

BULLETIN D'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE



N° 35 - MARS - AVRIL 1991

LES MEDICAMENTS ENTRAINANT UN PHENOMENE CHOLESTATIQUE.

DEFINITIONS :

Une cholestase peut se définir, d'un point de vue physiologique, comme étant un blocage de l'écoulement normal de la bile prenant sa source soit directement au niveau hépatique ("cholestase intra-hépatique"), soit sur l'arbre biliaire bas (cholestase "extra-hépatique"). Ce blocage provoque secondairement un reflux des principaux constituants de la bile tels que certains métabolites : bilirubine conjuguée, acides biliaires ou quelques enzymes : phosphatases alcalines, gamma-GT, 5'-nucléotidase notamment. L'augmentation des taux sériques de ces molécules constitue la principale façon d'appréhender simplement ce problème d'un point de vue biochimique. L'élévation de la bilirubine sérique est à l'origine de cette coloration jaune de la peau et des muqueuses que l'on nomme ictère et qui, à côté de signes moins spécifiques (douleurs abdominales, nausées, vomissements par exemple) définit cliniquement, avec le prurit qui peut l'accompagner, ce syndrome. Enfin, signalons qu'il existe également une définition histologique de ce terme, dans les détails de laquelle nous n'entrerons pas.

LES CHOLESTASES MEDICAMENTEUSES

Certains médicaments sont susceptibles d'entraîner un tel phénomène dans le cadre d'une atteinte intra-hépatique. L'hépatite qui en découle ne présente pas de spécificité clinique ou biologique particulière. Notons cependant que, compte tenu de la durée moyenne de la phase centrale de ce type d'atteinte (en théorie de six semaines), elle apparaît comme relativement prolongée. Bien que la plupart du temps de très bon pronostic, elle peut présenter une certaine sévérité. Elle peut notamment, de façon insidieuse, évoluer lentement vers un phénomène chronique soit persistant, soit agressif ; on parle alors d'hépatite chronique active voire, par abus de langage, de "pseudo-cirrhose biliaire".

Il est, d'autre part, relativement fréquent de voir, accompagnant une cholestase, un certain degré de cytolyse, quantifié simplement par l'élévation des aminotransférases sériques (ALAT et ASAT). Lorsque ces deux phénomènes apparaissent comme à peu près d'importance égale, on parlera d'hépatite mixte. Ce n'est que lorsque l'augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines dépasse largement celle de ces aminotransférases, que l'on peut parler d'hépatite cholestatique.

MECANISME TOXICOLOGIQUE DES CHOLESTASES MEDICAMENTEUSES.

Le mécanisme intime d'apparition d'une cholestase médicamenteuse est rarement connu si l'on considère tel ou tel produit. On peut le définir cependant comme étant de type **direct** quand la molécule ou l'un de ses métabolites habituels sont responsables sans intermédiaires de la toxicité (chlorpromazine, estrogènes par exemple). Il peut être également de type **immuno-allergique**, le système immunitaire jouant alors un rôle essentiel dans le développement du phénomène (A.I.N.S. par exemple). Enfin, il peut être conditionné par une spécificité **métabolique** particulière, clé de la susceptibilité individuelle. L'un de ces mécanismes n'exclut pas forcément les autres.

Plusieurs hypothèses ont vu le jour pour expliquer l'apparition d'un tel syndrome. On peut résumer ce problème en considérant que certaines molécules (ou l'un de leur métabolites) présentent un tropisme particulier pour les voies biliaires, conduisant à axer les perturbations qu'elles sont susceptibles d'entraîner au niveau membranaire (canaux ioniques...) et/ou intra-canaliculaire (précipitations ...). En fonction de la zone histologique atteinte, dans le sens d'une "descente" de l'arbre biliaire, nous distinguerons : Les cholestases **hépato-cellulaires** qui sont pour la plupart des hépatites mixtes, les cholestases **hépato-canaliculaires** ou cholangites aiguës, plus spécifiquement cholestatiques (exemple : la chlorpromazine), les cholestases **canaliculaires**, très pures, (17-alkyl stéroïdes), enfin, les cholestases **ductulaires** (bénoxaprofène, F.U.D.R.).

LISTE DES PRINCIPALES SUBSTANCES AYANT ENTRAINE DES PHENOMENES CHOLESTATIQUES

La liste suivante est constituée par l'ensemble des produits qui ont été à l'origine d'un syndrome cholestatique, quel qu'en soit le type, la fréquence ou la gravité. Nous les avons cités par ordre alphabétique intégral à partir de leur D.C.I.. Dans quelques rares cas, nous avons indiqué un groupe de produits ; ils sont alors en italiques. Enfin, Certaines substances pour lesquelles l'atteinte cholestatique est très caractéristique et/ou fréquente ont été inscrites en caractères gras.

Références :

- *Larrey D.* : "Maladies hépatiques dues aux médicaments." Concours Méd., 1989, n°23, 1978-1984.
- *Lorillon P.* : "Les hépatopathies médicamenteuses" Thèse doctorat Pharma., Rennes, 1989.
- *Stricker B.H., Spoelstra A.P.* : "Drug induced hepatic injury." In "Drug induced disorders" : vol. 1 Ed. Dukes MNG Elsevier, Amsterdam, 1985.
- *Zimmerman H.J., Lewis H.J.* : "Drug-induced cholestasis." Med. Toxicol., 1987, 112-160.

P. LORILLON
Interne en Pharmacie

PRINCIPALES SUBSTANCES POUVANT INDUIRE UN SYNDROME CHOLESTATIQUE

Acépromazine (Plégicil*, Noctran*)	Clomipramine (Anafranil*)	Mercaptopurine (Purinéthol*)
Acétazolamide (Diamox*)	Cloxacilline (Orbénine*)	Métahexamide (Isodiane*)
Acide fusidique (Fucidine*)	Cyclizine (Marzine*)	Mèxilétine (Mèxetil*)
Acide nalidixique (Négram*)	Cyproheptadine (Périactine*)	Miansérine (Athymil*)
Ajmaline (-)	Cytarabine (Aracytine*)	Naproxène (Apranax*)
Allopurinol (Zyloric*)	Dantrolène (Dantrium*)	Niclofolan (Bilevon*)
Amidopyrine (Antipyrine)	Désipramine (Pertofran*)	Oxacilline (Bristopen*)
Amineptine (Survector*)	Dextropropoxyphène (Antalvic*)	P.A.S. (-)
Aminogluthétimide (Orimétène*)	Diclofénac (Voltarène*)	Pénicillamine (Trolovol*)
Amitriptyline (Laroxyl*)	Difétarsone (Bémarsal*)	<i>Pénicillines</i> (...)
Amodiaquine (Flavoquine*)	Diflunisal (Dolobis*)	Pentazocine (Fortal*)
<i>Androgènes</i> (...)	Disopyramide (Rythmodan*)	Phénobarbital (Gardéнал...)
Aprindine (Fiboran*)	<i>Diurétiques thiazidiques</i> (...)	Phénylbutazone (...)
Azathioprine (Imurel*)	Erythromycine (...)	Phénytoïne (Di-hydan*)
Bénoxaprofène (-, RM)	Estramustine (Estracyt*)	Pipérazine (-)
Busulfan (Misulban*)	<i>Estro-progestatifs</i> (...)	Pizotifène (Sanmigran*)
Captopril (Lopril*...)	Ethambutol (Myambutol*)	Procaïnamide (-)
Carbamazépine (Tégréтол*)	Floxuridine (F.U.D.R.)	Procarbazine (Natulan*)
Carbimazole (Néo-mercazole*)	Flunitrazépam (Rohypnol*)	Prochlorpérazine (Témentil*)
Carisoprodol (Fléxartal*)	Fluphénazine (Moditen*)	Propylthiouracile (-)
Céfaclor (Alfatil*)	Glafénine (Glifanan*)	Quinidine (Quinidurule*...)
Céfalexine (Kéforal*)	Glibenclamide (Daonil*...)	Ranitidine (Raniplex*...)
Céfalotine (Kéflin*)	Glybuthiazol (-)	Réserpine (-)
Chloramphénicol (Tifomycine*)	Griséofulvine (Griséfuline*)	Sels d'or (Allochrysine* ...)
Chlordiazépoxide (Librium*)	Halopéridol (Haldol*)	Sulfamides anti-bactériens (...)
Chlormézanone (Trancopal*)	Hycanthone (-)	Sulindac (Arthrocline*)
Chlorozotocine (-)	<i>Hydroxy-4-coumarines</i> (Sintrom*...)	Thiabendazole (-)
Chlorpromazine (Largactil*)	Ibuprofène (Brufen*)	Thioridazine (Melleril*)
Chlorpropamide (Diabinèse*)	Idoxuridine (Iduviran*)	Ticlopidine (Ticlid*)
Ciclosporine (Sandimmun*)	Imipramine (Tofranil*)	Tioguanine (-)
Cimétidine (Tagamet*...)	Indométacine (Indocid*)	Tolbutamide (Dolipol*)
Cinnarizine (-)	Isoxicam (Vectren*, RM)	Trazodone (Pragmarel*)
Cisplatine (Cisplatyl*)	Josamycine (Josacine*)	Triazolam (Halcion*)
	Kétoconazole (Nizoral*)	Trifluopérazine (Terfluzine*)
	Lévomépromazine (Nozinan*)	Troléandomycine (T.A.O*)
	Méprobamate (Equanil*)	Vérapamil (Isoptine*)
		Warfarine (Coumadine*)

Légende :

- (...): Nombreuses spécialités.
- (-): Pas de spécialité française.
- R.M. : retiré du marché.

COMITE DE REDACTION :

Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Laurent THEVENET, Philippe LORILLON, Agnès LURTON, Bénédicte LENOIR, Armelle GRAVOT.

Centre Régional d'Information du Médicament.

Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, René DECOMBE.

Centre Régional de Pharmacovigilance.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - Pharmacie Centrale - C. R. I. M. - C. H. R. PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - TEL : 99.28.42.51 ou 99.28.43.42

LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ATTIRE L'ATTENTION SUR UN COMMUNIQUE DE PRESSE EMANANT DU MINISTERE DE LA SANTE (D.Ph.M.) AINSI QUE SUR LES PRECISIONS QUI ONT ACCOMPAGNE LA REINTRODUCTION DU SORIATANE^(R) PAR LES LABORATOIRES ROCHE

COMMUNIQUE DE PRESSE L-TRYPTOPHANE

Des effets indésirables ayant été constatés lors de la consommation de produits contenant du L-Tryptophane ajouté (certains aliments, produits diététiques ou médicaments à usage oral), des mesures de suspensions provisoires de l'utilisation de ces produits ont été prises. Seules ont été maintenues sur le marché certaines catégories de produits destinés à une alimentation particulière lorsque leur usage est indispensable pour la nutrition de certains patients. Il en a été de même pour les spécialités pharmaceutiques injectables du fait de leurs indications thérapeutiques dans les pathologies majeures et pour lesquelles, par ailleurs, il n'a pas été noté à ce jour d'effets indésirables.

Des effets indésirables ayant été récemment rapportés à l'occasion d'utilisation de préparations médicamenteuses magistrales, des mesures réglementaires complémentaires vont être prises. Dans cette attente, il est demandé aux prescripteurs de ne plus formuler de telles prescriptions et aux pharmaciens d'officine de ne plus les honorer.

Les recherches continuent en France aussi bien qu'à l'Etranger, pour élucider l'origine des troubles constatés.
Fin du C.P.

A PROPOS DU SORIATANE

Les autorités Françaises ont décidé d'autoriser sa remise à disposition sous-réserve de prolonger la durée de contraception :

- impérativement pendant un an après l'arrêt du traitement,
- et préférentiellement, pendant 2 ans à titre de sécurité complémentaire.

Par ailleurs :

- 1) en raison de l'existence d'une publication évoquant une possible interaction entre acitrétine et contraceptifs oraux à base de progestatifs microdosés, la préférence doit être accordée aux oestro-progestatifs combinés.
- 2) en raison de la présence d'acitrétine dans le sang des malades traités, le don de sang doit être évité tout au long du traitement et au cours de l'année suivant son arrêt pour éviter tout risque de contamination de femmes enceintes.

LE SORIATANE SERA A NOUVEAU DISPONIBLE A PARTIR DU 15 AVRIL.

La prochaine édition du Formulaire Pharmaceutique réalisé par le C.R.I.M. sera disponible courant avril