

Effets secondaires des médicaments : des conséquences indésirables aux effets recherchés

Side effects of drugs : from unwanted to desirable effects

E. Cogan

Service de Médecine Interne, Hôpital Erasme

RESUME

Les effets indésirables d'un médicament dépendent pour une part importante des caractéristiques cliniques du patient, la co-morbidité étant susceptible d'influencer l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination du médicament.

Le but de cette revue est de rationaliser les options thérapeutiques de patients atteints d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie, en se basant sur les effets secondaires des médicaments qui constitueront, selon le profil du patient, soit des contre-indications soit des indications préférentielles de prescription. De façon à optimiser la prise en charge, les effets collatéraux moins connus de ces médicaments seront soulignés.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 341-6

ABSTRACT

The origins of unwanted side effects of drugs may be related to the clinical features of the patient. Indeed, co-morbidity may influence drug absorption, metabolization, distribution or excretion.

In this paper, we will discuss the choice of a specific treatment for high blood pressure and hypercholesterolemia, taking into account the side effects of drugs and the specific clinical profile of the patient. We will focus on less known side effects in order to optimize individual patient care.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 341-6

Keys words : iatrogenic, drugs, side effects

INTRODUCTION

Dans une enquête de l'APNET^{*} réalisée, il y a quelques années, sur l'iatrogénie en milieu hospitalier, 6 % des patients hospitalisés présentaient un effet indésirable iatrogène, près de la moitié des incidents étant attribuables aux médicaments¹. Dans 30 % des cas, la cause est imputable au médecin : mauvaise indication, non-respect d'une contre-indication, traitement trop prolongé, surveillance insuffisante et surtout posologie excessive en particulier chez les patients âgés polymédiqués.

Au cours de ces dernières années, l'accent a été de plus en plus porté sur les interactions médicamenteuses susceptibles de potentialiser ou de réduire l'effet primaire d'un médicament. Ces interactions peuvent le cas échéant constituer l'élément causal d'un effet secondaire grave.

Des bases de données permettant d'évaluer rapidement le risque d'interactions médicamenteuses ont été développées au cours de ces dix dernières années. Leur consultation en ligne sur des sites internet, sur des ordinateurs portables ou sur des agendas de poche (PDA) devrait permettre actuellement d'éviter des prescriptions inadéquates.

Indépendamment des interactions médicamenteuses, le risque d'effet indésirable d'un médicament dépend des caractéristiques cliniques du patient, la co-morbidité étant susceptible d'influencer l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination du médicament.

A côté d'effets secondaires indésirables, certains médicaments présentent des effets collatéraux positifs

* APNET : « Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique » ; association française : www.apnet.com.

qui peuvent être exploités et intervenir dans le choix d'une substance médicamenteuse en fonction du profil clinique du patient.

Le but de cette revue est de rationaliser les options thérapeutiques de patients atteints d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie, en se basant sur les effets secondaires des médicaments qui constitueront, selon le profil du patient, soit des contre-indications soit des indications préférentielles de prescription.

Nous nous proposons de discuter les effets secondaires des médicaments couramment utilisés comme traitement de l'hypertension artérielle et des troubles lipidiques en fonction du profil clinique particulier du patient. Une attention toute particulière sera apportée aux effets secondaires moins connus, en particulier ceux qui apportent un bénéfice complémentaire en fonction des pathologies associées.

ANTIHYPERTENSEURS

L'antihypertenseur idéal devrait répondre à de nombreuses caractéristiques, en particulier : une grande efficacité en monothérapie permettant de rencontrer les objectifs recommandés par les consensus internationaux, un début d'action rapide, une efficacité durant 24 heures, une prise unique de façon à favoriser une observance maximale, une efficacité proportionnelle à la dose, une tolérabilité optimale. L'agent idéal n'existe pas encore et est par ailleurs susceptible de varier d'un patient à l'autre. Les recommandations actuelles tiennent compte de ces éléments et suggèrent d'adapter le traitement à chaque patient en fonction de l'âge, de la race, des conditions socio-économiques et surtout des autres affections médicales dont il est atteint².

• Diurétiques

Bien qu'il n'y ait pas de consensus quant au meilleur traitement médicamenteux initial, l'étude ALLHAT suggère fortement l'utilisation d'un diurétique thiazidique comme traitement de première ligne chez la plupart des patients³. Tant pour les patients jeunes que plus âgés, une faible dose de diurétique thiazidique offre une meilleure cardioprotection qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un bloqueur calcique (CB) chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires³.

Effets secondaires néfastes des diurétiques

Hypokaliémie

L'hypokaliémie induite par les faibles doses d'un diurétique thiazidique n'est généralement ni importante ni symptomatique. Elle est rarement inférieure à 3 meq/l. En cas d'hypokaliémie plus prononcée, il faut songer à un hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn) qui n'aurait pas été diagnostiqué préalablement, ou à une sténose de l'artère rénale.

Hyponatrémie

La prise d'un diurétique thiazidique constitue une cause majeure d'hyponatrémie symptomatique⁴. Les femmes hypertendues âgées constituent clairement un groupe à risque⁵. De façon à prévenir la survenue de cette complication qui peut être fatale, nous préconisons de respecter les recommandations suivantes :

- Éviter la prescription concomitante d'autres médicaments inducteurs d'hyponatrémie. Dans ce contexte, il convient d'attirer l'attention sur les antidépresseurs de type SSRI, la classe médicamenteuse la plus prescrite capable d'induire une hyponatrémie⁶ ;
- Évaluation de la quantité de liquides absorbés quotidiennement : prohibition de la prescription d'un thiazidique en cas de polydypsie préalable, particulièrement chez des patientes caractérisées par un volume extracellulaire réduit (les patientes de faible poids constituant un groupe à risque)⁷.

Œdème pulmonaire non cardiogénique

Il s'agit d'une complication rare mais grave de l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Cette complication qui concerne des femmes dans plus de 90 % des cas survient 10 à 150 minutes après l'ingestion d'un thiazide, éventuellement après la première prise⁸.

Effets collatéraux favorables des diurétiques

Ostéoporose

Les thiazides ralentissent la perte osseuse corticale chez les femmes postménopausiques par une double action, osseuse et tubulaire rénale. L'effet, quantitativement faible, implique que les thiazides pourraient jouer un rôle dans la prévention de la perte osseuse chez les femmes postménopausiques sans être reconnus comme monothérapie appropriée de l'ostéoporose établie⁹.

Hypercalciurie et lithiase rénale

Par la réduction de l'excrétion rénale de calcium, l'administration de thiazide peut être bénéfique chez des patients hypercalciuriques présentant une lithiase calcique récidivante.

• β -bloquants

Les résultats de l'étude ASCOT suggèrent que les β -bloquants ne devraient pas être utilisés en première ligne dans le traitement de l'hypertension artérielle en absence d'autres indications¹⁰. Un éditorial du *Lancet* consacré au sujet pose la question de la fin de l'indication des β -bloquants en tant qu'agent de première ligne dans l'hypertension artérielle non compliquée¹¹.

Néanmoins, un β -bloquant sans activité sympathicomimétique intrinsèque présente un intérêt

particulier chez des patients ayant présenté un infarctus myocardique ainsi que chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque stable ou d'une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique, à condition de débiter le traitement par de très faibles doses. L'utilisation de β -bloquants dans ces conditions est à associer aux recommandations concernant l'usage d'IEC.

Effets secondaires néfastes des β -bloquants

Un survol de la base de données PUBMED concernant les effets secondaires des bêta-bloquants par l'intermédiaire des MESH en recherchant « *side effects* » ramène 2.945 articles. Le but de cette revue n'est pas de les détailler, la plupart étant connus (en particulier le risque couru par des patients atteints de bronchopneumopathie obstructive) mais d'insister sur certains d'entre eux dont la connaissance est peut-être moins répandue.

Psoriasis

Les bêta-bloquants peuvent exacerber ou induire un psoriasis. Les mécanismes sous-jacents ont récemment été revus¹². L'administration de bêta-bloquants devrait être soigneusement pesée en cas d'histoire familiale ou personnelle de psoriasis et très certainement être réfutée en l'absence d'indication particulière formelle.

Effets collatéraux favorables des β -bloquants

Tremblements

Les β -bloquants ont des effets favorables dans différentes situations cliniques caractérisées par un tremblement, certaines de ces situations étant par ailleurs associées à de l'hypertension artérielle *de novo* ou une aggravation d'une hypertension artérielle préexistante. C'est le cas de l'hyperthyroïdie et de l'administration de hautes doses de glucocorticoïdes. On privilégiera dans ces conditions un β -bloquant non sélectif. L'administration d'un β -bloquant pourra également être proposée en cas de tremblement essentiel associé à une hypertension artérielle.

Migraine

La prévention par les β -bloquants des crises migraineuses constitue une indication intéressante chez les migraineux hypertendus.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)**

Les IEC sont considérés comme les agents de première ligne chez les patients hypertendus présentant une insuffisance cardiaque ou une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique. Les patients coronariens diabétiques et les insuffisants rénaux protéinuriques sont également des candidats à ce traitement.

Effets secondaires néfastes des IEC

Les risques d'hyperkaliémie et d'aggravation significative de la fonction rénale en cas d'artériopathie rénale avancée sont bien connus. La toux est certainement la cause la plus répandue d'arrêt du traitement. D'autres effets secondaires sérieux méritent d'être revus :

Angio-œdème

Les IEC représentent la cause la plus fréquente d'œdème oro-pharyngé et sont responsables de l'accroissement des hospitalisations pour angio-œdème¹³.

Le tableau clinique est aussi varié que celui rencontré dans les œdèmes angioneurotiques associés aux déficiences en inhibiteur de la C1 estérase. Les patients allergiques et insuffisants rénaux dialysés constituent des populations à risques plus élevés. Le risque est trois fois plus élevé dans les populations noires¹⁴.

- **Inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine 2 (A2I) ou sartans**

Il est hautement probable que les indications et l'efficacité des A2I ne sont pas différentes de celles des IEC. Les A2I sont particulièrement indiqués chez les patients intolérant aux IEC, particulièrement ceux présentant une toux induite par les IEC. Il existe cependant une condition où les A2I ont démontré un bénéfice spécifique (compte tenu de l'absence d'étude identique avec un IEC) : l'hypertension artérielle sévère avec des signes ECG d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Effets secondaires favorables des A2I

Diabète

Le losartan (Cozaar®, Loortan®) apparaît prévenir l'apparition de diabète de type 2¹⁵. Ceci pourrait justifier son utilisation en cas de diabète familial ou chez des patients à risque de développer un diabète (obésité, intolérance glucidique, etc.). Par son effet sur l'activité PPAR *gamma*, le telmisartan augmente la sensibilité à l'insuline et diminue la glycémie chez des patients atteints de syndrome polymétabolique¹⁶.

Goutte

Le losartan augmente l'excrétion d'acide urique et diminue l'uricémie¹⁷ chez des patients goutteux. Cet effet est amplifié par l'administration concomitante de fénofibrate¹⁷. L'association losartan-fénofibrate est reprise dans les recommandations internationales pour le traitement de la goutte chez des patients hypertendus¹⁸.

- **Antagonistes calciques**

Il n'y a pas d'indication absolue quant à l'utilisation des antagonistes calciques comme traitement initial de l'hypertension artérielle. Certains (tel le diltiazem, Tildiem® ou le vérapamil, Isoptine®) peuvent trouver une indication particulière pour contrôler la fréquence cardiaque en cas de fibrillation auriculaire et constituent une indication de choix en cas de bronchopathie obstructive où les β -bloquants sont contre-indiqués¹⁹.

L'association d'un phénomène de Raynaud constitue une indication particulière des antagonistes calciques de la classe des dihydropyridines²⁰.

Effets secondaires néfastes des antagonistes calciques

Reflux gastro-œsophagien

Les antagonistes calciques favorisent le reflux gastro-œsophagien. Il est donc malvenu de les prescrire en cas d'hernie hiatale ou d'œsophage de Barrett²¹.

Maladie périodontale

L'administration d'antagonistes calciques favorise l'hypertrophie gingivale et la profondeur des poches de périodontite²². Leur indication mérite donc d'être discutée chez un patient hypertendu présentant une valvulopathie et une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

HYPOLIPEMIANTS

Nous nous proposons de nous concentrer sur les 2 classes principalement concernées par le traitement de l'hypercholestérolémie : les fibrates et les statines.

Les effets secondaires moins connus de ces médicaments seront revus de même que certains effets collatéraux positifs. Les situations de co-morbidité seront envisagées comme fil conducteur.

- **Fibrates**

Effets secondaires néfastes des fibrates

Insuffisance rénale

Les fibrates sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale généralement modérée ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Cet effet est généralement réversible mais peut, dans certains cas, provoquer une dégradation définitive de la fonction rénale. L'ensemble des fibrates est concerné à l'exception du gemfibrozil²³. Il est recommandé de suivre les valeurs de créatinine plasmatique lors de l'administration d'un fibrate. En cas d'insuffisance rénale, le gemfibrozil devrait être préféré aux autres fibrates²³.

Effets secondaires favorables des fibrates

Goutte

Le fénofibrate a un effet uricosurique faible mais qui peut, le cas échéant, contribuer à la normalisation de l'uricémie particulièrement en cas d'association au losartan¹⁷.

- **Statines**

Effets secondaires néfastes des statines

Une myosite symptomatique caractérisée par une faiblesse et des douleurs musculaires constitue un effet secondaire bien connu des cliniciens. Le tableau clinique peut conduire dans certains cas à une rhabdomyolyse parfois mortelle. L'attention portée aux premiers symptômes, le respect de la dose prescrite et le souci d'éviter des associations médicamenteuses malencontreuses permettront souvent de prévenir des myosites sévères. De plus, un suivi attentif du taux sérique des CPK permettra également d'évoquer ou de confirmer le diagnostic de myosite induite par l'administration d'une statine²⁴.

Il nous paraît important d'évoquer certaines formes inhabituelles de myopathie induite par l'administration d'une statine.

Myosite avec CPK normales

Certains patients peuvent développer de la faiblesse, des douleurs ou des crampes musculaires associées à des anomalies histologiques à la biopsie musculaire sans élévation des CPK sériques²⁵.

Myasthénie et statines

L'administration de statine peut aggraver une myasthénie préexistante²⁶ voire induire une myasthénie *de novo*²⁷.

Cette notion doit rendre le clinicien attentif à toute faiblesse musculaire survenant même en l'absence de douleurs ou d'élévation des CPK chez un patient traité par une statine. Il nous paraît raisonnable de peser soigneusement l'indication d'une statine chez des patients présentant une maladie musculaire préexistante.

Effets secondaires favorables des statines

Albuminurie

L'albuminurie est un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires et les maladies rénales dont les options thérapeutiques sont limitées. Les statines pourraient avoir un effet bénéfique en diminuant l'albuminurie pathologique. Une revue récente de la littérature indique cependant que les études qui soutiennent cette hypothèse ne sont pas d'un niveau de preuve suffisant que pour le démontrer

de façon définitive²⁸.

Métabolisme osseux

Les statines partagent avec les biphosphonates la propriété d'inhiber l'activité ostéoclastique par antagonisme de la voie métabolique du mévalonate. Cet effet pourrait rendre compte d'une protection osseuse par les statines en cas de métastases osseuses²⁹.

Le capital osseux pourrait par ailleurs être protégé par les statines suite à une activation des récepteurs à la vitamine D³⁰.

Cerveau

Des études préliminaires indiquent que l'atorvastatine pourrait avoir un effet bénéfique dans les formes modérées de la maladie d'Alzheimer³¹.

La prise chronique de statines améliore le bien-être psychologique et diminue le risque d'anxiété, de dépression et d'agressivité³².

CONCLUSIONS

Les propriétés pharmacologiques des antihypertenseurs et des hypolipémiants rendent compte d'effets secondaires, certains potentiellement favorables, en fonction des particularités cliniques des patients qui en bénéficient.

Dans l'avenir, les choix thérapeutiques s'appuieront probablement plus sur des critères adaptés à chaque patient que sur des recommandations générales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Queneau P, Boissier C, Chabot JM, Grandmottet P, Rajaona H : An epidemiological survey on iatrogenic disease in hospitals. *Rev Med Interne* 1993 ; 14 : 949
2. Mustone Alexander L : Desirable therapeutic characteristics of an optimal antihypertensive agent. *Drugs* 2006 ; 66 : 1239-52
3. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-97
4. Abramow M, Cogan E : Clinical aspects and pathophysiology of diuretic-induced hyponatremia. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984 ; 13 : 1-28
5. Cogan E, Abramow M : Diuretic-induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *Lancet* 1983 ; 2 : 1249
6. Rosner MH : Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004 ; 327 : 109-11
7. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK : Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM* 2003 ; 96 : 911-7
8. Knowles SR, Wong GA, Rahim SA, Binkley K, Phillips EJ, Shear NH : Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema : an underrecognized yet serious adverse drug reaction. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 1258-65

9. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ *et al* : Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women : a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000 ; 109 : 362-70
10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR *et al* : Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required *versus* atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 895-906
11. Beevers DG : The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension ? *Lancet* 2005 ; 366 : 1510-2
12. O'Brien M, Koo J : The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006 ; 5 : 426-32
13. Lin RY, Cannon AG, Teitel AD : Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 ; 95 : 159-66
14. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE : Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006 ; 332 : 1177-81
15. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K *et al* : Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 1879-86
16. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C *et al* : Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005 ; 4 : 6
17. Ka T, Inokuchi T, Tsutsumi Z, Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T : Effects of a fenofibrate/losartan combination on the plasma concentration and urinary excretion of purine bases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 44 : 22-6
18. Zhang W, Doherty M, Pascual E *et al* : Eular evidence based recommendations for gout - Part I Diagnosis : Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006
19. Weinberger S, Kaplan N : Treatment of hypertension in asthma and COPD. In : UpToDate, Rose B (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2006
20. Kaplan N, Rose B : Choice of therapy in essential hypertension : Recommendations. In : UpToDate, Rose B, ed, UpToDate, Waltham MA, 2006
21. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Buffler PA : Barrett's esophagus and medications that relax the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 937-44
22. Meisel P, Schwahn C, John U, Kroemer HK, Kocher T : Calcium antagonists and deep gingival pockets in the population-based SHIP study. *Br J Clin Pharmacol* 2005 ; 60 : 552-9
23. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D : Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine : is gemfibrozil the only innocuous agent ? *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1993-9
24. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH : Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003 ; 289 : 1681-90
25. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S *et al* : Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 581-5
26. Cartwright MS, Jeffery DR, Nuss GR, Donofrio PD : Statin-associated exacerbation of myasthenia gravis. *Neurology* 2004 ; 63 : 2188

27. Purvin V, Kawasaki A, Smith KH, Kesler A : Statin-associated myasthenia gravis : report of 4 cases and review of the literature. Baltimore, Medicine 2006 ; 85 : 82-5
28. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL : Meta-analysis : the effect of statins on albuminuria. Ann Intern Med 2006 ; 145 : 117-24
29. Dincer M, Bulut N, Harputluoglu H, Altundag K : Statins may decrease skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. Med Hypotheses 2006
30. Grimes DS : Are statins analogues of vitamin D ? Lancet 2006 ; 368 : 83-6
31. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ *et al* : Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease : preliminary results. Arch Neurol 2005 ; 62 : 753-7
32. Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK, Ravid S, Blatt CM : Long-term statin use and psychological well-being. J Am Coll Cardiol 2003 ; 42 : 690-7

Correspondance et tirés à part :

E. COGAN
Hôpital Erasme
Service de Médecine Interne
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 26 juillet 2006 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} août 2006.