

## Porphyries hépatiques intermittentes : Prévention des crises aiguës provoquées par les médicaments <sup>1</sup>

Les porphyries sont des maladies héréditaires autosomiques récessives ou dominantes affectant les gènes codant pour les enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème.

Le déficit enzymatique est responsable d'une accumulation des précurseurs de l'hème ou porphyrines, préférentiellement au niveau des tissus hépatiques ou érythrocytaires selon le type de porphyrie (Tableau), et de leur excrétion accrue en particulier au niveau des urines.

Tableau : Classification des porphyries et principaux signes cliniques.

Porphyries hépatiques		Porphyries Erythrocytaires (PE)
Porphyries Hépatiques Aiguës (PHA)	Porphyries cutanées (PC)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>PHA Intermittente</li> <li>Coproporphyrine héréditaire</li> <li>Porphyrie variegata</li> <li>Déficit héréditaire en ALA déshydratase</li> </ul> <p>Les crises aiguës de PHA sont caractérisées par trois grands signes neuro-viscéraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Douleurs abdominales</li> <li>Troubles neurologiques</li> <li>Troubles psychiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PC familiale (25 % cas)</li> <li>PC sporadique (75 % cas)</li> </ul> <p>Les signes prédominants sont cutanés : Apparitions de vésicules ou de bulles plus ou moins douloureuses, surtout au niveau des zones exposées au soleil.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PE congénitale = maladie de Günther</li> <li>Signes cutanés sévères, poussées hémolytiques graves</li> <li>Protoporphyrine érythrocytaire</li> <li>Photosensibilisation douloureuse, non bulleuse couramment confondue avec un urticaire solaire.</li> </ul>

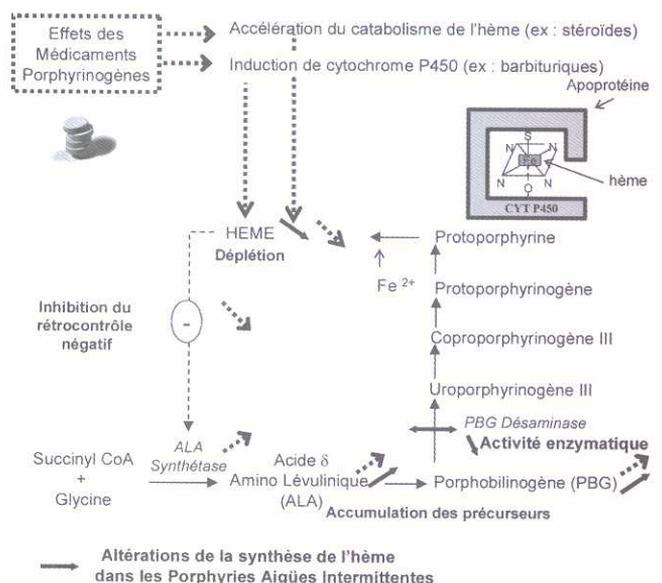
Les porphyries hépatiques aiguës sont les plus fréquentes en France (> 50 000 porteurs). Moins de 10 % des porteurs présentent des signes cliniques, d'où la nécessité d'effectuer un dépistage familial des porteurs présymptomatiques, afin de prévenir la survenue de crises de porphyrie aiguë chez ces sujets. La mesure de l'activité des enzymes de la synthèse de l'hème, et/ou la recherche des mutations génétiques, permettent de caractériser le type de porphyrie et sa sévérité. Un porteur hétérozygote présente en moyenne un déficit enzymatique d'environ 50 %.

Les crises aiguës intermittentes de porphyries sont caractérisées par un syndrome douloureux abdominal associé à un risque de complications neurologiques d'évolution imprévisible, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Une coloration anormale des urines (rouge ou brun rouge, fluorescente sous rayonnement UV), apparaissant en 30-60 min par oxydation à l'air, doit évoquer le diagnostic.

La prévention des crises aiguës de porphyries consiste en l'évitement des principaux facteurs déclenchants qui précipitent les crises dans la moitié des cas : Médicaments, alcool, période prémenstruelle (par modification des taux stéroïdiens), régimes hypocaloriques, infection, stress... Il existe une grande variabilité intra et interindividuelle des signes cliniques et de la susceptibilité aux facteurs déclenchants.

Les médicaments porphyrinogènes sont le plus souvent impliqués. Ce sont soit des médicaments inducteurs des cytochrome P450 (= hémoprotéine), soit des médicaments accélérant le catabolisme de l'hème. Ils provoquent une déplétion du pool d'hème régulateur, ce qui inhibe le rétrocontrôle négatif de la synthèse de l'hème. Cette situation conduit à une augmentation de l'activité de l'ALA synthétase, première enzyme de la cascade enzymatique, entraînant l'accumulation en aval des précurseurs de l'hème au niveau du déficit enzymatique (PBG Désaminase dans les PHA intermittentes) (Schéma).

Schéma : Mécanisme de déclenchement des crises aiguës intermittentes par les médicaments porphyrinogènes.



Le Centre Français des Porphyries (CFP)<sup>1</sup>, créé en 1974, participe au diagnostic des porphyries et au dépistage des porteurs asymptomatiques, à la prévention et au traitement des crises aiguës. Un grand nombre de patients dépistés sont répertoriés par le CFP qui dispose de leurs caractéristiques génétiques.

Le CFP met également à disposition, une liste de médicaments interdits/autorisés dans les porphyries hépatiques, définie expérimentalement sur un modèle animal (embryons de poulet *in ovo*, sensibilisés par inhibition chimique de la synthèse de l'hème). Cette liste, régulièrement actualisée, est disponible sur demande auprès du CFP (NB : la version diffusée sur internet n'est pas à jour).

Nous déconseillons l'emploi d'autres listes dont les modalités de validation ne sont pas définies, en raison de discordances observées avec la liste du CFP (ex : Dorosz).

Dans un contexte chirurgical ou obstétrical, la liste des anesthésiques et des antalgiques utilisables est particulièrement utile<sup>2, 3, 4</sup>. La prévention du stress opératoire ou lié à l'accouchement, ainsi que des hypoglycémies, est également importante à organiser, car potentiellement porphyrinogènes.

Les médicaments interdits le seront aussi formellement que possible. A défaut d'alternative thérapeutique à un médicament susceptible de provoquer une crise aiguë, ou en l'absence de données sur l'usage d'un médicament, un avis peut être obtenu directement auprès d'un médecin du CFP (7 j/7 j et 24h/24 h). Si la décision médicale conduit à administrer le médicament, une surveillance de la coloration des urines permettra de diagnostiquer rapidement une crise aiguë et de mettre en place un traitement adéquat, qui consiste à compenser le déficit cellulaire en hème par des perfusions IV d'hème-arginate (Normosang®).

**Laurence AUGEREAU**  
Pharmacien Assistant

#### Références

1. [www.porphyrries.com.fr](http://www.porphyrries.com.fr)
2. Areski F. et coll. Anesthésie obstétricale et porphyries hépatiques. Cah anesthésiol 1998 ; 46 (5) : 335-40.
3. Blanloeil Y. et coll. Anesthésie et porphyries hépatiques Ann Fr Anesth Réanim 1989 ; 8 : 109-125.
4. Jensen N. F. et coll. Anesthetic considerations in porphyrias. Anesth Analg 1995 ; 80 (3) : 591-99.

**Coordonnées du CFP** (Centre Français des Porphyries)  
Service de biochimie et génétique moléculaire  
CHU Louis Mourier - 178, rue des Renouillers 92700 Colombes.  
Tel : 01 47 60 63 34 / 31 Fax : 01 47 60 67 03  
Minitel 3617 AFARP [www.porphyrries.com.fr](http://www.porphyrries.com.fr)

## La canneberge (cranberry) en prévention des cystites infectieuses : un intérêt à confirmer



**Nom(s) commun(s) :** Canneberge, airelle canneberge, atoca, cranberry

**Nom botanique :**

*Vaccinium macrocarpon*

(Amérique du Nord)

*Vaccinium oxycoccos* (Europe)

Fam. *Ericaceae*

**Partie(s) utilisée(s) :** le fruit - airelle, petite baie de 10 à 20 mm de diamètre. A maturité, elle présente

une belle couleur rouge et a un goût acide et astringent.

**Habitat et origine :** Arbuste rampant au feuillage lisse persistant dont la hauteur ne dépasse pas 30 cm. Il peut vivre plus de 100 ans et pousse à l'état naturel sur les sols acides et pauvres des régions montagneuses, tourbières, marécages et forêts de conifères. La canneberge a trouvé une terre de prédilection en Amérique du Nord, en Europe Centrale et dans les toundras de Scandinavie. Ce fruit est cultivé à grande échelle dans le nord des Etats-Unis et au Canada, qui couvrent la presque totalité de la production mondiale<sup>1</sup>.

**Récolte - Production :** La récolte des canneberges se déroule de septembre à décembre, en exploitations agricoles familiales. Moins de 5 % de la production sont destinés au marché frais, les fruits étant récoltés à sec. Plus de 95 % sont commercialisés sous forme transformée, surtout en jus<sup>1</sup>.

**Historique :** Les vertus thérapeutiques de la canneberge sont connues depuis longtemps.

Les Amérindiens employaient la canneberge pour prévenir et traiter les infections des voies urinaires, le scorbut ou, en cataplasme, pour soigner les blessures cutanées.

Dès le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, des médecins allemands contribuent à répandre l'usage médicinal de la canneberge pour prévenir et traiter la cystite. La première étude sur ce sujet a été publiée en 1914. Son usage fut délaissé après la deuxième guerre mondiale avec l'essor des antibiotiques. On recommence à s'intéresser à ses propriétés thérapeutiques dans les années 60.

**Principes actifs :** Le fruit frais est très riche en acides organiques (citrique, benzoïque, quinique, etc.), proanthocyanosides, flavonoïdes, catéchol, vitamine A<sup>2</sup>.

**Effets thérapeutiques :** L'effet bactériostatique, dans la prévention et le traitement des infections urinaires, est fondé sur un usage très ancien et a d'abord été attribué à l'acidification des urines par les acides du fruit et leurs métabolites. Le principal acide retrouvé dans les urines est l'acide hippurique, le métabolite de l'acide benzoïque, mais sa concentration est trop faible pour qu'il soit seul responsable de l'effet bactériostatique. En fait, le pH est très légèrement modifié et l'on estime actuellement que l'action est liée à une inhibition de l'adhérence des bactéries sur les muqueuses<sup>3, 4, 5</sup>.

**Mécanisme d'action :** Un polymère non dialysable, non azoté, inhibiteur d'adhésines d'*E.coli*, a été isolé du jus des fruits de canneberge. Cette molécule serait de nature procyanidolique<sup>2</sup>. Le fructose, présent en grande quantité, pourrait également participer à l'activité. (Il est absorbé très lentement et on suppose qu'il atteindrait une concentration inhibitrice au niveau du colon, là où réside principalement *E. coli*)<sup>6</sup>.

Les phénotypes uropathogènes de *E.coli* présentent à leur surface des *fimbriae* ou *pili*:

- de type **I**, sensibles au mannose et qui sont inhibés par le fructose.
- de type **P**, résistants au mannose et qui peuvent être inhibés par les proanthocyanosides.

Les *fimbriae* produisent des adhésines de grande spécificité, responsables de l'adhésion aux récepteurs mono- ou oligosaccharidiques des cellules uroépithéliales<sup>3, 6, 7</sup>.

Il est possible également que le jus de canneberges exerce des effets de contre-régulation génétique sur la synthèse, l'attachement ou l'assemblage des sous-unités des *pilis*.

Une autre hypothèse considère que les concentrations urinaires des glycoprotéines *Tamm-Horsfall* sont modifiées par le jus de canneberge. On sait que ces glycoprotéines peuvent prévenir l'adhérence de certaines souches d'*E.coli* aux cellules rénales humaines<sup>8, 9</sup>.

**Recherches** : Un premier bilan datant de 2000 relatait que les études effectuées ne présentaient pas une base solide et fiable pour juger de l'efficacité de la canneberge étant donné leur petit nombre et leur faible qualité. En 2002, des résultats d'études cliniques randomisées ont été publiés. Ces études ont été menées en Finlande, au Canada et aux Etats Unis, sur des sujets présentant des cystites à répétition. Les auteurs concluent que le taux de rechutes est moins élevé chez les patients traités par la canneberge, par rapport à ceux qui n'avaient reçu aucun traitement préventif<sup>10,11</sup>.

Le jus de canneberge n'est pas efficace dans le traitement d'une infection déjà installée.

Une étude canadienne a comparé le rapport coût/efficacité du jus et des comprimés (à base de jus de canneberge déshydraté), en concluant que le traitement à base de comprimés était plus économique et qu'il présentait un avantage pour ceux qui n'appréciaient pas le goût du jus, ce qui avait causé un taux d'abandons élevé au cours des études cliniques précédentes<sup>12</sup>.

#### Posologies recommandées<sup>13</sup>:

Comprimés ou capsules	- 100 à 500 mg extrait standardisé - 2 à 3 prises /j
Jus	- 300 ml à 750 ml/j en 3 prises

**Contre-indications** : Hypersensibilité à la canneberge.

**Interactions médicamenteuses** : La canneberge augmente le débit urinaire, ce qui peut conduire, théoriquement, à une accélération de l'élimination de médicaments excrétés par voie rénale. Elle peut réduire théoriquement l'efficacité des antihistaminiques H<sub>2</sub> et des IPP (mécanisme probable – diminution du pH gastrique)<sup>13</sup>.

**Effets indésirables** : Risque potentiel de néphrolithiase oxalique. Des troubles digestifs peuvent survenir en cas de consommation excessive.

**Précautions** : Boire beaucoup d'eau lors de la prise des capsules ou des comprimés.

#### En conclusion

Des études cliniques plus amples et pertinentes manquent pour évaluer correctement les allégations d'efficacité de la canneberge dans la prévention des infections du tractus urinaire.

L'avenir commercial des produits de la canneberge est prometteur, étant donné que ce fruit a acquis une certaine popularité pour sa valeur nutritive et médicinale.

Viorica GURITENCO  
Pharmacien Attaché

#### Bibliographie

1. Portrait du secteur canadien de la canneberge. [www.agr.ca](http://www.agr.ca)
2. J. Bruneton. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Tec & Doc 1999 ; 3<sup>e</sup> Ed° . 363-364.
3. A.B. Howell, B. Foxman. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. JAMA 2002 ; 287 (23) : 3082-83.
4. M.D. Dearing, H.M. Appel, J.C. Schultz. Why do cranberries reduce incidence of urinary tract infections? J. Ethnopharmacol 2001 ; 80 (3) : 211.
5. J. Avorn, M. Monane, J.H. Gurwitz, R.J.Glynn et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice [letter]. JAMA 1994 ; 271 (10) : 751-754.
6. K.G. Kerr. Cranberry juice and prevention of recurrent urinary tract infection. Lancet 1999 ; 353 (9153) : 673.
7. A.B. Howel, N. Vorsa, A.D. Marderosian, L.Y. Foo. Inhibition of the adherence of P-Fimbriated Escherichia coli to Uroepithelial-Cell Surfaces by Proanthocyanidin Extracts from Cranberries. NEJM 1998 ; 339 (15) : 1085-86.
8. L. Nazarko. Infection control. The Therapeutic Uses in cranberry juice. Nurs Stand. 1995 ; 9 (34) : 33-35.
9. B. Jackson, L. E. Hicks. Effect of cranberry juice on urinary pH in older adults. Home Health Care Nurse. 1997 ; 15 (3) : 198-202.
10. J.C. Craig, R.G. Jepson, L. Mihaljevic. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst. Rev.. 2001 ; (3) : CD001321.
11. T. Kontiokari, K. Sundqvist, M. Nuutinen, T. Pokka, M. Koskela, M. Uhari. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ 2001 ; 322 (7302) : 1571.
12. L. Stothers. A randomised trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. Can. J. Urol. 2002 ; 9 (3) : 1558-62.
13. Micromedex® AltMedDex® Points System vol 119 exp 03/2004.

#### Recette Québécoise : Foie de caribou aux canneberges

Temps de préparation total : 20 minutes  
6 portions

Tous n'ont pas le plaisir d'inscrire le caribou et ses abats à leur menu de Noël. Tous, par contre, peuvent profiter de la saveur particulière de la canneberge qui attire les gourmands. Ce petit fruit rouge fait partie du patrimoine culinaire amérindien et les Québécois l'ont adopté sans réserve. La canneberge est l'un des derniers fruits que la terre produit avant de s'endormir pour l'hiver.

#### Ingrédients

250 g de canneberges fraîches  
3 c. à soupe de sucre  
farine en quantité suffisante  
900 g de foie de caribou en tranches  
sel et poivre au goût  
30 ml (2 c. à soupe) de beurre noisette

#### Préparation

1. Chauffer les canneberges avec le sucre à feu doux, jusqu'à l'obtention d'une consistance épaisse.
2. Enfariner les tranches de foie de caribou. Saler et poivrer.
3. Cuire le foie dans le beurre noisette au degré de cuisson désiré.
4. Servir les canneberges avec le foie.

[http://www.servicevie.com/01Alimentation/recette/Rf\\_HTML/HTML\\_2500/2565b.html](http://www.servicevie.com/01Alimentation/recette/Rf_HTML/HTML_2500/2565b.html)

## La contraception chez la femme infectée par le VIH

En France, un tiers des personnes séropositives pour le VIH sont des femmes, et cette proportion augmente régulièrement<sup>1</sup>. La protection de leur(s) partenaire(s) contre les infections sexuellement transmissibles (IST) et la maîtrise de la fécondité représentent deux éléments importants de la vie quotidienne de ces femmes.

### SEULS LES PRESERVATIFS PROTEGENT DU VIH ET DES PRINCIPALES IST

La protection mécanique, qu'elle soit masculine ou féminine, permet d'assurer une protection optimale des partenaires sexuels contre une contamination par le VIH ou tout autre IST. Lorsque, dans le couple, les deux partenaires sont VIH+, le risque de transmission par une souche de VIH résistante à certains médicaments est théoriquement possible, et l'usage du préservatif peut être recommandé dans certains cas très particuliers.

L'efficacité contraceptive des préservatifs étant moindre que celle d'une pilule estro-progestative (risque de déchirement...), l'adjonction d'une contraception hormonale est recommandée, d'autant plus que l'usage du préservatif n'est pas toujours maîtrisé par certaines femmes (seulement 44 % des femmes toxicomanes VIH+ utiliseraient un préservatif lors des rapports sexuels avec leur partenaire régulier<sup>1</sup>).

### PARTICULARITES DE LA CONTRACEPTION HORMONALE CHEZ LA FEMME TRAITEE PAR ANTIRETROVIRAUX<sup>1</sup>

Les pilules estro-progestatives sont les plus fréquemment utilisées dans la population générale car les mieux tolérées et d'emploi le plus simple. Cependant, elles posent plusieurs inconvénients chez les femmes traitées par antirétroviraux :

### Diminution de l'efficacité contraceptive par interactions médicamenteuses<sup>1,2,3</sup>

✓ La baisse du taux d'éthinyl-estradiol (EE) est observée avec divers antirétroviraux (*névirapine* VIRAMUNE®  $\searrow$  19 %, *ritonavir* NORVIR®  $\searrow$  40 %, *lopinavir* KALETRA®  $\searrow$  42 %, *nelfinavir* VIRACEPT®  $\searrow$  47 %, et probablement *amprénavir* AGENERASE®).

⇒ Bien que l'impact de ces interactions médicamenteuses n'ait fait l'objet d'aucune évaluation sur l'efficacité contraceptive, il est recommandé le recours à une **contraception progestative**, ou éventuellement à l'usage d'antirétroviraux non inducteurs enzymatiques. Lorsque cela n'est pas possible, une **pilule dosée à plus de 20 µg d'EE** est préconisée<sup>1</sup>.

✓ Une baisse des taux de progestatifs est décrite avec certains antirétroviraux : les associations *ritonavir* - lévonorgestrel et *amprénavir* - progestatifs sont déconseillées.

✓ Une diminution de l'efficacité contraceptive de pilules estroprogestatives, comme progestatives, par augmentation du métabolisme hépatique est également signalée avec la *rifabutine* et la *rifampicine* susceptibles d'être administrées au cours de l'infection VIH.

⇒ L'usage complémentaire du préservatif est préconisé.

### Augmentation des risques thromboemboliques des estrogènes

Deux facteurs emboligènes sont possibles :

✓ L'hypercholestérolémie (Cholestérol total > 2,50 g/l) et l'hypertriglycéridémie (Triglycérides > 2 g/l) iatrogènes décrites avec certains antirétroviraux : La plupart des inhibiteurs de la protéase (IP), et à un degré moindre l'*éfavirenz*, provoquent une dyslipidémie.

⇒ Le choix d'une **micropilule progestative** (MICROVAL® lévonorgestrel, CERAZETTE® désogestrel, MILLIGYNON® noréthistérone, OGYLINE® norgestriénone) est une alternative intéressante dans la plupart des cas où il existe une contre-indication métabolique ou vasculaire aux estrogènes (hyperlipidémie, diabète, fumeuse âgée de plus de 35 ans).

✓ L'augmentation du taux plasmatique d'EE:

Elle est cliniquement significative avec *éfavirenz* SUSTIVA® ( $\nearrow$  37 %) et *indinavir* CRIVAN® ( $\nearrow$  24 %).

⇒ Le choix d'une **pilule estroprogestative faiblement dosée en EE ( $\leq$  20 µg)** est alors préconisée.

### Diminution de l'activité antivirale sous contraception hormonale

Le recours à une contraception hormonale chez les femmes traitées par AGENERASE® est fortement déconseillé, en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques d'*amprénavir* observée en association avec certaines pilules estro-progestatives<sup>4</sup>. Une perte de la réponse virale, voire le développement d'une résistance à l'*amprénavir*, est à craindre.

⇒ L'usage du préservatif est préconisé.

### CONTRACEPTION HORMONALE : UN FACTEUR DE RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH ?<sup>1</sup>

Selon des études épidémiologiques, les pilules estroprogestatives ne constituent pas un facteur de risque de transmission du VIH par remaniement de l'épithélium génital ; par contre, le fait de prendre la pilule est associé à une non-utilisation du préservatif par diminution de la vigilance des personnes infectées.

### En pratique

① **Préservatifs** : Préconisés dans tous les cas et particulièrement si prescription d'*amprénavir*, rifabutine, rifampicine (éviter la contraception hormonale).

② **Micropilules progestatives** : A préférer en cas de contre-indications aux estrogènes (dyslipidémie, diabète, fumeuse > 35 ans). Les progestatifs à libération prolongée sous forme d'implant sous-cutané (IMPLANON®) voire injectables en IM (DEPO-PROVERA®, NORISTERAT®) évitent la contrainte d'une prise orale quotidienne. L'association lévonorgestrel/*ritonavir* est à éviter.

③ **Estroprogestatifs** : Adapter le dosage d'EE selon les antirétroviraux associés :  $\leq$  20 µg si *éfavirenz*, *indinavir* ;  $>$  20 µg si *névirapine*, *ritonavir*, *lopinavir*, *nelfinavir*.

④ **Contraception d'urgence** : La pilule du lendemain ne constitue en aucun cas un moyen de contraception régulier en raison du taux de grossesse plus important qu'avec une contraception hormonale quotidienne et des effets secondaires. Elle reste un moyen de sauvetage en cas d'oubli de pilule ou de rupture d'un préservatif. STEDIRIL® et TETRAGYNON® (estroprogestatifs) sont déconseillés en cas de désordres lipido-glucidiques sévères<sup>1</sup>. L'efficacité de NORLEVO® et VIKELA® (lévonorgestrel) pourrait être diminuée en cas de prise simultanée d'*éfavirenz*<sup>1</sup> ou de *névirapine*<sup>1</sup>. L'association de *ritonavir* et de lévonorgestrel reste déconseillée (y compris avec TETRAGYNON®).

⑤ **Dispositifs intra-utérins** : A déconseiller en raison du risque d'infection pelvienne en cas de déficit immunitaire sévère (infections opportunistes chez la femme immunodéprimée) et des saignements plus abondants (augmente le risque de contamination du partenaire).

⑥ **Spermicides** : Efficacité contraceptive modérée. Risques d'ulcérations génitales au long cours.

Laurence AUGEREAU  
Pharmacien Assistant

### Références

- 1-Prise en charge des personnes infectées par le HIV - Rapport 2002. Recommandations du groupe d'experts (sous la direction du Pr J.F.Delfraissy) Edition Médecine Sciences Flammarion. [www.sante.gouv.fr/htm/actu/delfraissy](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/delfraissy)
- 2-"Interactions médicamenteuses" Fascicule VIDAL 2003.
- 3-A guide to clinical care of women with HIV- 2001. (sous la direction du Pr J.R.Anderson). Jean Anderson, ed. Department of Health & Human Services, Rockville, USA. [www.hab.hrsa.gov/womenare.htm](http://www.hab.hrsa.gov/womenare.htm).
- 4-Monographie AGENERASE® Dictionnaire VIDAL 2003.