

## **Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs**

***Omaïma El Bouazzi,***

Département de Biologie Médicale,  
Hôpital d'instruction des armées d'Omar Bongo Ondimba

Doi:10.19044/esj.2020.v16n18p255 [URL:http://dx.doi.org/10.19044/esj.2020.v16n18p255](http://dx.doi.org/10.19044/esj.2020.v16n18p255)

---

### **Résumé**

Un médicament est capable de produire un effet thérapeutique et faire preuve d'une grande efficacité comme il peut être à l'origine d'apparition de plusieurs effets indésirables allant des plus bénins au plus grave mettant en jeu le pronostic vital du patient. De ce fait, un effet indésirable médicamenteux peut être défini comme étant une réaction vis-à-vis à un médicament dans les conditions normales d'utilisation ou en dehors de ces dernières. Une bonne connaissance de l'effet indésirable, sa classification, son diagnostic et des facteurs favorisants permettent une bonne gestion de l'événement et une bonne prise en charge. L'objectif de cet article est de présenter de manière didactique les notions fondamentales liées aux effets indésirables médicamenteux. Il s'agit d'une synthèse bibliographique de 48 références des articles, chapitres d'ouvrage et thèses de doctorat.

---

**Mots clés :** Effet Indésirable, Médicament, Pharmacovigilance

---

## **Adverse Reactions: Definition, Classification, Diagnosis And Factors**

***Omaïma El Bouazzi,***

Département de Biologie Médicale,  
Hôpital d'instruction des armées d'Omar Bongo Ondimba

---

### **Abstract**

A drug is capable to produce a therapeutic effect with a great effectiveness as it can be the cause of several adverse reactions ranging from

the mildest to the most serious involving the patient's life-threatening. Therefore, an adverse reaction can be defined as a reaction to a drug under normal conditions of use or outside of them. A good knowledge of the adverse reaction, its classification, its diagnosis and favorable factors allow good management of the event. The purpose of this article is to present in a didactic manner the fundamental concepts of adverse drug reactions. This is a bibliographic summary of 48 references to articles, book chapters and doctoral theses.

---

**Keywords:** Adverse Reaction, Drug, Pharmacovigilance

### **Introduction**

Les médicaments ont assurément joué un rôle majeur dans la prolongation de la durée de vie et l'amélioration de sa qualité. Cependant, Malgré la reconnaissance de leur place dans le progrès thérapeutique, les médicaments restent un objet ambigu et contradictoire. Car parallèlement à l'effet thérapeutique recherché, le médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables (EIM). Cette notion est probablement apparue dès l'utilisation des premières thérapeutiques, en étant l'une des préoccupations d'Hippocrate avec sa célèbre notion : *primum non nocere* « en premier ne pas nuire » toujours d'actualité (Bah, 2006).

Après obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM), le médicament peut être utilisé chez le patient. Cependant, Lors des essais cliniques, l'efficacité et la sécurité du médicament ne sont évaluées que sur un nombre limité de sujets qui ne présentent pas de situation complexe, comme : la polypathologie, la polymédication, le bas âge, le sexe féminin,..... (Duval, 2017). De ce fait, de nombreux effets indésirables médicamenteux (EIM) ne peuvent être détectés que lors de la surveillance post-AMM des médicaments. Plusieurs études internationales ont souligné les conséquences délétères des EIM, que ce soit en termes de morbidité, de mortalité, d'hospitalisation ou encore de coûts médicaux. Aux Etats Unis d'Amérique (USA), les EIM représentent la 6<sup>ème</sup> voire la 4<sup>ème</sup> cause de décès (Jonville-Béra et al, 2016). L'étude « EIM : Incidence et Risque » réalisée par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé estime à 3,6% la part des hospitalisations dues aux EIM (EMIR, 2016). Les frais d'hospitalisation inhérents à la prise en charge de patients présentant un EIM engagent un surcoût de dépenses et représentent plus de 15-20% du budget hospitalier (Bah, 2006). À la suite de plusieurs catastrophes telles que celle du *thalidomide* dans les années 1960 de nombreux pays se sont dotés de systèmes de pharmacovigilance publics (ISDB, 2009). On conclue alors que la réflexion du clinicien sur la problématique suscitée par les EIM s'impose depuis l'étape de leur détection jusqu'à celle de leur prise en charge.

Le présent article est consacré à l'explication didactique des concepts clés des effets indésirables médicamenteux. La maîtrise de la terminologie, de la classification et des facteurs liés aux effets indésirables permettent de :

- Bien agir face à l'apparition de cet événement qui peut être des fois imprévisibles et inattendus ;
- Homogénéiser la terminologie utilisée et éviter les ambiguïtés ;
- Intégrer le système de pharmacovigilance et comprendre l'intérêt de la notification ;
- Comprendre que l'apparition de l'effet indésirable n'est pas juste liée au médicament mais à l'interaction complexe de plusieurs facteurs.

## Méthodes

Pour réaliser cette revue de littérature, nous avons effectué une recherche sur la base de données informatique PubMed, Scindirect et GOOGLE SCHOLAR, en utilisant les mots-clés suivants: «Effet indésirable», «Adverse reaction», «médicament», «drug» et «pharmacovigilance». Les séparateurs logiques ET (AND) et OU (OR) ont été utilisés à cet effet pour associer ces mots.

La lecture des titres et des résumés a permis de sélectionner un total de 48 travaux scientifiques de types : articles scientifiques, ouvrages, thèses et dictionnaires médicaux.

### I. Définition de l'effet indésirable

La définition des EIM varie beaucoup d'une étude à l'autre et recouvre un champ plus ou moins large d'événements (Roulet et al, 2015). De nombreuses définitions ont déjà été proposées par plusieurs sociétés savantes, dont certaines ont été adoptées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Parmi ces définitions, on cite :

- -OMS : L'EIM est une réaction nocive et non voulue faisant suite à l'utilisation d'un produit de santé, se produisant aux doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique (WHO, 1972 ; Roulet et al, 2015)
- Boston Collaborative Drug Surveillance Programme: *Adverse drug reactions are clinically important drug effects which are unintended or undesired* (Miller, 1973).
- Edwards et Laurence : Un EIM est un effet néfaste causé par un médicament à des doses destinées à un effet thérapeutique et qui justifie une réduction de dose ou retrait du médicament (Laurence et Carpenter, 1998 ; Edwards et Aronson, 2000).
- Pirmohamed et al: *An adverse drug reaction is any undesirable effect of a drug beyond its anticipated therapeutic effects occurring during*

*clinical use. In contrast, an adverse drug event is an untoward occurrence after exposure to a drug that is not necessarily caused by the drug* (Pirmohamed et al, 1994).

Cependant, ces définitions restent incomplètes car d'une part certaines excluent les EIM bénins (EX : sécheresse de la bouche,...) et d'autres part elles excluent l'erreur médicamenteuse, les contaminants, l'usage abusif, le syndrome de sevrage, la pharmacodépendance, l'inefficacité thérapeutique et le mésusage en tant que source EIM (Stephens, 1998 ; Ferner et Aronson, 1999). En 2000, l'OMS a proposé une nouvelle définition de l'EIM qui inclut toutes les réactions résultant d'un mésusage de produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance, découlant d'un usage abusif ou de la mauvaise qualité du produit (Edwards et Aronson, 2000 ; OMS, 2000).

Cependant, la définition la plus globale est la suivante: l'EIM est une réaction nocive se produisant aux posologies thérapeutiques ou résultant d'un mésusage d'un médicament, d'usage abusif, d'un syndrome de sevrage, de pharmaco dépendance ou d'erreur médicamenteuse (Montastruc et al, 2006). Plusieurs termes sont préconisés pour désigner un EIM, comme : Effet latéral, effet accessoire, effet secondaire, effet toxique ou effet nocif.... Mais le terme le plus approprié est : « Effet indésirable médicamenteux », en Anglais « Adverse drug reaction ».

Il est important de faire la différence entre EIM et événement indésirable. Puisque ce dernier désigne le dommage survenant chez le patient au cours de sa prise en charge, qu'il soit lié aux activités de soins ou aux conditions de vie en établissement de santé. Un événement indésirable lié aux soins est consécutif aux stratégies et actes de prévention, de diagnostic, de traitement ou de surveillance (Michel et al, 2003 ; Michel et al, 2005)

## **II. Classification**

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

### **1. Classification selon la fréquence**

Selon l'échelle (Gering-Souillet, 2006), Les effets indésirables peuvent être caractérisés par leur fréquence de survenue :

- Fréquent : entre 1 et 10% ;
- Peu fréquent : entre 0,1% et 1% ;
- Rare : entre 0,01 et 0,1% ;
- Très rare : <0,01%.

## 2. Classification selon la nature des EIM

Certains effets indésirables n'ont aucune spécificité d'organe et peuvent donner divers symptômes, se manifestant sous forme de réactions aiguës, subaiguës ou chroniques. Les affections peuvent être alors bénignes ou au contraire, elles peuvent être graves. Les effets peuvent apparaître de manière précoce ou être tardifs.

Certains systèmes ou organes semblent plus fréquemment atteints que les autres :

- La peau: Sécheresse cutanée ou muqueuse, alopecie, sueurs, éruptions, prurit ;
- Le système nerveux: Vertiges, anorexie, somnolence, agitation, confusion, dépression...
- Le système hématologique: agranulocytose... ;
- Le système gastro-intestinal: diarrhée, nausées, vomissements, constipation, ballonnements, douleurs abdominales...

## 3. Classification selon le mécanisme de survenue

Cette classification permet une meilleure compréhension des EIM et préconise une conduite à tenir adaptée. En 1977, Rawlins et Thompson ont suggéré de classer les EIM en deux groupes (A et B) (Bégaud et al, 2002). En 2000, Hartigan-Go et Wong ont ajouté d'autres catégories à cette classification (C, D, E, F, G et H) (ANSM, 2005).

- Type A (Augmented): Leur survenue est liée à une des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont assez fréquents, généralement connus dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (Rieu, 2017) (Tableau I).
- Type B (Bizarre) : Ils sont le plus souvent imprévisibles, de type immuno-allergique, pseudo anaphylactiques ou idiosyncrasiques. La prévision de ce type d'EIM est quasi impossible avant autorisation de mise sur le marché (essais pré cliniques, essais cliniques) (Tableau I).
- Type C (Continuous): Le mécanisme de survenue de ces effets est inconnu et rare. Le délai de survenue est retardé et lié à une toxicité cumulative, une accumulation insidieuse ou des réactions mutagènes ou oncogènes (Tableau I).

**Tableau I :** Classification des EIM selon le mécanisme de survenue (Rieu, 2017 ; ANSM, 2005 ; Bégaud et al, 2002)

| Caractéristiques  | Type A           | Type B                                      | Type C                   |
|-------------------|------------------|---|--------------------------|
| Mécanisme         | Pharmacologique  | Immunoallergique<br>Non<br>immunoallergique | Inconnu                  |
| Fréquence         | Elevée (0,5-30%) | Rare <1%                                    | Rare <1%                 |
| Délai de survenue | Suggestif        | Suggestif                                   | Non suggestif<br>Retardé |

| Mortalité              | Faible  | Importante  | Faible   |
|------------------------|---|---|--|
| Dose dépendant         | Oui   | Non   | Non  |
| Détection              | - Essais cliniques<br>Reproductible lors études expérimentales<br>- Notifications spontanées<br>- Prescription Event monitoring | - Notifications spontanées<br>- Etudes épidémiologiques | - Difficilement reproductible expérimentalement<br>- Etudes de cohorte |
| Mesures réglementaires | Retrait rare<br>Modification du RCP   | Aboutit souvent au retrait du médicament                | Aboutit souvent au retrait du médicament                               |

- Type D (Delayed) : Ces EIM se déclarent tardivement et ne sont pas dose-dépendants.
- Type E (End of use): Il s'agit de réactions témoignant d'un syndrome de sevrage secondaire à l'arrêt de médicament. Exemples de médicaments responsables d'un syndrome de sevrage: Opiacés, benzodiazépines, bêta bloquants,.....
- Type F (Failure) : Ils sont en rapport avec l'absence d'efficacité thérapeutique du produit.
- Type G (Genetic/Genomic): ils déterminent la susceptibilité individuelle à développer des EIM.

#### 4. Classification selon la prévisibilité

**Les EIM attendus ou prévisibles :** Les effets indésirables attendu, ce sont les effets qui sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (Montastruc et al, 2006). Ils sont la conséquence du mécanisme d'action du médicament (exemple: le risque de saignement digestif sous AINS), ou l'expression d'une de ses propriétés pharmacologiques (effet pharmacologique latéral) (Bégaud et al,1994).

**Les effets indésirables inattendus ou imprévisibles :** Ce sont des effets dont la nature, la gravité ou la fréquence ne concordent pas avec le résumé des caractéristiques du produit ou un effet qui ne peut être apparemment expliqué par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament (Bégaud, 2000).

#### 5. Classification selon l'évitabilité

La notion d'évitabilité a été récemment introduite en pharmacovigilance, elle tente de dénombrer et décrire les effets indésirables médicamenteux pouvant être prévenus afin de diminuer le risque médicamenteux. Une équipe de spécialistes Français (Winterstein et al, 2002), a établi une échelle de mesure validée proposant 4 items pertinents et

représentatifs du concept d'évitabilité avec une cotation en 4 catégories (évitable, potentiellement évitable, inévaluable, inévitable).

Les 4 items proposés portent sur :

- Item A : le respect des recommandations du médicament conformément aux informations contenues dans le Vidal de l'année de la dernière prescription ou celles diffusées par l'AFSSAPS, ou celles rapportées dans la notice patient en cas d'automédication.
- Item B : la présence d'autres facteurs de risques identifiés chez le patient, en dehors de ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du Vidal (RCP). Par exemple l'âge du patient.
- Item C : L'adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (profession, présence d'un auxiliaire de vie pour le sujet, problème de vue du patient.....)
- Item D : Le côté incontournable ou non de la prescription ou de l'automédication.

## **6. Classification selon la gravité**

Les effets indésirables ont été classés selon leur degré de gravité (Bah, 2006) Un effet indésirable est classé grave selon la définition de l'OMS s'il est à l'origine de :

- Décès ;
- Mise en jeu du pronostic vital ;
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- Séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante) ;
- Anomalie congénitale ou atteinte périnatale ;
- Toute autre situation jugée grave par le médecin traitant qui a déclaré le cas.

## **7. Classification selon l'organe classe**

Les EIM se manifestent par un ensemble de signes cliniques, de syndromes, d'affections et de symptômes. Ces derniers sont classés selon plusieurs systèmes internationaux de terminologie, on cite : Terminologie MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), ICD (*International Classification of Diseases*) et WHO-ART (*Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification*) (Tableau II). L'utilisation d'un système de classification standardisé présente plusieurs avantages (Mann, 1993). Il permet :

- D'enregistrer et d'exploiter les données plus rapidement ;
- D'enregistrer les données sur des bases de données internationales (Vigiflow) ;

- De partager les données à l'international de façon harmonisée entre tous les pays.

**Tableau II** : Tableau comparatif entre les caractéristiques de MedRad et WHOART  
(Lim et al, 2007)

|                                   | <b>WHO-ART</b>  | <b>MedDRA</b>   |
|-----------------------------------|---|---|
| <b>Création</b>                   | <b>Depuis 1990</b>  | <b>Depuis 2002</b>  |
| <b>Objectif</b>                   | Construire une méthode de codage des effets indésirables  | Construire une terminologie médicale validée à utiliser tout au long du processus Réglementaire   |
| <b>Organisme de développement</b> | OMS<br><i>WHO Uppsala Monitoring Center</i>   | ICH<br><i>MedDRA Maintenance and Support Service Organization</i>   |
| <b>Pays adhérents</b>             | 79 pays membres de l'OMS  | Etats unis, union européen, Japon, Australie, Canada, Nouvelle Zélande, Russie, Singapour, Corée de sud, Taiwan   |
| <b>Mise à jour</b>                | Tous les 3 mois   | Tous les 6 mois   |
| <b>Structure</b>                  | 4 niveaux hiérarchiques et multi-axial: <ul style="list-style-type: none"> <li>• System-Organ Class(SOC)</li> <li>• High Level Terms(HLT)</li> <li>• Preferred Terms(PT)</li> <li>• Included Terms(IT)</li> </ul> | 5 niveaux hiérarchiques et multi-axial : <ul style="list-style-type: none"> <li>• System Organ Class(SOC)</li> <li>• High Level Group Terms(HLGT)</li> <li>• High Level Terms(HLT)</li> <li>• Preferred Terms(PT)</li> <li>• Lower Level Terms (LLT)</li> </ul> |
| <b>Termes utilisés</b>            | 8024 termes   | 65857 termes  |
| <b>Compatibilité</b>              | MedDRA  | WHO-ART, COSTART, ICD9-CM, ICD10-CM, HARTS, JART  |

### III. Diagnostic des EIM

Le diagnostic d'un EIM est très large et inclut plusieurs étapes. La première étape consiste à connaître les médicaments pris par le patient au moment de l'apparition des signes, y compris: les formulations en vente libre (en parapharmacie), plantes (remèdes traditionnels), drogues et les traitements pris à long terme que le patient peut oublier (comme les contraceptifs oraux) (Edwards et Aronson, 2000). La deuxième étape se base sur l'attribution de l'effet apparu au médicament déclaré être pris par le patient. Cette étape est appelé « imputabilité » qui est défini en pharmacovigilance comme une estimation de la relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, chez une personne donnée, à un moment donné



(Miremont-Salamé et al, 2016). Les méthodes d'imputabilité utilisent trois critères qui sont: (Edwards et Aronson, 2000 ; Haramburu et al, 2002)

- Les Critères chronologiques : Ils prennent d'abord en compte le délai de survenue de l'effet après l'instauration du traitement. Il faut aussi noter un certains nombres de points qui constituent un argument en faveur du rôle du médicament comme la régression de l'effet après arrêt du traitement ou diminution des doses, aggravation de l'état du patient après augmentation des doses et les réintroductions « positive » et « négative »(Li Wan et Kendall, 2001).
- Critères sémiologiques : Ils consistent à envisager l'ensemble des circonstances étiologiques capables de provoquer l'EIM. Cela amène le clinicien à vérifier les propriétés pharmacologiques du médicament, ses caractéristiques chimiques et de chercher les facteurs lié au terrain et les interactions médicamenteuses (Bannwarth, 2010).
- Critères bibliographiques : Ils consistent à chercher si l'effet a été signalé antérieurement ou qu'il a été décrit avec une substance de la même classe. Il convient donc de chercher dans le dictionnaire Vidal®, dans la littérature médicale ou notifié aux centres de pharmacovigilance (Arnaiz et al, 2001 ; Aronson et Hauben, 2006).

Il existe plusieurs méthodes d'imputabilité : La méthode de l'OMS, La méthode française et la méthode de Naranjo (Bégaud et al, 1985 ; Naranjo et al, 1981 ; Miremont-Salamé et al, 2016 ; Eiden et Peyrière, 2009).

Enfin, plusieurs tests peuvent être utilisés comme les tests d'allergies, le suivi thérapeutique pharmacologique,.... dans le but de faciliter le diagnostic (Edwards et Aronson, 2000).

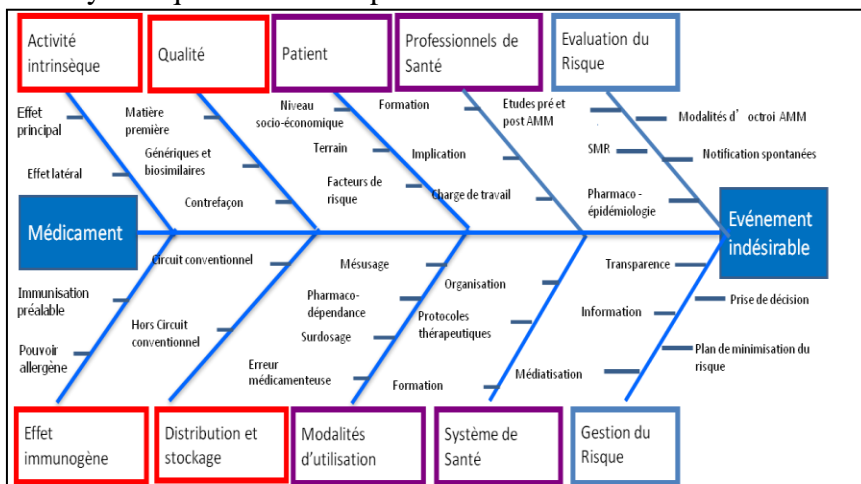
#### **IV. Facteurs contributifs aux EIM**

Il est très important à savoir qu'un EIM n'est pas lié juste au médicament. Mais il est toujours le résultat d'une interaction complexe entre (fig 1) :

- L'activité du médicament, son utilisation et sa qualité ;
- Le patient, le professionnel de santé et les modalités d'utilisation ;
- La gestion du risque.

La plupart des EIM, en particulier les réactions idiosyncrasiques aux médicaments, la prédisposition semble être multifactorielle, impliquant non seulement des défauts loci à plusieurs gènes, mais aussi des facteurs environnementaux tels que concomitants infection ou l'utilisation d'autres médicaments pour différentes maladies. La majorité des effets indésirables résultent de l'extension des effets pharmacologiques désirés d'un médicament,

souvent en raison de la variabilité importante de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique vu chez les patients.



**Figure 1 :** Facteurs contributifs aux EIM (Illustration du Centre National de pharmacovigilance du Maroc)

### 1. Facteurs liés aux médicaments

**La polymédication :** Elle est définie par l’OMS comme : « l’administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l’administration d’un nombre excessif de médicaments » (WHO, 2004). Elle est très fréquente et légitime chez le sujet âgé, puisqu’elle est justifiée par la polyopathie. Par contre, elle peut devenir problématique lorsqu’un ou des médicaments sont prescrits de manière inappropriée ou que leur bénéfice attendu n’est pas obtenu (Duerden et al, 2013). Il existe en effet une association significative entre la polymédication et la survenue d’EIM (Field et al, 2001 ; Field et al, 2004 ; Frazier, 2005 ; Neutel et al, 2002). Plusieurs études, estiment que l’administration de chaque nouvelle spécialité augmente de 12 à 18 % le risque de survenue d’EIM (Calderon-Larranaga et al, 2012).

**Qualité du médicament :** Le risque peut se situer à plusieurs niveaux. Au stade de la fabrication du principe actif, lors de la préparation pharmaceutique (erreurs d’excipients ; pouvoir allergisant de certains colorants, édulcorants ou conservateurs ; contamination par des germes pathogènes des solutés injectables) ou pendant la conservation (transformation en dérivés toxiques).

**Médicaments de contrefaçon :** L’expansion des médicaments de contrefaçon est un phénomène inquiétant qui mènent au développement de plusieurs EIM. L’OMS avait défini un médicament de contrefaçon comme « un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d’une étiquette n’indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s’agir d’une spécialité ou d’un produit générique et, parmi les produits contrefaits, il

en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif, et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié. » (OMS, 2012). Les médicaments contrefaits sont de nature à induire un risque grave chez les patients qui en consomment car ils ne répondent pas, dans la plupart des cas, à la qualité, l'efficacité et la sécurité attendues (AFSSAPS, 2007).

**Le circuit de distribution des médicaments :** Il comprend l'ensemble des étapes du parcours du médicament de la prescription initiale à son administration : Dispensation, livraison, stockage, préparation, distribution et administration. Chaque étape est porteuse de risques potentiels, liés aux techniques des différents acteurs qui agissent tout au long de cette chaîne. La bonne gestion de ce circuit sur le plan contrôle de la traçabilité, sécurité, hygiène et méthodologie de l'administration permet de délivrer aux patients un médicament de bonne qualité et donc d'éviter le développement d'EIM.

**Activité intrinsèque :** Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre ou même chez un même individu indépendamment de la dose ou de la pharmacocinétique. Cette variabilité pharmacodynamique concerne aussi bien les effets thérapeutiques que les EIM. Elle s'exprime par l'apparition d'une réponse inhabituelle, ou idiosyncrasique, au médicament. On peut observer un patient « hypo réactif » ou « hyper réactif » selon que l'intensité de la réponse à une dose donnée est plus faible ou plus importante que celle observée chez la majorité des individus (Loichot et Grima, 2004). La variabilité pharmacodynamique peut être liée à : L'état physiologique ou pathologique du patient, les interactions médicamenteuses, la sensibilité réceptorielle individuelle, la tolérance et la dépendance au médicament (Loichot et Grima, 2004).

## **2. Facteurs liés aux modes d'utilisation**

**Pharmacodépendance :** Selon l'OMS, elle est définie comme : « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (= syndrome de sevrage)» ( Loichot et Grima, 2004). La pharmacodépendance évoque une dépendance physique et psychique. La dépendance physique se caractérise par l'apparition de troubles physiques (syndrome) lors du sevrage du médicament ou lors de l'administration d'un antagoniste du médicament. La dépendance psychique correspond à l'apparition d'un état compulsif poussant à prendre le médicament pour avoir des sensations de plaisir. Il faut distinguer la pharmacodépendance induite par un traitement chronique avec les médicaments cités précédemment, avec l'addiction qui est une forme extrême de pharmacodépendance avec un besoin irrépressible de prendre la substance

et avec une perte totale du contrôle de la consommation de la substance (Loichot et Grima, 2004).

**Erreur médicamenteuse :** C'est l'écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique 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. Une erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament. Allant de la prescription, la dispensation et l'analyse des ordonnances jusqu'à les étapes de préparation galénique, de stockage, de délivrance, d'administration ou de suivi thérapeutique (Société française de pharmacie clinique, 2006). Selon les enjeux, les conséquences de l'erreur médicamenteuse peuvent être individuelles touchant uniquement le patient (Société française de pharmacie clinique, 2006). Elles incluent notamment la survenue d'une aggravation de l'état de santé du patient sur le plan clinique, biologique ou psychologique. Mais les conséquences peuvent être aussi d'ordres financiers et économiques (directes et indirectes), judiciaires ou médiatiques (SFPC, 2006). Lorsque l'on essaie de comprendre pourquoi une erreur s'est produite, il est essentiel de rechercher tous les facteurs contributifs. Les stratégies visant à améliorer la sécurité des médicaments doivent elles aussi cibler plusieurs points du processus (Nutt et al, 2007).

**Mésusage :** C'est l'un des principaux problèmes sanitaires, sociaux, juridiques dans le monde moderne (Nutt et al, 2007). Il est défini comme étant l'utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (SFPC, 2006).

### **3. Facteurs liés aux professionnels de santé**

Ils incluent le manque d'expérience et formation, la précipitation (en cas d'urgence par exemple), le cumul des tâches, les interruptions en plein milieu d'une tâche, la fatigue, la lassitude et le manque de vigilance. Plusieurs erreurs médicamenteuses peuvent survenir lorsqu'il y a une mauvaise communication entre collègues ou une réticence à utiliser des aide-mémoire (OMS, 2012).

### **4. Facteurs liés à la conception du cadre de travail**

Ils incluent une culture de la sécurité inexistante sur le lieu de travail, caractérisée par exemple par l'absence de systèmes de signalement, une équipe de soins inadéquate ou non formée. D'autres facteurs liés à la conception du lieu de travail sont l'absence d'aide-mémoire à la disposition du personnel

et/ou d'autres informations sur des médicaments spécifiques, un accès limité ou inexistant aux données diagnostiques pour l'équipe de pharmacie et un stockage inapproprié des médicaments (OMS, 2012).

## **5. Facteurs liés aux patients**

Tous les médicaments peuvent produire des EIM, mais tous les patients ne développent pas le même type d'EIM. Il existe plusieurs facteurs physiologiques et pathologiques qui disposent des patients à développer des EIM plus que d'autres. On cite :

L'âge : C'est un facteur très important qui contribue à la survenue des EIM. Les patients âgés et de bas âge sont particulièrement vulnérables aux EIM à cause des modifications de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination).

Le sexe : Les différences biologiques entre les hommes et les femmes influent sur l'action de nombreux médicaments. Parmi les différences anatomiques et physiologiques, il y a le poids corporel, le tractus gastro-intestinal, le métabolisme hépatique et l'élimination rénale. Ces différences peuvent modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments, y compris l'absorption, la distribution, métabolisme et élimination. De ce fait, le sexe joue un rôle très important dans la survenue des EIM.

La grossesse : Les médicaments peuvent avoir un impact sur la femme enceinte et sur le fœtus. Cela est dû aux changements physiologiques qui surviennent pendant la grossesse et qui pourraient affecter la pharmacocinétique du médicament.

Facteurs génétiques : Les caractéristiques génétiques des individus peuvent être à l'origine de certains EIM (exemple : profil d'acétylation de l'isoniazide).

Le terrain atopique : la notion d'ATCD allergiques ou de terrain atopique est souvent considérée comme un facteur favorisant la survenue d'accidents allergiques médicamenteux.

Facteurs pathologiques : Certains états pathologiques jouent un rôle prépondérant dans la survenue des EIM par le biais des modifications pharmacocinétiques qu'ils provoquent.

## **6. Facteurs liés à la gestion de risque**

Au début, la pharmacovigilance reposait sur la détection de signaux et d'alertes à posteriori de l'autorisation de mise sur le marché. Actuellement, la pharmacovigilance s'inscrit dans une démarche pro-active et instaure des plans de gestion des risques (PGR). Ces plans sont conçus comme une protection supplémentaire dans le but d'éviter la survenue des crises sanitaires (Batz, 2015). Les PGR constituent un prolongement de la PV et un véritable

progrès dans la surveillance du rapport bénéfices/risques du médicament dans les conditions réelles d'utilisation. Les risques sont déterminés à partir de la période pré-AMM et tout au long de la vie du médicament (Bacrot, 2016). La gestion des risques est un processus continu, itératif et séquentiel qui comprend plusieurs étapes (Piers, 2003) : Définition des risques, identification des incertitudes et l'analyse des risques associées, évaluation et la hiérarchisation des incertitudes et des risques, définition et consolidation des actions résultantes et comparaison du risque résiduel au risque acceptable et gestion du risque résiduel par la mise en œuvre des actions appropriées (SFPC, 2006).

### **Conclusion**

La prévention des effets indésirables médicamenteux nécessite de connaître le médicament et les réactions potentielles qu'il peut entraîner. Le système de pharmacovigilance a prouvé son efficacité dans la promotion de l'usage rationnel des médicaments par l'évaluation de la balance bénéfices/risques d'un médicament. Le fonctionnement de ce système se base essentiellement sur la notification spontanée des événements indésirables des médicaments et produits de santé principalement par le patient et personnel de santé.

### **References:**

1. ANSM. (2005). Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. [En ligne]. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr).
2. Arnaiz, JA., Carné, X., Riba, N., *et al.* (2001). The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol*; 57:89–91.
3. Aronson, JK., Hauben, M. (2006). Anecdotes that provide definitive evidence. *BMJ*; 333:1267–1269.
4. Bacrot, M. (2016). Les plans de gestion des risques. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques, Toulouse, France.
5. BAH, M. (2006). Effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne de l'hôpital du point-G. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine. Université de Bamako, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Bamako, Mali.
6. Bannwarth, B. (2010). Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Revue du rhumatisme monographies* ; 77 : 173–175.
7. Batz, A. (2015). De vos déclarations de pharmacovigilance à une décision européenne. Formation continue. Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté de sciences pharmaceutiques, Toulouse, France.

8. Bégau, B. (2000). Criteria of imputability in accidents of drug-induced origin. *Rev Prat*;50(16):1803-1806.
9. Bégau, B., Chaslerie, A., Harambu, F. (1994). Organization and results of drug vigilance in France. *Rev Epidemiol Santé Publique*; 42: 416-23.
10. Bégau, B., Chaslerie, A., Haramburu, F., winterstein, AG., Saner, BC., Hepler, CD *et al.* (2002). Preventable drug related hospital admissions. *Ann Pharmacother*;36 :1238-48.
11. Bégau, B., Evreux, JC., Jouglard, J., *et al.* (1985). Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*; 40:111-4.
12. Bégau, B., Martin, K., Fourrier, A., Haramburu, F. (2002). Does age increase the risk of adverse drug reactions?. *Br J Clin Pharmacol*; 54(5):550-552.
13. Calderon-Larranaga, A., Poblador-Plou, B., Gonzalez-Rubio, F., Gimeno-Feliu, L.A., *et al.* (2012). Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well?. *Br J Gen Pract*; 62 (605):821-826.
14. Duerden M., Avery T., Payne R. (2013). Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. London: The King's Fund.
15. Duval, M. (2017). Intérêt et importance de la pharmacovigilance dans le suivi et l'amélioration des données sur les interactions médicamenteuses : caractérisation de plus de 700 cas de diagnostics iatrogènes médicamenteux analyses par le centre régional de pharmacovigilance Marseille-Provence-Corse. Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie. Université d'Aix-Marseille, Faculté de pharmacie, Marseille, France.
16. Edwards, R., Aronson, JK. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* ; 356: 1255-1259.
17. Eiden, C., Peyrière, H. (2009). Comparaison de deux méthodes d'imputabilité des effets indésirables du voriconazole notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance : Bégau versus Naranjo. *Le Pharmacien hospitalier*;44:186-189
18. Ferner, RE., Aronson, JK. (1999). Errors in prescribing, preparing, and giving medicines-definition, classification, and prevention. In: Aronson JK, ed. Side effects of drugs, annual 22. A worldwide yearly survey of new data and trends. Amsterdam: Elsevier ; xxiii-xxxvi.
19. Field, T.S., Gurwitz, J.H., Harrold, L.R., Rothschild, J., Debellis, K.R., Seger, A.C., Auger, J.C., *et al.* (2004). Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr.Soc*; 52 (8):1349- 1354.

20. Field, T.S., Gurwitz, JH., Avorn, J., McCormick, D., Jain, S., Eckler, M., Benser, M., et Bates, D.W. (2001). Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med*; 161(13):1629-1634.
21. Frazier, S.C. (2005). Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol.Nurs*; 31 (9):4-11.
22. Gering-Souillet, A. (2006). Détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie: Etude de faisabilité au chu de Grenoble. Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités. Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie de Grenoble, Grenoble, France.
23. Haramburu, F., Miremont-Salamé, G., Macquin, K. (2002). Effets indésirables des médicaments : définition et imputabilité. *Rev Rhum Ed Fr*;69:346–348.
24. International society of drug bulletins. (2009). Pharmacovigilance en Europe : Les propositions de la Commission européenne mettent la population en danger. *Medicines in Europe forum*. Bruxelles.
25. Jonville-Béra, A-P., Mallaret, M., Sgro, C. (2016). Le congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique célèbre à Nancy, le 20 avril 2016, les 40 ans des Centres Régionaux français de Pharmacovigilance!. *Thérapie*;71(4):351-4.
26. Laurence, D., Carpenter, J. (1998). A dictionary of pharmacology and allied topics, 2nd edn. Amsterdam: Elsevier; 8–9.
27. Li Wan Po, A., Kendall, MJ. (2001). Causality assessment of adverse effects. When is rechallenge ethically acceptable?. *Drug Saf*; 24:793–799.
28. Lim, HK., Shin, HT., Sohn, HS., Jun, HJ., et al. (2007). Comparison of WHO-ART Versus MedDRA, Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification. *Kor. J. Clin. Pharm*; 17 (1): 46-52.
29. Loichot, C., Grima, M. (2004). Mécanismes d'action des médicaments. Module de pharmacologie générale DCEM1. Faculté de Médecine de Strasbourg, Strasbourg, France.
30. Michel, P., Quenon, JL., Djihoud, A., et al. (2005). Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *DREES. Etudes et résultats*; (398): 1-15
31. Michel, P., Quenon, JL., Sarasqueta, AM., et al. (2003). L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. *DREES. Études et Résultats*; 219: 1-8.



32. Miller, RR. (1973). Drug surveillance utilizing epidemiological methods. *American Journal of Hospital Pharmacology*; 30: 584-592.
33. Miremont-Salamé, G., Théophile, H., Haramburu, F., Bégaud, B. (2016). Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapie* ; 71, 171-178.
34. Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Oliviera P, Durrieu G, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H. (2006). La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes. *Revue du Rhumatisme*.73 ; 1021–1024.
35. Naranjo, CA., Busto, U., Sellers, EM., *et al.* (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*;30:240–245.
36. Neutel, C.I., Perry, S., *et Maxwell*, C. (2002). Medication use and risk of falls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*;11 (2):97-104.
37. Nutt, D., King, LA., Saulsbury, W., Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*; 369: 1047–53.
38. OMS. (2012). Améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients.
39. OMS. (2012). Médicaments faux/faussetment étiquetés/falsifiés/contrefaits. Aide-mémoire ; 275.
40. Pirmohamed, M., Kitteringham, NR., Park, BK. (1994). The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Safety*;11:114-144.
41. Rieu, C. (2017). Incidence des hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux dans les services de médecine du centre hospitalier de Mont-de-Marsan. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques, Toulouse, France.
42. Roulet, L., Ballereau, F., Lapeyre-Mestre, M., Joris-Frasseren, M., et Asseray, N. (2015). Iatrogénie médicamenteuse : contribution à l'uniformisation de la terminologie en langue française pour la pratique de soins et la recherche clinique. *Thérapie*. Mai-Juin; 70 (3): 283–292.
43. Société française de l'erreur médicamenteuse. (2006). Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1<sup>ère</sup> édition. ESE.
44. Stephens, MDB. (1998). Definitions and classifications of adverse reaction terms. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, eds. *The detection of new adverse reactions*, 4th edn. London: Macmillan Reference; 32–44.

45. WHO, collaborating centre for International Drug Monitoring (UMC). (2000). Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance centre .EQUUS, London.
46. WHO. (1972). International drug monitoring: the role of national centres. Rep Ser WHO; 498.
47. WHO. (2004). A glossary of terms for community health care and services for older persons". In Aging and Health Technical Report.
48. Winterstein, AG., Saner, BC., Hepler, CD et al. (2002). Preventable drug related hospital admissions. Ann Pharmacother;36 :1238-48