pas bénéfique.

A) Événements indésirables graves

3 à 5 % des hospitalisations sont liés à des EIG dus aux soins, dans 48% des cas il s'agit d'un acte invasif, et dans 38% des cas à un médicament (2% des hospitalisations). Une fois sur deux, ils auraient pu être évités, soit 100 000 hospitalisations évitables par an!

B) Effets des médicaments

Chaque fois qu'un effet (désiré ou non) est observé après la prise d'un médicament, on ne sait pas si cela est lié à la molécule active ou un effet placebo / nocebo. D'où la nécessité d'essais comparatifs, avec un nombre suffisant de sujets pour établir un lien. La médecine est probabiliste, on évalue le risque α (à 5%) que le médicament soit inutile (de même pour les effets indésirables).

C) Effet indésirable (EI)

Effet indésirable : réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le ttt d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit. N'inclut pas les intoxications aiguës, l'inefficacité thérapeutique, l'absence de traitement, la mauvaise observance, les tentatives de suicide etc....

1. *Effet nocebo*

Effet nocebo : réponse indépendante de la nature physique ou chimique de la substance (effet placebo « nocif »). Peut influencer l'observance (Ex.: somnolence). Peut s'agir d'un événement intercurrent (indépendant), venir de l'interaction médecin malade (effet psychogène selon le comportement du médecin). Effet lié au médecin et au patient. Réalisation d'essais comparatifs.

2. *Effet toxique*

Effets toxiques : liés à la dose et à la durée de la prescription. Certains effets indésirables ne sont qu'une exagération de l'effet recherché : hypoglycémie due aux antidiabétiques, accidents hémorragiques... D'autres sont indirectement liés à l'effet recherché par la présence de sites d'action semblables à celui qu'on vise et d'une sélectivité imparfaite des molécules existantes (alpha bloquant du sphincter et PA). D'autres effets sont la manifestation d'un effet dissocié de l'effet recherché, ils sont inattendus, sans explications. Deux organes particulièrement sensibles : le cœur et la moelle osseuse. Si propriété induit un effet gênant, le médicament n'aura l'AMM que si sa fréquence et sa gravité sont acceptables, compte tenu du bénéfice apporté. Médicament à marge thérapeutique étroite. Par ex : AVK, lithium, digoxine, digitaline ...

3. *Effets immuno-allergiques*

Effets immuno-allergiques surviennent après une sensibilisation de plusieurs jours, ou lors d'un contact renouvelé, ne sont pas prévisibles par données pré cliniques, prévention passe par l'interrogatoire sur ATCD médico du patient. Manifestations souvent cutané-muqueuses, bronchiques ou vasculaire, hépatiques, rénales, hématologiques, ou générales. Ex : antibiotiques

4. *Effet idiosyncrasique*

Que chez des sujets présentant une particularité, essentiellement génétique. Effets dose-dépendants. Il faut faire attention aux excipients : ex de la maladie cœliaque avec intolérance au gluten.

5. *Effet en fonction du contexte*

Gravité variable : de mineure (rougeur cutanée, un discret ralentissement cardiaque), à très grave (décollement cutané, aplasie médullaire, cécité ou surdité irréversibles, malformations, cancer ou même décès), et variable selon le patient (âge, sexe ...). Dépend du sujet et de l'environnement (infections nosocomiales chez l'immunodéprimé, confusion mentale chez sujet âgé et chute...). Il existe des formes plus ou moins sévères de chaque effet indésirable et sont gradées de 1 à 5 (qui correspond à la mort du patient) selon leur gravité.

6. *Notion de fréquence*

Très rare < 1/10000, rare entre 1/1000 et 1/10000, peu fréquent entre 1/100 et 1/1000, fréquent entre 1/10 et 1/100, très fréquent > 1/10. Fréquence n'a de sens qu'associée à sa gravité. Ainsi, acceptable de prescrire un médicament occasionnant événement grave mais que très rarement.

II. Prévention des effets indésirables

A) Le choix du traitement

Médicament : un outils thérapeutiques parmi d'autres. Si pathologie ni grave ni évolutive: choisit ttt dont l'efficacité est modérée, et la sécurité très bonne. Si risque vital, choisit un ttt très efficace même si bcp de risques. Patient dépendant : ce qu'il considère acceptable, ses antécédents allergiques....

B) Le choix de la dose

La première dose : effet peut être bcp plus important car les contre régulations ne sont pas encore en place (exemple : doses croissantes d'anti-hypertenseurs ou psychotropes chez les personnes âgées).

La dose habituelle : doses moyennes à utiliser dans chaque indication ont été testées dans des essais cliniques. Dans certains cas, a adaptée en fonction de l'âge, du poids du sujet, et de la qualité de ses fonctions d'élimination hépatique et rénale. Plusieurs traitements simultanément = interactions.

C) La détection précoce des effets indésirables

EI s'aggravent si le ttt n'est pas interrompu (neutropénie-agranulocytose-aplasie / atteinte rénale fonctionnelle-irréversible/ pétéchies-hémorragie cérébroméningée). Prescrire les examens utiles à cette détection, que le malade informé les fassent, que les résultats soient lus et interprétés

D) Les modalités de l'arrêt du traitement

Arrêt brutal de l'exposition à un ttt peut démasquer la présence de contre régulations, qui peuvent persister après. Pour les anxiolytiques, le nb de R diminue au bout de 3 mois, il faut donc les arrêter (plus risque de dépendance). L'arrêt brutal entraîne des risques : crises convulsives (anxiolytiques et antiépileptiques), d'hypercoagulabilité (anticoagulants), d'insuffisance surrénalienne aigue (corticoïdes dont la synthèse endogène a été interrompue), syndrome de sevrage (psychotrope).

E) Le suivi ou l'observance du traitement

En moyenne : 50% écart mineurs d'horaire, 40% écart majeurs, 10% surdose, 1% de suivi « parfait ». Mauvaise observance : première cause d'échec d'un ttt, il faut la contrôler. La bonne observance du ttt immunosuppresseur s'accompagne d'un moindre risque de rejet de greffe. L'arrêt brutal (oubli de fin de semaine, de voyage etc.) d'un ttt bêta-bloqueur = risque de crise hypertensive, d'infarctus. Il faut essayer de réduire le nb de ttt au minimum (personnes âgées ayant plus de 5 médicaments), de privilégier les effets secondaires les moins graves ou de faciliter l'identification (couleur, écrire des indications sur la boîte...). L'explication du prescripteur au patient a un rôle majeur.

III. Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre. Il existe 2 types d'interactions :

- Pharmacocinétiques : concernent le devenir du médicament dans l'organisme (modif de la réponse par une modif des concentrations) : absorption intestinale, diffusion, métabolisme et excrétion.

- Pharmacodynamiques : l'activité d'un médicament va amplifier (synergie additive ou potentialisatrice), ou au contraire, s'opposer à l'activité d'un autre médicament. Par ex des médocs hypoglycémiant associés à des corticoïdes qui augmentent la glycémie, de même pour les AVK.

A) Interactions pharmacocinétiques

Ont une conséquence clinique particulièrement pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est à dire dont les seuils de toxicité par surdosage et d'inefficacité par sous-dosage sont proches

1. *Interaction au niveau de l'absorption (Résorption) gastro-intestinale*

Absorption modifiée si la surface de contact est importante, s'il y a une modif du pH gastrique (antiacides : dim de l'absorption d'acides faibles), en cas de pansements gastriques (barrière physique), fixation/chélation, résines limitent absorption. Mais également en cas de modif de la motilité intestinale : les ralentisseurs du transit intestinal ou anti émétiques augmentent l'absorption.

2. *Interaction au niveau de la distribution*

En cas de : compétition pour fixation protéique, de déplacement des sites de fixation tissulaires ou de transport transmembranaire (plus important).

3. *Interaction au niveau du métabolisme*

Induction enzymatique (7 à 10 jours) qui dim la quantité de médicament, entraînant une perte de l'effet thérapeutique. Inhibition enzymatique (+ rapide) entraînant un risque de surdosage.

Source de variabilités d'ordre pharmacocinétique liées au métabolisme hépatique : 50% des médicaments sont métabolisés (molécules liposolubles absorbées mais doivent être rendues hydrosolubles pour être excrétés). Les enzymes de phase I (famille des cytoP450) métabolisent par hydroxylation ou déméthylation. CYP3A4 métabolise la moitié des médicaments et le CYP2D6 25 % des médicaments et présente des polymorphismes génétiques. Les enzymes de phase II : conjugaison d'un radical hydrosoluble avec la molécule. Ritonavir est un antirétroviral utilisé dans les trithérapies, pas efficace, mais c'est un puissant inhibiteur de cytochromes. Ainsi, en inhibant le métabolisme, il potentialise les effets des autres antirétroviraux (aug la BDP du Saquinavir 36 fois) qui sont très efficaces mais rapidement dégradés.

4. *Interaction au niveau de l'excrétion*

Influence du pH urinaire pour acides ou bases faibles, modification flux sanguin rénal, interactions pharmacodynamiques (souhaitées ou non), additivité (même récepteur), toxicité combinée.

IV. Les populations à risque

Les études avt la mise sur le marché ne permettent pas d'établir avec certitude sa sécurité d'emploi. Ce sont des données partielles : études chez l'animal, nb limité de patients très sélectionnés, périodes courtes, doses constantes, populations à risque non incluses. Un médicament qui arrive en pharmacie ne veut pas dire qu'il est sûr et efficace mais qu'il a réussi une série d'épreuves. On identifie, lors des essais, les événements indésirables les plus fréquents dans les pops choisies.

Les pathologies : **le rein** : rôle dans le métabo et l'élimination des médocs. En cas de dim de la capacité fonctionnelle ou de IRC : modif du comportement du médoc, retentissement sur l'IRC, adaptation dose et intervalle, néphropathies (les AINS dim la filtration rénale) ou problèmes hémodynamiques rénaux.

Le foie : Altération de la pharmacocinétique des médicaments en cas d'hépatopathie grave : la demi-vie du médicament est aug, il faut donc modifier ou espacer les doses car il y a un risque de surdosage.

La grossesse : Le risque est variable selon la période = période fœtale : risque de troubles de croissance et SNC, périconceptionnelle : anti folate, 15 premiers jours : embryotoxicité maximale, 3 mois : période embryonnaire avec morphogénèse (SNC / gonade), période néonatale : risque d'immaturité des organes. Une femme en âge de procréer est tjrs potentiellement enceinte. Avoir une maladie chronique n'empêche pas d'avoir des enfants mais besoin vigilance particulière. Le moins de médoc possible, pour la durée la plus courte. Si le médoc est potentiellement toxique, n'administrer que si le risque pour la mère du fait de l'absence de ttt est supérieur au risque médicamenteux pour le fœtus. En période périnatal uniquement médicaments indispensables. PAS de molécules récemment mises sur le marché à cause du manque de recul.

Enfant : Pharmacocinétique : dim résorption digestive, liaisons protéiques, métabo et de l'élimination et FG mais aug du VD. Formes et voies d'administration : capsules et gélules interdites aux moins de 6 ans, les aérosols aux moins de 8 ans (solutions / Chambres). Privilégier la voie rectale. Pharmacodynamie : médicoc spécifiques de l'enfant, tolérance meilleure avec Pbs spécifiques. Prescription pour l'enfant : pour ceux qui ont l'AMM selon l'information ANSM, pour ceux réservés aux adultes, responsabilité du médecin. Nouveaux nés : doses adaptées de l'adulte avec espacement des doses. Nourrisson : doses supérieurs avec espacement plus court. Attention au déconditionnement, à l'ordonnance, à l'information donnée à la famille.

Personnes âgées : Inadéquation entre connaissances et essais thérapeutiques. Forte prévalence des pathologies (rénales et hépatiques), handicaps, modifications psychosensorielles : vision, audition, fonctions supérieures, modif fonctionnelles : plus sensibles aux effets thérapeutiques et secondaires et capacités d'adaptation physiologique moins importantes. Modif pharmacocinétiques : absorption (interaction), distribution (dim masse maigre), métabo et élimination hépatique rénale et sont dim. Modif pharmacodynamiques : modif de la sensibilité des récepteurs, des polyopathologies. Attention à la sommation des effets indésirables communs, à la potentialisation des effets, aux effets métaboliques et aux troubles de la vigilance. Surveiller l'automédication ! Avant la prescription : interrogatoire et évaluation des traitements déjà prescrits, ne pas traiter les effets secondaires d'un autre médicament, évaluer le terrain : nutritionnel, psychologique, sensoriel, hydratation, la prescription, hiérarchiser les pathologies à traiter, définir un objectif au traitement, puis débiter avec des posologies faibles et adapter la posologie à l'effet désiré, simplifier le schéma d'administration ... Rédiger une ordonnance lisible avec un schéma simple, des formes galéniques adaptées, une courte durée d'action, des posologies efficaces, attention aux réactions et interactions.

V. La pharmacovigilance

Limites des connaissances dans le domaine du risque : Lorsqu'il est mis sur le marché, un médicament aura été administré à quelques centaines de malades, pdt une durée limitée, à doses ctes sous une surveillance attentive (et pas aux « pop à risques »). Ds les mois et années qui suivent la commercialisation, découverte d'effets 2ndaires importants. Passage d'une situation hypercontrôlée à une situation où les informations sont

perdus. Prescripteur a l'obligation de signaler les effets indésirables et le manque d'efficacité.

Essais précliniques chez l'animal : Sont testés : la toxicité aiguë et chronique à doses uniques ou répétées, la reproduction, la fertilité, le développement embryo-fœtal, le développement post-natal, la mutagenèse/cancérogenèse, la pharmacocinétique et les éventuelles interactions, la pharmacodynamie (tests in vivo et in vitro, effets propres à la molécule, relation effet-dose et effet-temps, détermination de la DE50), les effets généraux et la tolérance locale.

Chez l'Homme : Phase 1 : première administration à l'Homme, Phase 2 : Étude pilote, efficacité pharmacologique, Phase 3 : étude pivot, efficacité thérapeutique, Phase 4 : pharmacovigilance.

Mise sur le marché : Commission d'AMM constituée de groupes de travail spécialisés et d'experts à un niveau national ou européen. Procédure de Reconnaissance Mutuelle : le pays qui souhaite commercialiser un médicament dépose son dossier dans l'un des pays et demande aux autres de reconnaître le médicament. Au bout de 90 jours, ces derniers rendent leurs avis. En cas de litige, l'arbitrage effectué par le CSP. La fixation du prix et des conditions de remboursement restent une décision de chaque pays. Les médicaments de biotechnologie ou de grande innovation doivent obligatoirement se soumettre à la procédure centralisée.

Les institutions intervenant dans la recherche biomédicale :

La commission de transparence : inscription ou non sur une liste de spécialités remboursables par la Sécurité Sociale et définit l'ASMR : I=Progrès thérapeutiques Majeurs, II=Amélioration Importante, III=Amélioration Modeste, IV= Amélioration Mineure, V=Absence d'amélioration, VI = Avis Défavorable. Cependant, différences statistiquement significatives ne veut pas dire différences cliniques significatives. Les études de non infériorité peuvent autoriser des médicaments qui marchent moins bien mais dans un grade « acceptable ».

Le comité Économique des Produits de Santé : orientations des ministres compétents : fixation des prix des médicaments, remboursement, suivi des dépenses et régulation financière du marché. Étudie l'usage réel du produit, à très large échelle, dans des populations particulières, de faire des études promotionnelles.

Définition légale : La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables. Comporte le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits, que le risque soit potentiel ou avéré.

Effet indésirable : Toute manifestation non désirée, associée dans le temps à l'usage d'un médicament, que peut se manifester par des signes physiques, symptômes, anomalie para clinique. La déclaration est immédiate pour les effets graves ou inattendus; sans délai défini pour les autres. Effets indésirables graves : hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, invalidité ou incapacité importantes ou durables, anomalie congénitale. Effets indésirables inattendus : effets dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations du RCP, type, fréquence et gravité.

Mésusage : utilisation non conforme aux recommandations du RCP. Déclaration au CRPV est obligatoire pour tout médecin, dentiste, sage femme (1984), pharmacien (1995), industriels (à l'ANSM). Responsabilité pénale, civile du médecin non engagée. Depuis 2012 les patients peuvent déclarer des effets indésirables.

La Pharmacovigilance s'appuie sur un réseau national de 31 CRPV implantés dans les CHU. CRPV assurent la collecte des effets indésirables et le documentent, jugent de l'imputabilité du médicament, informent le professionnel de santé et implémentent les bases de données nationales. Chaque CRPV peut être saisi par CNPV pour réaliser des enquêtes ciblées pour certains effets indésirables jugés inquiétants. Tous les 5 ans, le dossier d'AMM d'un médicament est réévalué, peut proposer le déremboursement si ne montre plus un SMR suffisant. Pour toute nouvelle indication, le produit doit avoir en dev clinique comme une nouvelle molécule.

Évaluation de l'imputabilité : approche populationniste : La relation entre un médicament et un effet indésirable est comparative. La fréquence d'un événement rare doit être proche de zéro au cours du dev d'un nouveau médicament. Des événements fréquents exigent la comparaison du risque dans le groupe traité par rapport à un groupe contrôle. L'analyse chronologique : premiers signes de la patho observée sont survenus après le début du ttt et la régression est parallèle à l'arrêt, argument non définitif pour vérifier la causalité.

Imputabilité: Classification en France : Absence d'iatrogénie, Iatrogénie possible mais douteuse (I1), Iatrogénie plausible (I2), Iatrogénie vraisemblable (I3), Iatrogénie très vraisemblable (I4)

Depuis 1995, la France est le 1er pays producteur de l'Union Européenne. Le médicament représente 20% de la totalité de la consommation de biens et services médicaux. Surconsommation médicale en France, qui ne se traduit pas par une meilleure santé. France est le pays record pour la proportion de consultations se terminant par une ordonnance. Cette proportion est de 43% aux Pays Bas, 72% en Allemagne et 90% en France. Répartition de la consommation mondiale de médicaments : Europe 32%, Amérique du Nord 40,3%, Japon 9,9%. Ce sont aussi les principaux producteurs.