

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS

Pour bien comprendre les subtilités de la problématique liée aux effets indésirables des médicaments, l'idéal serait d'avoir une connaissance approfondie des mécanismes d'action des nombreux produits disponibles en pharmacie. Et cela nécessiterait aussi d'avoir une formation scientifique poussée en biologie, biochimie et en pharmacologie, ce qui n'est évidemment pas le cas

de la toute grande majorité des individus. C'est la raison pour laquelle j'ai choisi, pour expliquer la notion d'effet indésirable, de raconter quelques petites histoires qui arrivent fréquemment à de nombreux patients auxquels sont prescrits des médicaments très usuels.

PREMIÈRE HISTOIRE: UN MÉDICAMENT ANTIHYPERTENSEUR

Un patient hypertendu se voit prescrire par son médecin un médicament hypotenseur bien connu: le Captopril. Dès les premières prises de ce produit, il présente des palpitations accompagnées de vertiges très gênants, et retourne d'urgence chez son médecin auquel il dit que ce médicament lui provoque des effets secondaires inacceptables. Après avoir mesuré la pression sanguine, le médecin constate que celle-ci est de 12/8 alors qu'elle était de 19/11 quelques jours auparavant et il peut expliquer à son patient qu'il a très bien répondu au traitement, mais que sa pression sanguine a chuté un peu trop vite et un peu trop fort: *“ce n'est donc en rien - peut-il préciser- un effet secondaire, mais tout simplement l'effet PRIMAIRE de la molécule.”*

Dans ce cas précis, il a suffi de réduire légèrement la dose de Captopril pour voir la pression sanguine atteindre des valeurs souhaitables et voir disparaître les soit-disant effets secondaires.

Cette petite histoire explique fort bien pourquoi les pharmacologues (c'est-à-dire les spécialistes en matière d'effets des médicaments chez l'animal et chez l'homme) n'aiment pas l'expression “effet secondaire” mais préfèrent parler “d'effet indésirable”. En fait, quand on utilise l'expression “effet secondaire”, cela signifie qu'on connaît de manière précise le mode d'action bien défini du médicament dans la genèse de cet effet, ce qui n'est évidemment pas le cas. Il s'agit bien sûr de subtilités, mais ces notions vont devenir de plus en plus claires au fur et à mesure que nous avancerons dans le texte.

Revenons-en à notre patient. Il se passe quelques semaines au cours desquelles tout semble aller pour le mieux, jusqu'au jour où notre homme revient chez son médecin pour se plaindre d'une petite toux sèche, tenace, aussi bien diurne que nocturne et qui lui fait craindre le début d'une affection sérieuse des voies respiratoires. Après une auscultation attentive, le médecin le rassure quant au fonctionnement de ses poumons, mais il lui apprend que ce genre de petite toux sèche n'est pas rare chez des hypertendus traités par le Captopril. Ce médicament, explique-t-il alors au patient, agit en inhibant une enzyme qui, dans le sang, contribue à la production d'une substance hautement hypertensive.



L'inhibition de cette enzyme par le Captopril va donc diminuer la production de cette substance, et par conséquent diminuer aussi l'hypertension qui en résulte. Mais, ce médicament inhibe aussi cette même enzyme dans le poumon, et c'est là le problème, parce que dans le poumon, cette enzyme sert à dégrader une substance appelée bradykinine qui, lorsqu'elle s'accumule, provoque une irritation des bronches et aussi la petite toux chronique dont il se plaint.

C'est donc le même effet inhibiteur du Captopril sur la même enzyme qui produit l'effet bénéfique de la molécule, et qui provoque aussi son effet indésirable. Et c'est pour cette raison qu'on n'a pas envie d'utiliser l'expression "effet secondaire". Il s'agit bien là de l'effet primaire de la molécule.

DEUXIÈME HISTOIRE: L'ASPIRINE

Y aurait-il une seule personne au monde à ne pas connaître l'aspirine? Synthétisée par la firme pharmaceutique Bayer au 19^{ème} siècle et utilisée pour faire baisser la fièvre et atténuer des douleurs d'origines variées, l'acide acétylsalicylique (ASA: Acetyl Salicylic Acid) a rendu bien des services pendant de très nombreuses années. Cependant, l'ASA était également réputé pour être responsable d'un effet indésirable assez fréquent: la production de petites hémorragies souvent bénignes, ou d'hémorragies parfois moyennement sévères, ou plus rarement d'hémorragies très sévères et pouvant être fatales.

Après plus de 100 ans d'utilisation de ce produit, des chercheurs de différents pays ont fini par comprendre que l'ASA inhibe dans l'organisme des enzymes intervenant dans la synthèse de substances appelées prostaglandines, et qu'en outre, il bloque tout particulièrement les effets du thromboxane A2 (TXA2), substance localisée dans les plaquettes sanguines et qui exerce 2 effets majeurs: il provoque la contraction des vaisseaux sanguins, et il favorise la formation d'agrégats de plaquettes, c'est-à-dire de caillots, lors d'une blessure d'une paroi artérielle ou veineuse.

Très utiles quand il s'agit de colmater un vaisseau sanguin qui saigne, ces effets du TXA2 peuvent évidemment se révéler beaucoup moins bénéfiques, voire même franchement nocifs chez de nombreux patients prédisposés à faire un infarctus du myocarde, un AVC ou une thrombose veineuse profonde. Avec les années qui passent et la publication de nombreux travaux relatifs aux causes possibles des affections cardio-vasculaires, le corps médical finit par estimer que chez de nombreux patients, le risque d'hémorragie sous ASA est sans doute beaucoup moins important que le risque d'infarctus, d'AVC ou de thrombose veineuse profonde en l'absence d'ASA. En d'autres mots, on réalise que l'effet inhibiteur du TXA2 par l'ASA, effet théoriquement indésirable puisqu'il est responsable d'hémorragies, devient un effet souhaitable pour une vaste catégorie de patients.

Cela nous apprend que la notion d'effet indésirable d'une molécule, lié à son mécanisme d'action, est une notion toute relative: elle peut varier en fonction des progrès de la médecine, de l'évolution de la science et en fonction des caractéristiques des patients et des pathologies considérées.

TROISIÈME HISTOIRE: LES BENZODIAZÉPINES

Une personne anxieuse et insomniaque se voit prescrire une benzodiazépine et, très rapidement, ce traitement produit une amélioration appréciable de son état: les nuits deviennent nettement meilleures et ses accès d'angoisse incontrôlée diminuent de manière très significative.

Cependant, la personne signale un effet indésirable plutôt gênant: ce médicament lui cause une somnolence qui peut durer toute la journée qui suit une seule prise de produit la veille au soir, au point que la conduite d'une voiture en devient problématique, surtout lorsqu'il est nécessaire de parcourir une longue distance.

Ce que signale cette patiente à propos de sa somnolence prolongée qui lui procure une sorte de fatigue au volant de sa voiture est un phénomène bien connu et bien documenté chez des personnes traitées par des molécules de cette famille. Il faut savoir que certaines benzodiazépines ne s'éliminent que très lentement de l'organisme si bien qu'on peut retrouver le produit dans le sang jusqu'à plus d'une semaine après une prise unique. En outre, la personne dont nous parlons ici était âgée de 65 ans. A cet âge, qui n'est pourtant pas canonique, certaines personnes présentent déjà une diminution de la fonction rénale, ce qui signifie que, chez elles, le médicament sera encore moins rapidement éliminé et ses effets pourront se prolonger encore davantage. On est dans une situation qui équivaut à une "overdose": le produit s'accumule dans le sang et provoque une petite intoxication chronique.

Il s'agit donc bien d'un effet "primaire" de la molécule, et il suffira sans doute de choisir une autre molécule (une molécule plus rapidement éliminée) pour voir disparaître cette somnolence diurne indésirable. Dans cette histoire de somnolence indésirable, ce n'est de nouveau pas d'un effet pharmacologique secondaire de la molécule qu'il s'agit mais tout simplement de son effet primaire bien connu et bien prévisible.

Il existe des tableaux qui mentionnent les $1/2$ vies plasmatiques des benzodiazépines, et on est plutôt étonné de constater que celles-ci peuvent varier de $1,9 \pm 0,6$ h pour le midazolam à 74 ± 24 h pour le flurazépam. Entre ces deux extrêmes, on trouve de nombreuses molécules présentant des $1/2$ vies plasmatiques raisonnables.



QUATRIÈME HISTOIRE: LES ANTIHISTAMINIQUES

Les patients qui souffrent de rhume des foins savent par expérience que les antihistaminiques leur procurent un soulagement appréciable, tout particulièrement en ce qui concerne l'écoulement nasal et les éternuements. A la saison des pollens (tout spécialement les pollens des graminées et de quelques arbres), les pollens respirés par les personnes allergiques se déposent sur les conjonctives et sur les muqueuses des voies respiratoires ce qui déclenche localement une production massive d'histamine par des cellules appelées mastocytes.

Cette histamine va aller se fixer sur des tissus de prédilection qui sont les fins vaisseaux sanguins appelés capillaires et qui sont abondamment distribués dans ces muqueuses, et sur ces vaisseaux capillaires, l'histamine va se localiser uniquement sur des structures microscopiques pour lesquelles elle a une affinité toute particulière.

Ces structures de haute affinité pour l'histamine portent le nom de récepteurs histaminiques. Lorsque l'histamine se lie à ces récepteurs de haute affinité, elle produit une importante dilatation des capillaires accompagnée d'une perméabilité accrue de ces fins vaisseaux (avec fuite de liquide plasmatique), ce qui explique le gonflement de la muqueuse nasale, l'obstruction nasale et l'écoulement nasal.

Le médicament antihistaminique est une molécule qui, elle aussi, présente une forte affinité pour les récepteurs de l'histamine. Cette molécule va donc elle aussi occuper ces récepteurs sur les vaisseaux capillaires, de telle sorte que l'histamine produite par les mastocytes trouvera ces récepteurs occupés et ne pourra plus exercer ses effets habituels. Tel est le mécanisme d'action d'un antihistaminique, et de tout médicament appelé " antagoniste ".

Les premiers antihistaminiques disponibles dans les pharmacies sont apparus vers le milieu du siècle dernier. A l'époque, ces produits pouvaient avoir des effets indésirables variés. Un de ces effets était la sécheresse de bouche qui pouvait parfois s'accompagner de troubles visuels (parfois même de glaucome chez des personnes prédisposées) et de troubles de la miction. En réalité, ces effets indésirables étaient liés au fait que ces molécules anciennes avaient certaines affinités pour d'autres sites que ceux de l'histamine : par exemple, elles avaient des affinités pour les sites récepteurs de l'acétylcholine, ou même de la sérotonine....En un mot, elles avaient des affinités tissulaires multiples, et donc des effets indésirables multiples qu'on peut alors qualifier " d'effets secondaires ".

Cette histoire des antihistaminiques anciens et actuels est très intéressante pour trois raisons :

- **la première**, c'est qu'elle nous donne l'occasion d'expliquer de manière simple le mode d'action des médicaments appelés antagonistes (les questions d'affinité pour des récepteurs) ;
- **la seconde**, c'est qu'elle nous permet de bien comprendre la différence entre effet primaire et effet secondaire d'une molécule ;
- **et la troisième** montre comment les laboratoires pharmaceutiques ont amélioré leurs molécules en synthétisant des nouveaux produits débarrassés de leurs effets pharmacologiques secondaires sources d'effets indésirables. Les antihistaminiques d'aujourd'hui se fixent exclusivement sur les sites de fixation de l'histamine. On dit qu'ils ont une grande sélectivité pour les récepteurs histaminiques.

CINQUIÈME HISTOIRE: UN ANTICORPS MONOCLONAL

Une patiente asthmatique de 34 ans et qui souffre d'un asthme plutôt sévère est traitée en milieu hospitalier universitaire par un produit récent appelé XOLAIR (Omalizumab). Ce médicament fait partie de cette nouvelle famille de molécules appelées anticorps monoclonaux.

Il s'agit de produits qui antagonisent des cibles biologiques bien identifiées. Ainsi, les chercheurs ont identifié depuis de très nombreuses années, dans le sang des asthmatiques, une immunoglobuline particulière en grande quantité (que l'on nomme IGE, c'est à dire Immuno Globuline E). On a pensé que cette substance joue un rôle majeur dans la genèse de l'asthme, et donc on a produit, en laboratoire, un anticorps dirigé contre cette IGE, afin de neutraliser ses effets néfastes. Cet anticorps dit monoclonal est devenu un médicament auquel on a donc donné le nom de Xolair.

Après plusieurs mois de traitement, l'asthme de cette patiente s'améliore considérablement, et on peut alors croire que cet anticorps anti IGE est, pour elle, une sorte de " médicament miracle ". Le traitement se prolonge tout un temps jusqu'au jour où la patiente ressent des picotements dans les bras et les jambes, puis des douleurs dans différentes articulations : les poignets, les hanches et les genoux. Il apparaît un gonflement des articulations avec des signes d'épanchement : bref tous les symptômes d'une affection inflammatoire.

Cela ressemble très fort à un syndrome rare mais connu des spécialistes en immunologie sous le nom de syndrome de Churg Strauss. Après un long moment de réflexion et d'hésitation, on finit par conseiller à la patiente d'arrêter ce nouveau traitement et tout rentre progressivement dans l'ordre.

Cette histoire est très instructive car elle fait allusion à un effet indésirable dont pratiquement personne n'a jamais entendu parler. C'est tellement vrai que les médecins qui entendent la malade raconter ses symptômes ont de la peine à la croire sur parole. Comme le raconte cette patiente : "ils refusaient de me croire et d'accepter que tous ces maux que je décrivais pouvaient être liés à la prise du Xolair. C'était comme si – ajoutait-elle frustrée et fâchée - ils avaient été tellement fiers du résultat obtenu sur mon asthme avec leur nouveau produit qu'ils ne pouvaient plus se résoudre à devoir arrêter ce nouveau traitement.

SIXIÈME HISTOIRE: UNE AFFAIRE D'INTERACTION

Une personne âgée de 68 ans consulte son médecin pour troubles dépressifs, et le médecin estime que l'état dépressif de la patiente est sévère et requiert un traitement prolongé au moyen de l'antidépresseur bien connu appelé Paroxétine (20 mg par jour). Il insiste sur l'importance de la prise régulière du médicament et sur le fait que l'effet bénéfique peut se faire attendre quelques jours.

Quelques jours plus tard, la patiente revient à sa consultation pour lui dire : " que ce traitement ne lui convient pas du tout, lui donne des maux de tête, des nausées, de la somnolence, des tremblements, des transpirations anormales ...", et le médecin peut constater que la personne se trouve dans un état d'agitation absolument anormal.

Après un interrogatoire plus minutieux, il apprend que sa patiente a repris depuis deux ou trois semaines, un traitement à base de propafénone qu'elle avait reçu quelques mois auparavant pour traiter une fibrillation auriculaire. Et voilà que tous les symptômes désagréables présentés par cette dame deviennent alors subitement lumineux.

L'explication est la suivante: quand on prend 20 mg de paroxétine, ce produit passe par l'estomac, puis arrive dans l'intestin d'où il passe dans le sang, et du sang passe par le foie où il subit une transformation sous l'influence d'une enzyme. Cette transformation (qu'on appelle métabolisme ou biotransformation) conduit à la formation de sous-produits qui seront éliminés par les reins, ce qui a pour résultat intéressant que la paroxétine ne peut jamais s'accumuler dans le sang. Mais c'est ici que tout se complique lorsque la personne signale qu'elle prend un second médicament, la propafénone, pour la bonne raison que ce second médicament a pour effet d'inhiber l'enzyme hépatique qui transforme la paroxétine en sous produits. Et donc, quand une personne prend simultanément de la paroxétine et de la propafénone, la paroxétine n'est plus métabolisée, et elle s'accumule dans le sang et la patiente se trouve dans l'état d'une personne qui a pris une overdose.

La situation est encore plus complexe que cela : il se fait que la propafénone elle-même est aussi métabolisée dans le foie par la même enzyme, et que la paroxétine a aussi pour effet d'inhiber l'enzyme en question, si bien que la propafénone a aussi tendance à s'accumuler dans le sang et à produire tous les effets d'une overdose. On est devant une double intoxication par ces deux médicaments incompatibles, ce qui explique évidemment la liste des effets indésirables rapportés par cette malheureuse personne.

Beaucoup de médicaments subissent une biotransformation dans le foie sous l'influence d'une série d'enzymes. Et beaucoup de médicaments sont également des inhibiteurs d'enzymes hépatiques. Quand on prend plusieurs médicaments par jour, il est indispensable de s'assurer que ces produits sont compatibles. Ceci est surtout important pour les personnes âgées dont les reins fonctionnent au ralenti, et qui par conséquent sont plus exposées à connaître des accumulations de médicaments dans le sang.

RÉFLEXIONS ET CONCLUSIONS

J'ai rapporté ci-dessus quelques histoires d'effets indésirables de quelques médicaments. J'aurais pu en raconter bien davantage: le sujet est inépuisable. Et si le sujet est tellement inépuisable, c'est qu'il existe pour cela une série de raisons:

- les médicaments sont des produits " standard " pour des patients qui, eux, ne le sont pas;
- il est très souvent impossible pour le médecin de connaître à l'avance les spécificités de ses patients et de prévoir leur réactivité;
- il y a, pour les médecins, une réelle difficulté à connaître dans le détail toutes les subtilités et les évolutions du monde pharmacologique et pharmacodynamique;
- certaines molécules manquent de spécificité (agissent sur différentes cibles);

