Les ulcérations cutanéomuqueuses induites par le nicorandil: à propos de deux cas revue de la littérature

Antoine Claeys

▶ **To cite this version:**

Antoine Claeys. Les ulcérations cutanéomuqueuses induites par le nicorandil: à propos de deux cas revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01731743

HAL Id: hal-01731743
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731743

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2007

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Antoine CLAEYS

Le 23 Octobre 2007

LES ULCERATIONS CUTANEOMUQUEUSES INDUITES PAR LE NICORANDIL : A PROPOS DE DEUX CAS. REVUE DE LA LITTERATURE.

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	J.-L. Schmutz	Président
Monsieur le Professeur	Y. Juillière	Juge
Madame le Professeur	A. Barbaud	Juge
Monsieur le Docteur	P. Tréchot	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1er Cycle :	**M. le Professeur François ALLA**
du 2ème Cycle :	**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**M. le Professeur Marc BRAUN**
de la Vie Facultaire :	**M. le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE –
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT -
Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –
Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD
Professeur Guy PETIET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ayav AHMET

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J.-L. SCHMUTZ
Professeur de Dermatologie et vénéréologie

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous avons bénéficié au cours de notre internat de votre expérience et de votre enseignement clair et précis.
Nous apprécions l'étendue de votre savoir et votre jugement critique.
Nous vous remercions de votre disponibilité et de vos conseils avisés au cours de notre internat.
Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la gratitude et de la considération que nous vous portons.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Y. JUILLIERE
Professeur de Cardiologie et des maladies vasculaires

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.
Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur A. BARBAUD
Professeur de Dermatologie et vénéréologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Nous avons eu la chance au cours de notre internat de bénéficier de l'étendue de vos connaissances. Nous vous sommes particulièrement reconnaissants pour votre enseignement de la dermatologie et de l'allergologie.
Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez manifestée tout au long de notre internat.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur P. TRECHOT
Docteur en pharmacie, praticien hospitalier en pharmacologie clinique

Nous vous remercions très vivement de nous avoir encadré et de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles et vos qualités humaines.
Nous admirons votre rigueur et vous sommes reconnaissants pour les nombreux conseils pharmacologiques.
Nous vous remercions de votre grande disponibilité et apprécions votre humour et votre joie communicative.
Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il nous permet de vous témoigner.

A tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat,

A Monsieur le Docteur F. Truchetet, nous apprécions votre enthousiasme. Nous vous remercions de la confiance que vous nous témoignez et sommes très heureux à l'idée de travailler deux années supplémentaires sous votre direction,

A Monsieur le Docteur J-F. Cuny, nous apprécions votre disponibilité. Nous nous sommes enrichis de votre savoir et de votre dynamisme. Nous vous remercions de nous avoir enseigné les bases de la dermatologie,

A Madame le Docteur F. Granel-Brocard, nous vous remercions de nous avoir enseigné la cancérologie dermatologique et apprécions votre sympathie,

A Madame le Docteur S. Fays-Michel, nous vous remercions de nous avoir enseigné les galeries du monde sensoriel de la phlébologie. Nous apprécions votre gentillesse et sommes heureux de savoir que nous pourrons toujours connaître les nouvelles récentes du service.

A Madame le Docteur F. Weber-Muller, nous vous remercions de nous avoir encadré lors de nos débuts d'internat de dermatologie,

A Mesdames les Docteurs A-L. Pinault, M-L. Chandeclerc, C. Vernassière et J. Waton, nous avons été très heureux de travailler à vos côtés durant notre internat. Vous nous avez enseigné indirectement la dermatologie pédiatrique et esthétique. Nous apprécions votre gentillesse et votre joie de vivre,

A Messieurs les Docteurs P. Muller et J. Pouaha, nous vous remercions d'avoir contribué à notre enseignement de la dermatologie. Nous sommes heureux de travailler prochainement à vos côtés,

A Madame le Docteur D. Cales-Quist et Messieurs les Docteurs Hélénon et C. Derancourt, nous vous remercions de votre accueil insulaire. La dermatologie antillaise restera longtemps gravée dans notre mémoire,

Aux infirmières, aides-soignantes et tous ceux travaillant au sein du service de dermatologie du CHU de Nancy, votre collaboration et votre gentillesse étaient si agréables,

Aux infirmières, aides-soignantes et tous ceux travaillant au sein du service de dermatologie du CHR de Thionville, nous apprécions votre sympathie et sommes très heureux de travailler à nouveau avec vous. En espérant que vous ne le regretterez pas…,

Aux médecins du service d'hépato-gastro-entérologie, nous vous remercions pour votre enseignement,

A tous mes co-internes, en particulier Pierre, Pierre-Yves, Barthélémy, Jean-Philippe, Anne-Claire, Anne-Laure, Myriam, Caroline, Nadège, Amandine, la deuxième petite Caroline, Estelle, pour tous les bons moments passés ensemble sur les bancs de l'école de la dermatologie, en espérant qu'il y en ait d'autres…,

A Ginie, pour notre rencontre initiale hasardeuse qui s'est suivie d'une tendre complicité nous unissant. Notre mémorable séjour en Martinique nous a d'autant plus rapproché. Merci pour ta patience que j'ai mise à l'épreuve ces derniers mois, ton soutien, ta joie de vivre et ton organisation. Pour mes profonds sentiments envers toi. Pour tous nos projets futurs, en commençant par la pierre …,

A mes parents, pour leur disponibilité et leur générosité. Merci de m'avoir guidé et soutenu dans mes choix professionnels et personnels. J'ai acquis une partie de votre mélange détonnant alliant calme et dynamisme. Merci pour tout le bonheur que vous me donnez,

A ma sœur Hélène, pour tous ces joyeux moments partagés malgré nos âges éloignés. Tu viens de quitter le foyer familial pour te lancer dans tes études supérieures, je te souhaite de tout cœur bonne chance. Je te rassure l'accent dunkerquois reviendra rapidement lorsque tu remettras ton kletsch.

A mon frère Thomas, pour m'avoir encadré au début des études médicales, pour m'avoir attendu à la fin de celles-ci. Je te félicite avec quelques jours d'avance pour ta thèse d'anesthésiologie. A Nathanaël, Juliette et … au nouveau-né Sacha, que j'embrasse tendrement. Tous mes vœux de bonheur à la petite famille qui s'agrandit ! En espérant que la Lorraine soit désormais plus proche lorsqu'elle est regardée de Normandie,

A mes grands-parents, à Véronique, pour votre présence et votre gentillesse malgré la distance,

A Mamie Cartier, Marie-Pierre et Philippe Moreau, Alexis, Justine, Claire et Pierre, pour votre accueil chaleureux d'une nouvelle pièce rapportée dans votre famille,

A Bérengère, Peggy, Dorothée, pour m'avoir soutenu dans les périodes difficiles, pour les merveilleux moments partagés à Nancy, Metz, en France ou encore à l'étranger. Désormais vous vous expatriez de la région où nous avons connu ensemble les premiers déboires de l'internat, la mirabelle, des maux de tête, des liens forts. Bonne chance. Merci d'être mes amies,

A Pag et Quiterie, Edouard, Rémy, Fred et Laurence, Matthieu et Virginie, Olivier et Valérie, Hugues, Julien et Fanny, Audrey et François-Xavier, Thierry, Anne-Claire et Sinan, pour vous témoigner ma sympathie et ma joie de vous avoir rencontré. Merci aux lorrains d'avoir si bien accueilli le groupe des ch'tis, et à tous pour votre perpétuelle bonne humeur (spéciale dédicace de la quinte flush royale aux amateurs de poker),

A Romain et Agathe, Seb, Alexandre et Chloé, Antoine, Benoît, Florence et François, François et Laurence, Charles et Isabelle, pour notre amitié qui traverse les années et les kilomètres. Merci de votre présence aux moments importants de ma vie. Je regrette votre absence ce jour. Merci à Jean-Bart d'avoir uni ce sacré groupe de carnavaleux,

A Clairette, DJ Chico, la famille Huot-Marchand, Elise, mon Poney et sa belle croupe, Cyrilou, la famille Perette, Stef, pour votre accueil parmi les « thionvillois », votre humour et tout ce qui s'ensuit,

A Céline, Mimi, Oliv, Adiou, Béné, Marie et Olivier, Benoît, Bébèche et tous les autres qui nous ont permis de passer un semestre antillais inoubliable,

A Stef et Rens, Céline et Flav, pour me faire partager la vie privée de Ginie, surtout celle antérieure à notre rencontre,

A Crapule, celle qui a passé le plus de temps lovée sur mes genoux profitant de la rédaction de cette thèse,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Je dédie cette thèse.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons, et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas las agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

LISTE DES ABBREVIATIONS

K+ : Potassium

Ca2+ : Calcium

ATP : adénosine triphosphate dépendant

K+-ATP : Potassique adénosine triphosphate dépendant

Ca2+-ATP : Calcique adénosine triphosphate dépendant

IDM : Infarctus du myocarde

MC : Maladie coronarienne

ACTP : Angioplastie coronarienne transluminale percutanée

CCSF : Canadian cardiovascular society functional : société cardiovasculaire canadienne

NR : non renseigné

TABLE DES MATIERES

1. Introduction p22

2. Deux observations cliniques du service rapportées dans la littérature p23

2.1. Première observation p23
2.2. Seconde observation p24

3. Le nicorandil p28

3.1. Introduction p28
3.2. La molécule p28
3.3. Profil pharmacologique p29
3.3.1. Propriétés pharmacodynamiques p29
3.3.1.1. Mécanisme d'action p29
3.3.1.1.1. Action semblable aux dérivés nitrés p29
3.3.1.1.2. Activation des canaux potassiques p29
3.3.1.2. Effets hémodynamiques p30
3.3.1.3. Effets cardioprotecteurs p30
3.3.2. Propriétés pharmacocinétiques p31
3.3.2.1. Absorption et distribution p31
3.3.2.2. Métabolisme et élimination p32
3.3.2.3. Populations particulières p33
3.4. Efficacité thérapeutique p33
3.4.1. En monothérapie p33
3.4.2. L'étude IONA (Impact Of Nicorandil on Angina) p34
3.5. Tolérance p36
3.6. Posologie et administration p38
3.7. Interactions médicamenteuses et contre-indications p38
3.8. Place du nicorandil dans le traitement de la cardiopathie ischémique p39
3.9. Synthèse p42

4. Les différentes ulcérations cutanéo-muqueuses rapportées dans la littérature p43

4.1. Description p43
4.1.1. Les différentes localisations cutanéomuqueuses des lésions induites par le nicorandil p43
4.1.2. Quantification des différentes lésions cutanéomuqueuses induites par le nicorandil p58
4.1.2.1. Ulcérations orales p59
4.1.2.2. Ulcérations anales et/ou péri-anales p59
4.1.2.3. Autres ulcérations cutanéomuqueuses p60
4.1.2.4. Autres ulcérations cutanéomuqueuses possibles à posteriori p60
4.1.2.4.1. Autres lésions cutanéomuqueuses associées p60
4.1.2.4.2. Antécédents d'interventions chirurgicales digestives p61
4.1.3. Association de différentes lésions cutanéomuqueuses induites par le nicorandil p62
4.1.4. Aspects cliniques des lésions cutanéomuqueuses induites par le nicorandil p63
4.1.4.1. Caractères généraux p63
4.1.4.2. Lésions orales : aphtes ou ulcérations ? p63

4.1.4.3. Taille des lésions p64
4.1.4.4. Nombre de lésions p65
4.1.4.5. Séquelles p65
4.1.5. Aspects histologiques des lésions cutanéomuqueuses induites par le nicorandil p65
4.1.6. Posologie du nicorandil p66
4.1.6.1. Généralités p66
4.1.6.2. Augmentation de la posologie p66
4.1.6.3. Réintroduction de nicorandil p67
4.1.6.4. A retenir p67
4.1.7. Délai d'apparition des lésions p68
4.1.8. Durée des lésions avant que le diagnostic ne soit évoqué p69
4.1.9. Evolution des lésions à l'arrêt du médicament p70
4.1.10. Autres effets secondaires du nicorandil p70
4.2. Epidémiologie p71
4.2.1. Historique des publications et des notifications du VIDAL® p71
4.2.2. Localisations démographiques p72
4.2.3. Age des patients atteints d'ulcérations cutanéomuqueuses p72
4.2.4. Sexe des patients atteints d'ulcérations cutanéomuqueuses p73
4.2.5. Données des centres de pharmacovigilance français p73
4.2.5.1. Selon le type d'ulcération p73
4.2.5.2. Selon la date de signalisation p74

5. Score d'imputabilité p76
5.1. Généralités p76
5.1.1. Imputabilité intrinsèque p76
5.1.2. Imputabilité extrinsèque p79
5.2. Imputabilité du nicorandil à partir des différents cas d'ulcérations cutanéomuqueuses exposés précédemment p80
5.3. Pharmaco-épidémiologie p81

6. Prévalence des ulcérations induites par le nicorandil p83
6.1. A partir d'une étude cas-témoins p83
6.2. A partir d'une enquête exhaustive p83
6.3. Extrapolation selon les chiffres officiels de prescriptions p84

7. Physiopathologie p85
7.1. Antécédents personnels p85
7.2. Mécanisme toxidermique p86
7.2.1. Selon l'histologie p86
7.2.2. Réaction secondaire à une toxicité médicamenteuse p87
7.2.3. Mécanisme d'action similaire à celui d'un ulcère gastroduodénal, en stimulant certains médiateurs p89
7.3. Mécanisme immunologique p89
7.3.1. Selon la symptomatologie des ulcérations p89
7.3.2. Selon d'éventuelles réintroductions médicamenteuses p90
7.3.3. Selon l'histologie p90
7.3.4. Données manquantes p90
7.4. Par surdosage médicamenteux p91
7.5. Selon la sévérité de la cardiopathie ischémique p92
7.6. Rôle des médicaments associés p92
7.7. Synthèse p92

8. Conséquences de ces ulcérations cutanéomuqueuses **p93**

9. Les autres médicaments inducteurs d'ulcérations cutanéomuqueuses **p94**

9.1. Ulcérations orales p94
9.1.1. Mécanismes p94
9.1.1.1. Traumatismes chimiques p94
9.1.1.2. Réactions d'hypersensibilité locale p94
9.1.1.3. Ulcérations médicamenteuses d'origine systémique p95
9.1.2. Molécules susceptibles de provoquer des ulcérations orales p95
9.2. Ulcérations anales et/ou péri-anales p95
9.3. Ulcérations génitales p95
9.4. Ulcérations digestives p96
9.5. Ulcérations cutanées p96
9.6. Remarque p96

10. Les diagnostics différentiels **p100**

10.1. Aphtes p100
10.2. La maladie de Behçet p100
10.3. Les autres maladies inflammatoires systémiques p101
10.3.1. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) p101
10.3.2. Lupus érythémateux systémique (LES) p102
10.3.3. Maladie de Wegener p102
10.3.4. Maladie de Horton p102
10.4. L'étiologie infectieuse p103
10.4.1. virale p103
10.4.1.1. L'infection herpétique p103
10.4.1.2. L'infection par les virus coxsackies p103
10.4.1.3. Varicelle – Zona p104
10.4.1.3.1. Varicelle p104
10.4.1.3.2. Zona p104
10.4.1.4. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) p104
10.4.2. Bactérienne p105
10.4.2.1. Syphilis primaire p105
10.4.2.2. Autres maladies sexuellement transmissibles tropicales p105
10.4.2.3. Tuberculose cutanée p106
10.4.3. Mycologique p107
10.4.3.1. Candidose p107
10.4.3.2. Histoplasmose p107
10.4.4. Parasitaire p107
10.4.4.1. Leishmaniose p107
10.4.4.2. Amibiases p108
10.5. Dermatoses bulleuses p108
10.5.1. Pemphigus p108
10.5.2. Pemphigoïde p109
10.5.3. Gingivite érosive p109
10.5.4. Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell p109
10.5.5. Angine bulleuse hémorragique p110
10.5.6. Epidermolyses bulleuses congénitales p110
10.6. Lichen plan érosif ou bulleux p110
10.7. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) p111
10.8. Hémopathies p111
10.9. Pyoderma gangrenosum p111

10.10. Causes diverses p112

11. Place des deux observations nancéiennes récentes p114

12. Facteurs incriminant le nicorandil p115

13. Conduite à tenir devant une suspicion d'ulcération induite par le nicorandil p116

14. Conclusion p117

Bibliographie p118

1. Introduction

De nouveaux effets indésirables secondaires au nicorandil ont été rapportés depuis sa mise sur le marché en France autorisée en 1994 ; tout d'abord des ulcérations buccales chez deux patients ont été observées dans le service de dermatologie du CHU de Nancy grâce à la vigilance des médecins qui ont évoqué la responsabilité du médicament. De multiples cas similaires ont été décrits par la suite. Cinq ans plus tard, des ulcérations anales ont été publiées dans la littérature par des auteurs anglo-saxons. C'est dans ce contexte que nous avons diagnostiqué récemment d'autres types d'ulcérations secondaires au nicorandil chez deux patientes: il s'agissait de localisations péri-anales et péri-vulvaires, associée chez l'une des patientes à une localisation dorsale. Et récemment d'autres localisations muqueuses et cutanées ont été répertoriées.

Ces observations soulèvent, d'autre part, le problème de l'étude des effets indésirables rares survenant, à moyen terme, chez des personnes âgées. Au cours des évaluations cliniques d'un médicament, ces effets ne peuvent être détectés en raison du petit nombre de sujets, de la durée limitée des études et de l'âge des personnes participant à ces évaluations. En général, peu d'études cliniques sont réalisées avec des personnes âgées pour des raisons de faisabilité et d'éthique. Or les patients médicalisés ou hospitalisés en France, ont, pour des raisons démographiques, une moyenne d'âge élevée, voire très élevée.
Ces nouveaux effets indésirables ont pu être portés à la connaissance des prescripteurs par le moyen des notifications spontanées aux centres de pharmacovigilance et des publications des différents cas.

La multiplicité et la diversité de ces effets secondaires du nicorandil depuis son autorisation de mise sur le marché nous font nous interroger sur leurs caractéristiques cliniques, leur chronologie d'apparition, leurs répercussions. Car, bénins en apparence, ils peuvent avoir de graves conséquences chez ces patients.

C'est pourquoi, à partir des cas observés dans le service, nous avons réalisé ce travail de thèse portant sur l'analyse de l'ensemble des cas rapportés dans la littérature internationale.

2. A propos de deux observations cliniques du service rapportées dans la littérature [1]

2.1. Première observation

Une femme âgée de 89 ans était adressée dans le service de dermatologie du centre hospitalier universitaire de Nancy pour avis concernant une ulcération péri-anale (Photo 1a) et une ulcération péri-vulvaire (Photo 2a) chroniques, résistantes aux traitements topiques. Ses antécédents comprenaient une cardiopathie ischémique, une arythmie cardiaque, une ostéoporose, et une cyphoscoliose. Son indice de masse corporelle était évalué à 17,5 kg/m². Ses médicaments étaient : aspirine, digoxine, furosémide, chlorure de potassium, paracétamol, morphine et gabapentin. Elle recevait également du nicorandil qui avait été introduit un an auparavant à la posologie de 10 mg deux fois par jour, puis augmenté à 20 mg deux fois par jour devant une douleur angineuse, ceci deux semaines avant l'apparition des ulcérations.

L'ulcération péri-anale s'aggravait progressivement depuis six mois, associée à une ulcération périvulvaire moins importante et plus récente, survenue un mois avant la consultation. Une lésion dorsale (Photo 3), diagnostiquée initialement comme une « escarre » (secondaire à un amaigrissement associé à un facteur traumatique que constituait la cyphoscoliose) était apparue à peu près en même temps que l'ulcération péri-anale. Cette ulcération dorsale s'étendait rapidement.

L'ensemble de ces ulcérations avaient les mêmes caractéristiques cliniques : fibrineuses, aphtoïdes, au pourtour bien limité, douloureuses. De plus elles résistaient toutes aux différents traitements topiques utilisés précédemment.

Il n'y avait pas d'argument pour une maladie intestinale inflammatoire, ni une maladie infectieuse (herpétique ou autre), ni une cause traumatique.

Alertés par les cas d'observations rapportés d'ulcérations péri-anales secondaires au nicorandil, nous avions retenu l'hypothèse médicamenteuse. Nous avions conseillé l'arrêt et le remplacement du nicorandil. Finalement celui-ci avait été arrêté sans remplacement par une autre molécule. Trois semaines plus tard, sans modification des traitements topiques utilisés, nous pouvions noter une nette amélioration (Photos 1b et 2b): la fibrine et la nécrose disparaissaient, et les ulcérations devenaient superficielles, bourgeonnantes, beaucoup moins douloureuses. L'ulcération périvulvaire cicatrisait rapidement. Une cicatrisation complète n'avait pas pu être

observée du fait du décès de la patiente quelques semaines plus tard, dans un contexte de cachexie sévère.

2.2. Seconde observation

Une femme âgée de 79 ans présentait des ulcérations sur les grandes lèvres génitales (Photo 4) et au sein du pli inter-fessier (Photo 5a), présentes depuis un an. Celles-ci étaient aphtoïdes, douloureuses, résistantes aux traitements topiques appliqués. Nous retrouvions chez cette patiente des antécédents d'hypertension artérielle, de cardiopathie ischémique avec pontage coronarien en 1975, d'angiodermite nécrotique de la jambe droite. Elle recevait bisoprolol, aspirine, furosémide, dinitrate d'isosorbide, spironolactone et nicorandil. Le nicorandil avait été pris à la posologie de 20 mg deux fois par jour pendant 10 ans environ, puis avait été augmenté à 20 mg deux fois par jour deux ans avant l'apparition des ulcérations.

L'analyse histologique de la lésion principale montrait une ulcération aspécifique, sans signe de malignité. Les différents examens éliminaient une origine infectieuse. Dans l'hypothèse d'une toxidermie, le nicorandil était arrêté. Nous observions alors une cicatrisation complète des plaies inter-fessières (Photo 5b) et de la petite ulcération périvulvaire, un mois plus tard. En deux mois, nous pouvions voir également une importante amélioration de la large ulcération située au niveau périvulvaire.

Photos 1a et 1b : ulcération péri-anale de la patiente n°1

Photo 1a : avant l'arrêt du nicorandil

Photo 1b : trois semaines après l'arrêt du nicorandil

Photos 2a et 2b : ulcération péri-vulvaire de la patiente n° 1

Photo 2a : avant l'arrêt du nicorandil

Photo 2b : trois semaines après l'arrêt du nicorandil

Photo 3 : ulcération dorsale de la patiente n°1 avant l'arrêt du nicorandil

Photo 4 : ulcérations vulvaires de la patiente n°2 avant l'arrêt du nicorandil

Photos 5a et 5b : ulcérations péri-anales de la patiente n°2

Photo 5a : avant l'arrêt du nicorandil

Photo 5b : un mois après l'arrêt du nicorandil

3. Le nicorandil

3.1. Introduction

Le nicorandil est un nitrate du nicotinamide qui possède à la fois un effet vasodilatateur et un effet d'activation des canaux potassiques.

Initialement, ce sont surtout les effets bénéfiques de ce médicament dans la cardiopathie ischémique qui ont attiré l'attention. Avec le temps, toutefois, la possibilité d'un effet cardioprotecteur a suscité un intérêt croissant.

Le nicorandil a fait l'objet d'une mise au point publiée récemment dans *Drugs* [2] concernant son utilisation dans la cardiopathie ischémique.

3.2. La molécule

Le nicorandil, ester du nicotinamide, est le premier représentant d'une nouvelle classe pharmacologique de vasodilatateurs anti-angineux

Le nicorandil ou N-(2-hydroxyéthyl-) nicotinamide nitrate est un ester dont le dosage est possible dans le plasma et les urines par chromatographie liquide avec détection UV ($\lambda = 254$ nm).

Il est commercialisé par deux laboratoires pharmaceutiques en France sous le nom de : ADANCOR® (laboratoire Lipha-Santé) et IKOREL® (laboratoire Avantis), où il est conditionné en comprimés sécables de 10 et 20 mg.

On retrouve cette molécule sous d'autres noms commerciaux à travers le monde : ADANCOR®, ANGICOR®, DANCOR®, NIKORIL® [Europe], IKOREL® [Europe et Océanie], SIGMART® [Japon, Corée et Taiwan].

3.3. Profil pharmacologique

3.3.1. Propriétés pharmacodynamiques

3.3.1.1. Mécanisme d'action

Le nicorandil possède deux mécanismes d'action : un effet semblable à celui des dérivés nitrés et un effet activateur des canaux potassiques.

3.3.1.1.1. Action semblable aux dérivés nitrés

Les vasodilatateurs dérivés des nitrates semblent tous agir en libérant ou en formant du monoxyde d'azote ou des substances apparentées, qui stimulent la guanylate cyclase, augmentant la concentration intracellulaire de guanosine monophosphate cyclique (cGMP) et provoquant un relâchement des muscles lisses [3]. En outre, le nicorandil diminue la concentration cytoplasmique de calcium (Ca2+) dans les cellules musculaires lisses vasculaires en activant la pompe à calcium adénosine triphosphate-dépendante (Ca2+ ATP) du sarcolemme par le biais d'une augmentation du débit de potassium à travers les canaux potassiques du sarcolemme [4].

3.3.1.1.2. Activation des canaux potassiques

Le nicorandil active de manière sélective les canaux potassiques ATP-dépendant (K+ ATP). Ce médicament semble diminuer la sensibilité de ces canaux à son inhibiteur physiologique, l'ATP [4]. En ouvrant les canaux K+ ATP, le nicorandil entraîne une augmentation de la conduction transmembranaire du potassium et une hyperpolarisation membranaire, avec comme résultat la fermeture de canaux ioniques voltage-dépendants, provoquant une diminution du Ca2+ intracellulaire. Ce procédé conduit à la relaxation du muscle lisse vasculaire [5]. De plus cette action entraîne une diminution de la durée du potentiel d'action qui est potentiellement pro-arythmogène.

L'activation des canaux potassiques semble être mise en jeu dans le relâchement, induit par le nicorandil, des artères coronaires devenues tolérantes aux effets de la trinitrine [4].

3.3.1.2. Effets hémodynamiques

D'une manière générale, l'activation des canaux K+ provoque une dilatation des artères du système résistif, tandis que les éléments nitrates dilatent les veines du système capacitif. Ainsi, la vasodilatation induite par le nicorandil est équitablement répartie entre le réseau coronaire et le réseau périphérique [6]. Chez l'homme, le nicorandil diminue le volume ventriculaire, la résistance des coronaires et la pression artérielle moyenne. La fréquence cardiaque et le débit coronaire augmentent ou restent stables. L'effet simultané du médicament sur les veines périphériques et sur les artères de gros calibre provoque une réduction simultanée de la précharge et de la postcharge.

On n'observerait pas d'échappement au nicorandil dans l'insuffisance cardiaque congestive [4]. Les résultats de quelques études réalisées dans la cardiopathie ischémique ne permettent cependant pas de conclure [7].

3.3.1.3. Effets cardioprotecteurs

Le terme de « cardioprotection » est utilisé actuellement pour désigner l'activation ou le renforcement de la capacité innée du myocarde à résister aux effets délétères de l'ischémie dans certaines circonstances. Il a été démontré que le « préconditionnement du myocarde » par le biais de périodes répétées d'ischémie dont chacune est suivie d'une reperfusion, rend le cœur plus résistant aux lésions d'ischémie-reperfusion [8,9].

Plusieurs études, réalisées chez l'animal dans des modèles de sidération ou d'infarctus myocardique induit par une ischémie suivie de reperfusion, révèlent que le nicorandil possède des effets cardioprotecteurs.
Certaines données recueillies chez l'homme montrent que la récupération après un infarctus du myocarde peut être améliorée par des ischémies itératives, comme par exemple au cours des

épreuves d'entrainement auriculaire, d'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) ou de clampage aortique en cours de chirurgie cardiaque [10]. Par exemple, chez des patients chez qui était pratiquée une ACTP, le nicorandil a atténué l'ischémie, évaluée d'après le sus-décalage du segment ST : dans la plus vaste des deux études portant sur ce point, l'effet était significatif à 30 et 60 secondes par comparaison au témoin. A 120 secondes, en revanche, l'étendue de l'ischémie était similaire dans les groupes témoin et nicorandil. L'étendue de l'ischémie dans un groupe témoin traité par un médicament actif, le dinitrate d'isosorbide, était similaire à celle qui a été observée dans le groupe témoin, quelque soit le temps d'observation [11].

Le mécanisme cellulaire qui sous-tend la cardioprotection apportée par le préconditionnement n'a pas encore été parfaitement défini. Toutefois, en cas de blocage des canaux K+ ATP, le préconditionnement n'induit pas de cardioprotection. A l'inverse, l'activation des canaux K+ ATP simule l'effet de cardioprotection du préconditionnement.

.Ainsi le nicorandil pourrait, en partie, agir en mimant ce phénomène de préconditionnement. Ceci semble important par deux aspects: une lésion myocardique qui se serait produite serait moins importante et les cellules myocardiques seraient capables de supporter les effets d'une ischémie prolongée plus longtemps. Il serait alors possible d'instituer des traitements efficaces visant à restaurer le flux sanguin coronarien de façon opportune [12].

Une étude des effets du nicorandil sur le métabolisme énergétique du myocarde a démontré que les taux d'extraction de l'hypoxanthine et de l'ammoniaque – marqueurs indirects du métabolisme énergétique cellulaire – étaient significativement plus élevés chez les patients traités par nicorandil que dans le groupe placebo. Le taux d'extraction myocardique du lactate était lui aussi augmenté. Ces résultats démontrent que le nicorandil améliore le métabolisme énergétique du myocarde [13].

3.3.2. Propriétés pharmacocinétiques

3.3.2.1. Absorption et distribution

Le nicorandil administré par voie orale est absorbé rapidement, la concentration plasmatique atteint son maximum (Cmax) 0,5 à 1 heure après une prise unique. La Cmax augmente

proportionnellement à la posologie, dans la fourchette de posologies comprises entre 5 et 40 mg par voie orale. Lors de prises itératives de 20 mg de nicorandil, deux fois par jour, la concentration plasmatique atteint son état d'équilibre au cours des 4 jours qui suivent la première prise, se stabilisant autour de 250 à 300 µg/l. La biodisponibilité du nicorandil administré par voie orale est supérieure à 75 %. La prise d'aliments en ralentit l'absorption, mais n'a guère d'effet sur la biodisponibilité ou la Cmax [14].

Le nicorandil est absorbé par l'intestin grêle. Après un métabolisme hépatique, il arrive dans la circulation systémique, faiblement lié aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent est de 1 à 1,4 l/kg après une prise orale de 20 mg ou une injection intraveineuse de 5 mg. Les pourcentages de liaison du médicament à l'albumine et aux protéines plasmatiques totales sont respectivement de 19 % et 24 % [4].

3.3.2.2. Métabolisme et élimination

Essentiellement métabolisé par le foie, le nicorandil est dégradé en métabolites qui perdent l'activité cardiovasculaire. Soit ces composés rejoignent les systèmes de co-enzymes du nicotinamide en vue d'une dénitration de la molécule (la majeure partie), soit ils sont éliminés par voie urinaire [14].

Après une prise unique, le nicorandil est presque complètement éliminé du plasma en 8 heures. La demi-vie de la première phase d'élimination rapide ($t_{1/2}$ ß) est proche de 45 minutes après une administration orale ou intraveineuse de nicorandil chez des volontaires sains ou des patients souffrant de cardiopathie ischémique [4].

Chez le volontaire sain, le pourcentage de l'ensemble des métabolites du nicorandil excrétés dans les urines au cours des 24 heures qui suivent la prise, est inférieur ou égal à 60 %. Seul 1 % environ de la quantité administrée se retrouve sous forme inchangée dans les urines après une prise unique ou répétée de 20 mg de nicorandil. La clairance totale moyenne du médicament est comprise entre 52 et 69 l/h [4].

3.3.2.3. Populations particulières

D'après les résultats d'études pharmacocinétiques chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique, il ne semble pas utile d'ajuster la posologie du nicorandil [14,15]. L'âge n'a pas d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques du nicorandil.

3.4. Efficacité thérapeutique

Ce chapitre détaille l'efficacité du nicorandil pris par voie orale chez des patients ayant un angor stable, conduisant principalement aux résultats de l'importante étude IONA (Impact Of Nicorandil on Angina) qui a observé les effets du nicorandil sur l'incidence des événements coronariens chez des patients ayant un angor stable.

3.4.1. En monothérapie

L'efficacité du nicorandil à 10 ou 20 mg deux fois par jour en monothérapie chez des patients ayant un angor stable a été étudiée au cours de petites études (n = 20-145), randomisées, en double aveugle, qui examinaient la tolérance à l'épreuve d'effort (temps d'angor, durée de l'épreuve d'effort et temps du sous-décalage de 1 mm du segment ST) [16-20]). Ces études montraient une efficacité anti-angineuse similaire entre le nicorandil et d'autres médicaments, tels que les dérivés nitrés (di- et mononitrate d'isosorbide) [16], les bêtabloquants (métoprolol [21], propranolol [22] et aténolol [20]) et les inhibiteurs calciques (diltiazem [23], amlodipine et nifédipine [24]). Bien que les participants ayant un antécédent d'infarctus myocardique (datant de plus de 3 mois avant l'entrée d'étude) fussent inclus au sein de ces études, ceux avec une hypertension artérielle, un diabète déséquilibré ou toute autre maladie concomitante étaient en général exclus.

3.4.2. L'étude IONA (Impact Of Nicorandil on Angina)

Cet essai randomisé, versus placebo, réalisé au Royaume-Uni, explorait l'effet du nicorandil oral sur l'incidence d'événements coronariens chez 5126 patients avec un angor stable, considérés à haut risque d'avoir un événement coronarien [25,26]. Cet essai, en distinction des essais cités dans le paragraphe précédent (3.4.1), avait des critères plus larges d'inclusion des patients. Les traitements anti-angineux habituels n'étaient pas arrêtés (ils étaient ajustés selon le stade de l'angor durant la période de l'essai). Parmi les 5047 patients qui répondaient à tous les critères et qui avaient été suivis pendant 1 à 3 ans, il y en avait 724 retenus pour l'objectif principal, c'est-à-dire les patients dont le décès était secondaire à une maladie coronarienne (MC) aiguë, ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) non fatal, ou ayant bénéficié d'une hospitalisation non planifiée pour douleur thoracique d'origine cardiaque. 240 patients étaient retenus pour l'objectif secondaire regroupant les patients dont le décès était secondaire à une maladie coronarienne aiguë ou ayant eu un infarctus myocardique non fatal. Les groupes nicorandil et placebo avaient des caractéristiques initiales similaires : le degré de sévérité d'angor selon le système de classification de la « Canadian Cardiovascular Society Functional (CCSF) » (89% des patients ayant reçu le nicorandil ou le placebo avaient un angor de stade I ou II), l'âge (67 ans en moyenne) et le sex ratio homme/femme (3/1). Au moins la moitié de l'ensemble des patients de chaque groupe étaient hypertendus et deux tiers avaient eu précédemment un infarctus du myocarde [26].

Le nicorandil réduisait considérablement l'incidence de mort par MC, d'IDM non mortel ou le nombre d'admissions hospitalières non planifiées pour douleur thoracique d'origine cardiaque (combinaison de l'objectif principal) [Tableau 1]. Il réduisait le risque relatif de cet objectif principal de 17 % [p=0,014, rapport de risque à 0,83%]. Approximativement deux tiers des patients retenus dans l'objectif principal y étaient inclus du fait d'une admission hospitalière non planifiée pour douleur thoracique d'origine cardiaque (230 patients ayant reçu le nicorandil et 264 le placebo) [26].

Bien qu'il y eut un nombre plus faible d'incidences combinées de mort par MC et IDM non mortel (objectif secondaire) dans le groupe nicorandil que dans le groupe placebo, la différence n'était pas significative entre les deux groupes [p=0,068]. Les auteurs suggèrent que l'étude était de trop faible puissance pour détecter une différence entre ces groupes pour

Tableau 1. Résultats de l'étude IONA.

	Nicorandil (%)	*Placebo (%)*	Valeur p
Objectif principal (mort due à une MC, IDM non fatal ou admission hospitalière non planifiée pour douleur thoracique d'origine cardiaque)	13,1	15,5	0,014
Objectif secondaire (mort due à une MC ou IDM non fatal)	4,2	5,2	0,068
Syndromes coronariens aigus (mort due à une MC, IDM non fatal ou angor instable)	6,1	7,6	0,028
Ensemble des événements cardiovasculaires *	14,7	17	0,027
Taux de mortalité toutes causes confondues	4,3	5	0,222

* incluaient les événements de l'objectif principal aussi bien que les crises n'ayant pas entraîné le décès ou les admissions hospitalières pour crise ischémique transitoire.
MC = maladie coronarienne.
IDM = infarctus du myocarde.

cet objectif car l'incidence de ces événements dans le groupe placebo était plus faible que prévue (5,2 % contre 8 % prévus) [26].

Le groupe nicorandil avait un risque diminué de 21 % par rapport au groupe placebo d'avoir un syndrome coronarien aigu (mort par MC, IDM non mortel ou angor instable) [p = 0,028] et de 14 % d'avoir un événement cardiovasculaire (basé sur l'ensemble des événements cardiovasculaires) [p = 0,027]. Le taux de mortalité toutes causes confondues n'était pas significativement différent entre les deux groupes [26].

La sévérité de l'angor (selon le système de classification de la CCSF à la fin de l'étude était similaire entre le groupe nicorandil et le groupe placebo (on retrouvait respectivement 93 % et 92 % de patients ayant un angor de stade I ou II). Ceci peut être expliqué par l'ajustement, durant l'essai, du traitement anti-angineux (autre que le nicorandil) selon le stade de l'angor [26].

Au total :

L'étude IONA [26] démontrait chez les patients avec un angor stable qui étaient considérés à haut risque d'avoir un événement coronarien que:

- le nicorandil améliorait significativement :
    - la combinaison d'événements suivants : décès par MC, IDM non mortel ou admission hospitalière non planifiée pour douleur thoracique d'origine cardiaque,
    - la combinaison des syndromes coronariens aigus : décès par MC, d'IDM non mortel ou angor instable.
- le nicorandil n'améliorait pas de manière significative :
    - la combinaison d'événements suivants : décès par MC ou IDM non mortel,
    - la combinaison de l'ensemble des événements cardiovasculaires,
    - la mortalité des patients toutes causes confondues.

3.5. Tolérance

Il s'agit du sujet principal de notre travail. Nous analyserons dans ce paragraphe l'ensemble des effets secondaires du nicorandil en dehors des ulcérations cutanéomuqueuses qui seront détaillées dans les chapitres suivants.

Les effets indésirables mentionnés sur la fiche de transparence, semblent pour la plupart liés à l'activité vasodilatatrice de la molécule.

La plupart des auteurs signalent la bonne tolérance générale de ce médicament. Cependant il existe des effets secondaires à connaître.

Les données de tolérance du nicorandil (seul ou en association à d'autres médicaments anti-angineux et/ou utilisés dans la maladie coronarienne) ont été formulées à partir :

- d'un recueil de tolérance du nicorandil chez 1680 patients (volontaires sains et patients angineux ayant participé à des études cliniques et pharmacologiques sur une période de plus d'un an, avec une posologie quotidienne variant de 10 à 80 mg) [27],
- d'une étude préliminaire d'une année sur la tolérance chez des patients ayant un angor stable (n = 199, posologie biquotidienne de 10 à 20 mg) [28],

- du rapport de l'étude IONA (suivi moyen de 1,6 an) [26]. De plus, une étude enregistrant les effets secondaires (suivi minimal de 6 mois) au Royaume-Uni recueillait des données à partir d'un questionnaire envoyé par les médecins généralistes auprès de 13260 patients [29].

Le nicorandil était généralement bien toléré [26-29].
Dans l'étude de Witchitz [28], 36 % des patients présentaient un effet secondaire avec le nicorandil, proportions similaires chez les patients recevant du nicorandil ou d'autres médicaments anti-angineux dans les études comparatives (30 % contre 31 % avec le propranolol [4] , 32 % contre 30 % avec le diltiazem [23] , 35 % contre 31 % avec l'amlodipine).
La proportion de patients ayant un effet secondaire grave était similaire dans les groupes nicorandil et placebo de l'étude IONA [26].

Les effets secondaires étaient généralement observés au début du traitement par nicorandil et leur incidence diminuait au cours du traitement [27,28].

Les céphalées étaient l'effet secondaire le plus souvent rapporté durant le traitement par nicorandil (jusque 36 % des patients) [26-29]. 84 % des épisodes apparaissaient au cours des quinze premiers jours de traitement dans une étude [28]. L'incidence décroissait au cours du traitement [27,28]. Dans les essais comparatifs, l'incidence des céphalées était plus importante avec le nicorandil qu'avec d'autres traitements anti-angineux [27].
Les céphalées étaient aussi l'événement principal d'arrêt du traitement nicorandil par les patients [26-29]. Dans l'étude IONA, 14 % des patients recevant du nicorandil et 3 % des patients recevant le placebo ont quitté l'étude à cause des céphalées (27 % et 18 %, respectivement, ont quitté l'étude à cause d'un effet indésirable non mortel) [26].Une dose de nicorandil plus faible au départ a été associée à un taux d'arrêt du traitement rapporté aux céphalées moins important (2,7 % avec 5 mg deux fois par jour et 13,5 % avec 10 mg deux fois par jour) [28]. Une titration progressive de la posologie (commençant à 10 mg ou même 5 mg deux fois par jour) est recommandée (cf. paragraphe 3.6).

En dehors des céphalées, les événements indésirables les plus fréquents étaient des événements gastro-intestinaux (nausées notamment), des vertiges, des malaises et une asthénie [26-29]. Une hypotension et/ou une tachycardie peuvent se produire lors d'une forte posologie. Les autres événements qui ont été décrits comme réaction indésirable liée au nicorandil comprenaient :

palpitations, bouffées vasomotrices, vomissements, douleurs abdominales, somnolences, pyrosis, diarrhées, dyspnées, douleurs thoraciques, douleurs des membres, sueurs, crampes, dyspepsie, insomnies, faiblesses musculaires, œdèmes, éruptions cutanées (sans précision particulière), tremblements.
En cas de surdosage aigu par le nicorandil, on observerait une vasodilatation périphérique, une diminution de la pression artérielle et une tachycardie réflexe. Le traitement doit comporter une surveillance de la fonction cardiaque et des mesures symptomatiques d'ordre général.

Les effets secondaires à type d'ulcérations cutanéo-muqueuses seront détaillés dans les chapitres suivants.

3.6. Posologie et administration

La posologie de départ du nicorandil recommandée en Europe et en Océanie est à 10 mg deux fois par jour, bien que 5 mg deux fois par jour puisse être nécessaire chez les patients particulièrement susceptibles aux céphalées. La posologie peut être augmentée à 20 mg ou 30 mg deux fois par jour. Au Japon, en Corée et à Taiwan, la posologie préconisée est de 5 mg trois fois par jour, soit 15 mg (il est disponible en comprimés de 2,5 et 5 mg au Japon et en comprimés de 5 mg en Corée et à Taiwan).

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés ni ceux ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Mais, comme avec tous les médicaments, la dose efficace la plus faible doit être prescrite.

3.7. Interactions médicamenteuses et contre-indications

Du fait d'une potentialisation possible des effets vasodilatateurs, une surveillance doit être réalisée lorsque le nicorandil est associé à d'autres médicaments vasodilatateurs ou antihypertenseurs.

Le nicorandil est contre-indiqué chez les patients recevant un inhibiteur de la 5-phosphodiestérase (exemple : sildénafil (VIAGRA®), tadalafil et vardénafil) pouvant provoquer une hypotension importante (effet synergique) qui peut aggraver l'état ischémique myocardique voire provoquer un accident coronarien aigu.

Le nicorandil est contre-indiqué en cas de choc cardiogénique, d'insuffisance ventriculaire gauche à pression de remplissage faible et d'hypotension.

Un antécédent de réaction idiosyncrasique ou une hypersensibilité au nicorandil constitue aussi une contre-indication.

Le nicorandil n'a pas été étudié chez la femme enceinte et ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse, sauf si aucune autre possibilité n'offre un meilleur rapport bénéfice/risque. De même, il convient d'éviter l'allaitement pendant le traitement par nicorandil car il n'existe pas d'informations sur le passage éventuel du médicament dans le lait. Il n'y a pas eu d'étude en pédiatrie, et la prescription de nicorandil n'est pas conseillée chez l'enfant.

3.8. Place du nicorandil dans le traitement de la cardiopathie ischémique

L'angor est un symptôme d'occlusion artérielle partielle par une lésion d'athérome. Cependant, l'athérome coronaire peut entraîner des conséquences plus graves, notamment un infarctus du myocarde ou une mort subite, en l'absence d'angor ; bien que le risque d'infarctus du myocarde soit accru chez les patients angineux, cet accident n'est précédé d'angor que dans 20 % des cas [30].

Il est bien démontré que l'angor altère significativement la qualité de vie même chez les patients traités par des anti-angineux classiques. En outre, les autres médicaments utilisés actuellement dans l'angor – à l'exception de l'aspirine (acide acétylsalicylique), des bêtabloquants et des statines – ne semblent guère modifier l'évolution de la maladie [31].

Les buts principaux d'un traitement anti-angineux sont de réduire les symptômes de l'angor, d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients, dont la moitié sont obligés de limiter leurs activités physiques du fait de leur maladie. Il est clairement mis en évidence que l'arrêt du tabac, les corrections diététiques, l'exercice et les médicaments modifiant les risques cardiovasculaires (aspirine ou autres antiagrégants plaquettaires, statines et inhibiteurs de l'enzyme de conversion) modifient de façon positive l'évolution des patients ayant une MC [3,30].

Certains patients requièrent une revascularisation par ACTP ou pontage artériel coronarien en fonction du site et de l'extension de la maladie ou si il y a une réponse inadéquate aux médicaments [3,30]).

Les traitements médicamenteux de sauvetage et préventifs de l'angor sont indiqués pour les patients chez qui les interventions chirurgicales n'offrent pas d'avantage ou pour les patients symptomatiques malgré ces procédures de revascularisation [3].

La thérapeutique pharmacologique idéale pour le traitement de l'angor, en dehors de prévenir les événements coronariens et le décès, doit éliminer les douleurs thoraciques et permettre aux patients des activités physiques normales. Ceci doit être accompli avec un minimum d'effets iatrogènes. Les médicaments anti-angineux efficaces pour une utilisation au long cours incluent les bêtabloquants (tels que propranolol, métoprolol, aténolol et bisoprolol), les inhibiteurs calciques (tels que nifédipine, amlodipine et diltiazem) et les dérivés nitrés (tels que nitroglycérine, mono- ou dinitrate d'isosorbide). Ces classes médicamenteuses ont une activité anti-angineuse similaire et sont utilisés en monothérapie ou en association [3].

Les conduites à tenir pour la prise en charge de l'angor stable recommandent un bêtabloquant, si il est toléré, comme traitement initial devant la capacité de cette classe médicamenteuse à prévenir la récidive d'angor, ainsi qu'à réduire le risque d'IDM ultérieur ou de décès chez des patients ayant eu un IDM récent [3]. Les inhibiteurs calciques sont recommandés en monothérapie si le bêtabloquant n'est pas bien toléré ou est contre-indiqué, ou en association aux bêtabloquants si l'angor persiste (l'efficacité de l'association est meilleure que celle observée lorsque chacun de ces médicaments est utilisé en monothérapie) [3].

Les dérivés nitrés sont aussi recommandés pour diminuer les symptômes de l'angor et pour sa prévention [3]. La nitroglycérine d'action rapide est utilisée en sublingual pour diminuer de façon immédiate les douleurs d'une crise d'angor et avant un exercice planifié. Pour la prévention de l'angor, les dérivés nitrés d'action lente (tels que nicorandil, mono- ou dinitrate d'isosorbide, et les patchs transdermiques de nitroglycérine) sont recommandés en monothérapie,

ou en association avec un bêtabloquant et/ou un inhibiteur calcique étant donné qu'ils potentialisent l'activité anti-ischémique de ces médicaments [3]. De plus, l'augmentation du besoin d'oxygénation myocardique entraînée par les bêtabloquants est compensée par les dérivés nitrés quand les deux médicaments sont associés [3].

Le nicorandil a une efficacité anti-angineuse similaire aux autres traitements (cf. paragraphe 3.4.1). De plus, comme traitement ajouté à la thérapeutique anti-angineuse optimale dans l'essai IONA, le nicorandil améliore l'évolution des patients ayant un angor stable ; il réduit l'incidence d'événements coronariens (la combinaison de décès par MC, d'IDM non mortel ou d'admission hospitalière non planifiée à cause de douleur thoracique d'origine cardiaque) lors d'un suivi moyen de 1,6 an (cf. paragraphe 3.4.2). Les patients dans cet essai étaient sélectionnés pour leur haut risque à présenter un événement coronarien [26].
La discussion de l'essai IONA est centrée sur l'objectif primaire combiné et le mécanisme d'action proposé du nicorandil. Le nicorandil réduit le risque d'une combinaison d'événements coronariens (objectif principal); les patients qui ont été admis à l'hôpital de façon non planifiée à cause d'une douleur thoracique d'origine cardiaque représentent environ deux tiers des résultats de l'objectif principal (cf. paragraphe 3.4.2).

L'étude IONA a démontré que chez les patients avec un angor stable considérés à haut risque d'avoir un événement coronarien, le nicorandil améliore significativement la combinaison des syndromes coronariens aigus (décès par MC, d'IDM non mortel ou angor instable) et diminue les admissions hospitalières non planifiées à cause de douleur thoracique d'origine cardiaque.

Le suivi de l'essai peut avoir été trop court pour une interprétation plus significative des résultats, mais cet essai montre que le nicorandil permet une amélioration de l'évolution en relation avec les manifestations ischémiques chez des patients ayant un angor stable. De plus, l'efficacité anti-ischémique du nicorandil était démontrée en présence des autres médicaments anti-angineux, lesquels étaient d'ailleurs ajustés durant l'essai selon l'état de l'angor [26].

Le double mécanisme d'action du nicorandil inclue l'activité vasodilatatrice semblable aux dérivés nitrés et l'activité d'ouverture du canal K+ ATP, les deux contribuant à réduire la résistance vasculaire coronarienne (cf. paragraphe 3.3.1). La contribution de chacun de ces mécanismes dans l'amélioration de l'évolution clinique démontrée grâce au nicorandil est difficile à distinguer, mais deux points doivent être signalés. Premièrement, les dérivés nitrés

n'ont pas montré d'amélioration dans l'évolution clinique après un IDM chez des patients ayant une cardiopathie ischémique. Deuxièmement, bien qu'il ne soit pas évident que l'effet de préconditionnement ischémique accordé au nicorandil (secondaire à l'activité du canal K+ ATP) contribue directement aux résultats de l'essai IONA, il existe de nombreux résultats expérimentaux évoquant cette hypothèse (cf. paragraphe 3.3.1) qui pourrait expliquer partiellement la réduction des manifestations ischémiques observée dans cet essai.
De façon intéressante, une étude récente a montré que le bimakalim, un autre ouvreur de canaux K+, n'a pas d'activité anti-ischémique clinique aux doses correctement tolérées [32].

3.9. Synthèse

Le nicorandil en monothérapie a une efficacité anti-angineuse qui est similaire aux autres médicaments anti-angineux habituels (les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les autres dérivés nitrés). Associé à une thérapeutique anti-angineuse optimale, le nicorandil réduit aussi le risque d'une combinaison d'événements coronariens dans une étude chez des patients ayant un angor stable et des facteurs de risque associés.
Ainsi le nicorandil est une alternative thérapeutique dans la prévention de l'angor.
Cependant, alors que la plupart des auteurs signalait sa relative bonne tolérance (hormis les céphalées qui sont les plus fréquemment rapportées, comme avec les autres médicaments vasodilatateurs), d'autres effets secondaires ont désormais été diagnostiqués, à type d'ulcérations cutanéomuqueuses, dont certaines sont très mal tolérées.

4. Les différentes ulcérations cutanéo-muqueuses rapportées dans la littérature

4.1. Description

Les lésions orales sont détaillées dans les tableaux 2 à 4 (pages 38 à 43), anales et/ou péri-anales dans les tableaux 5 à 7 (pages 44 à 48). Les autres lésions sont regroupées dans les tableaux 8 à 10 (pages 49 à 51).

4.1.1. Les différentes localisations cutanéo-muqueuses des lésions induites par le nicorandil

Publiées à partir de 1997, les premières lésions induites par le nicorandil ont été décrites **au niveau oro-buccal** [33]. Elles peuvent se situer sur toutes les parties de la cavité buccale, sachant qu'il y a une majorité de lésions qui apparaissent sur la langue (Tableau 4)

Puis c'est en 2002 qu'ont été décrites des **ulcérations anales** [34]. Ce furent les premiers cas d'une série **d'ulcérations anales et péri-anales**.

Malik *et al.* décrivent en Avril 2005 le cas d'une **volumineuse ulcération péri-anale envahissant également la région périnéale et péri-vulvaire**, et le cas d'un patient présentant une ulcération péri-anale accompagnée d'une **ulcération péristomiale [35]**.

Wong *et al.* décrivent en juin 2005 le cas d'ulcération péri-anale associée à des ulcérations de psoriasis inversé localisées au niveau des plis sous-mammaires, abdominaux et ombilical. L'étiologie de ces dernières ulcérations est douteuse entre le psoriasis (avec une régression partielle des lésions sous dermocorticoïdes) et le nicorandil (les lésions finissant de cicatriser complètement après son arrêt). Ce second diagnostic est très probable devant les différentes observations qui ont suivi [36].

Tableau 2. Chronologie des lésions orales induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombres de cas	Augmentation de posologie (celle antérieure / durée)	Posologie quotidienne à l'apparition des lésions	Délai d'apparition des lésions sans modification de posologie	Durée des lésions	Guérison	Suivi	Réintroduction du nicorandil / Délai pour récidive
Webster and Godbold, 2005, 7 cas							
cas n°1	NR	40 mg	NR	3 mois	oui, mais délai = NR	NR	//
cas n°2	Non	20 mg	9 mois	1 mois	oui, mais délai = NR	NR	//
cas n°3	Non	60 mg	NR	NR	4 semaines	NR	//
cas n°4	NR	40 mg	NR	6 mois	oui, mais délai = NR	NR	//
cas n°5	Non	20 mg	6 mois	6 mois	4 semaines	NR	//
cas n°6	NR	60 mg	NR	NR	oui, mais délai = NR	NR	//
cas n°7	NR	60 mg	NR	9 semaines	4 semaines	NR	//
O'Sullivan et al. , 2004, 4 cas							
cas n°1	NR	80 mg	NR	2 mois	oui, mais délai = NR	NR	//
cas n°2	NR	80 mg	NR	3 mois	3 semaines	NR	//
cas n°3	Oui (20mg / ??)	40 mg	3 mois	3 mois	2 semaines	NR	//
cas n°4	NR	40 mg	NR	6 semaines	1 semaine	NR	//
Healy *et al.*, *2004*, 2/4 cas							
cas n°1 = EXCLU	*Oui (?? / ??)*	*80 mg*	*NR*	*de 2 à 3 mois*	*décès / pas d'arrêt*		
cas n°2		80 mg	7,5 mois	10 semaines	oui, mais délai = NR	NR	//
cas n°3		60 mg	4 semaines	5 mois	6 semaines	NR	//
cas n°4 = EXCLU	*Non*	*40 mg*	*NR*	*3 semaines*	*décès / pas d'arrêt*		
Jang *et al.* , *2004*, 1 cas	Non	10 mg	3 semaines	12 mois	4 semaines	6 mois	**oui (test) 2j/5mg**
Scully *et al.* , *2001*, 9 cas							
cas n°1	Oui (20mg / 10 mois)	60 mg	6 semaines	6 semaines	4 semaines	10 mois	//
cas n°2	Non	60 mg	6 mois	6 mois	2 semaines	NR	//
cas n°3	Oui (15mg / ??)	30 mg	6 semaines	NR	3 semaines	10 mois	//
cas n°4	Non	15 mg	3 à 4 semaines	NR	2 semaines	6 mois	//
cas n°5	Non	60 mg	3 semaines	NR	4 semaines	NR	//
cas n°6	Non	40 mg	8 mois	6 mois	4 semaines	NR	**oui, 3 sem après**

cas n°7	Non	20 mg	9 mois	2 mois	4 semaines	NR	//
cas n°8	Non	60 mg	6 semaines	NR	4 semaines	NR	//
cas n°9	Non	NR	8 semaines	NR	6 semaines	NR	//
Gupta *et al.* , *2000*, 1 cas	Oui (20mg / ??)	40 mg	1 semaine	NR	4 semaines	3 mois	//
Haas *et al.* , *2000*, 1 cas	Non	20 mg	4 mois	NR	4 semaines	NR	//
Marquart-Elbaz et al. , 1999, 13 cas	NR (selon Cribier, 7 = non)	40 mg (10/13) et ?? (3/13)	1 mois (3/13), de 1 à 12 mois (8/13), et ?? (5/13)	de 6 à 18 mois (8/13)	de 1 à 4 sem (8/13)	de 2 à 52 sem (8/13)	//
Vincent *et al.* , *1999*, 1 cas	Oui (20mg / >8 mois)	40 mg	4 mois	NR	4 semaines	NR	//
Shotts *et al.* , *1999*, 3 cas							
cas n°1	Non	60 mg	4 semaines	2 ans	2 semaines	9 mois	//
cas n°2	Non	60 mg	2 ans	2 ans	oui, mais délai = NR	NR	//
cas n°3 = EXCLU	*Non*	*20 mg*	*6 semaines*	*6 semaines*	*pas d'arrêt*	//	//
Mourtada et al. , 1998, 2 cas							
cas n°1	Non	40 mg	1 mois	9 mois	6 mois	18 mois	//
cas n°2	Non	40 mg	1 mois	NR	1 mois	9 mois	//
Cribier et al. , 1998, 7 cas	Non	40 mg	de 5 à 30 mois	de 2 à 18 mois	NR (qqs sem)	de 2 à 20 mois	//
Algo-Godeau *et al.* , 1998, 16 cas	Oui pour 2/16 (40mg / ??)	40 mg (12/16) et 60 mg (4/16)	12 mois (entre 2 et 36)	3 mois (entre 1 et 36)	de 1 à 3 semaines	12 mois (entre 1 et 17)	//
Desruelles *et al.*, 1998,2 cas							
cas n°1	Non	60 mg	8 semaines	5 mois	4 semaines	NR	
cas n°2	Non	40 mg	4 semaines	2 ans	5 semaines	NR	//
Roussel *et al.* , *1998*, 1 cas	NR	NR	2 ans	3 semaines	12 semaines	NR	//
Boulinguez *et al.*, *1997*, 2 cas							
cas n°1	Non	30 mg	1 mois	3 mois	2 semaines	4 mois	//
cas n°2	Non	40 mg	2 mois	9 mois	1 semaine	NR	//
Reichert *et al.* , *1997*, 2 cas							
cas n°1	Oui (20mg / 2,5 mois)	40 mg	2 semaines	3 mois	5 sem (avec posologie antérieure + colchicine)	NR	//
cas n°2	Non	40 mg	3 semaines	6 mois	5 semaines	6 mois	//

NR = non renseigné

Tableau 3. Epidémiologie des lésions orales induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombres de cas	sexe: femme (F) / homme (H)	âge	pays	Antécédent d'aphtes
Webster and Godbold, *2005*, 7 cas				
cas n°1	F	85 ans	Grande-Bretagne	NR
cas n°2	H	64 ans	Grande-Bretagne	NR
cas n°3	F	82 ans	Grande-Bretagne	NR
cas n°4	F	76 ans	Grande-Bretagne	NR
cas n°5	F	83 ans	Grande-Bretagne	NR
cas n°6	F	64 ans	Grande-Bretagne	NR
cas n°7	F	76 ans	Grande-Bretagne	NR
O'Sullivan et al. , 2004, 4 cas				
cas n°1	H	72 ans	Irelande	NR
cas n°2	H	74 ans	Irelande	Oui (aphtes récurrents mineurs)
cas n°3	F	81 ans	Irelande	NR
cas n°4	H	70 ans	Irelande	NR
Healy *et al.*, *2004*, 2/4 cas				
cas n°1 = EXCLU	*H*	*72 ans*	*Irelande*	*NR*
cas n°2	H	54 ans	Irelande	NR
cas n°3	F	81 ans	Irelande	NR
cas n°4 = EXCLU	*H*	*75 ans*	*Irelande*	*NR*
Jang *et al.* , *2004*, 1 cas	H	62 ans	Corée	Non
Scully *et al.* , *2001*, 9 cas				
cas n°1	H	78 ans	Grande-Bretagne	Non
cas n°2	F	83 ans	Grande-Bretagne	Non
cas n°3	F	32 ans	Portugal	Non
cas n°4	H	57 ans	Portugal	Non
cas n°5	F	59 ans	Portugal	Non
cas n°6	H	64 ans	Ecosse	Non
cas n°7	H	75 ans	Ecosse	Non

cas n°8	H	76 ans	Ecosse	Non
cas n°9	F	60 ans	Ecosse	Non
Gupta *et al.* , *2000*, 1 cas	F	68 ans	Grande-Bretagne	NR
Haas *et al.* , *2000*, 1 cas	H	69 ans	France	Oui (Behçet)
Marquart-Elbaz et al. ,1999, 13 cas	F:6 H:2 (8/13)	de 63 à 83 ans (8/13)	France	Oui pour 4/13 (aphtes récurrents mineurs)
Vincent *et al.* , *1999*, 1 cas	F	90 ans	France	NR
Shotts *et al.* , *1999*, 3 cas				
cas n°1	H	74 ans	Grande-Bretagne	Oui (aphtes récurrents mineurs)
cas n°2	H	83 ans	Grande-Bretagne	Oui (aphtes récurrents mineurs)
cas n°3 = EXCLU	*H*	*66 ans*	*Grande-Bretagne*	
Mourtada et al. , 1998, 2 cas				
cas n°1	H	76 ans	France	NR
cas n°2	H	72 ans	France	RCH (1969) contrôlée / pentasa
Cribier et al. , 1998, 7 cas	F:5 H:2	entre 65 et 81ans	France	Oui:4 Non:3
Algo-Godeau *et al.* , *1998*, 16 cas	F:7 H:9	78 ans (entre 64 et 90)	France	Oui:3 Non:13
Desruelles *et al.* , *1998*, 2 cas				
cas n°1	H	79 ans	France	Non
cas n°2	H	71 ans	France	Non
Roussel *et al.* , *1998*, 1 cas	H	77 ans	France	NR
Boulinguez *et al.* , *1997*, 2 cas				
cas n°1	F	85 ans	France	NR
cas n°2	H	68 ans	France	NR
Reichert *et al.* , *1997*, 2 cas				
cas n°1	F	80 ans	France	Oui (aphtes récurrents mineurs)
cas n°2	H	61 ans	France	NR

NR = non renseigné

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des lésions orales induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombres de cas	Aspect clinique	Nombre de lésions	Taille de la lésion (grand diamètre)	Localisation	Histopathologie
Webster and Godbold, *2005*,7 cas					
cas n°1	Ulcération	1	4 cm	La	//
cas n°2	Ulcération	1	1 cm	La	Hyperplasie fibroépithéliale (pas de malignité)
cas n°3	Ulcération	1	NR (mais extensive)	La + Lè	//
cas n°4	Ulcération	1	NR	J	Ulcération traumatique avec infiltrat hyperéosinophilique
cas n°5	Ulcération	1	NR	Lè	//
cas n°6	Ulcération	1	1 cm	La	Ulcération traumatique avec infiltrat hyperéosinophilique + IFD (-)
cas n°7	Ulcération	1	1,5 cm	La	//
O'Sullivan et al. , 2004, 4 cas					
cas n°1	Ulcération	3	1,5 cm (1/3)	La,J	Inflammation non spécifique sans dysplasie
cas n°2	Ulcération		1,5 cm (1/3) et 1 cm (2/3)	La, J	Inflammation non spécifique
cas n°3	Ulcération	1	1,4 cm	J	//
cas n°4	Ulcération	NR (Plusieurs)	1,5 cm (principale)	La	Inflammation non spécifique sans malignité
Healy *et al.*, *2004*, 2/4 cas					
cas n°1 = EXCLU	*Ulcération*	*NR (Plusieurs)*	*jusque 1,5 cm*	*La, J*	*ulération non spécifique, IFD (-)*
cas n°2	Ulcération	2	2,5 et 1 cm	La, Lè	//
cas n°3	Ulcération	2	2 cm	J, Pa	//
cas n°4 = EXCLU	*Ulcération*	*2*	*3 cm (principale)*	*La, J*	//
Jang *et al.* , *2004*, 1 cas	Ulcération	NR (Plusieurs)	NR	La, J, Larynx	Tissu de granulation avec inflammation étendue incluant de nombreux éosinophiles + vaisseaux partiellement obstrués avec infiltration neutrophilique dans leur paroi
Scully *et al.* , *2001*, 9 cas					
cas n°1	Ulcération	NR	NR	La, Pa	//
cas n°2	Ulcération	NR	NR	La, J	//
cas n°3	Ulcération	NR	NR	La, Lè, G,	//
cas n°4	Ulcération	3	NR	La	//
cas n°5	Ulcération	NR	NR	Lè, ?	//
cas n°6	Ulcération	1	1,5 cm	La	Caractères non spécifiques d'ulcération (pas de dysplasie ni malignité)+ IFD (-)
cas n°7	Ulcération	NR	1 cm	La	Caractères non spécifiques d'ulcération (pas de dysplasie ni malignité)

cas n°8	Ulcération	NR	NR	La	//
cas n°9	Ulcération	1	NR	La,J	//
Gupta *et al.* , *2000,* 1 cas	Aphte	NR (Plusieurs)	de 2 à 3 cm	La	//
Haas *et al.* , *2000,* 1 cas	Aphte géant	1	3 cm	La	//
Marquart-Elbaz et al. , 1999, 8 des 13 cas	Ulcération	de 1 à 3 (8/13)	0,5 à 2 cm (8/13)	La, G, J	1er cas : ulcération épithéliale sans malignité, infiltrat dermique riche en PNE 2ème cas: ulcération similaire avec infilrat sous-jacent dense en PNN
Vincent *et al.* , *1999,* 1 cas	Aphte géant	1	6 cm	G,J	//
Shotts *et al.* , *1999*, 3 cas					
cas n°1	Ulcération	NR (Plusieurs)	2 cm	La	Non contributive
cas n°2	Ulcération	1	2 cm	J	Non spécifique
cas n°3 = EXCLU	*Ulcération*	*1*	*0,5 cm*	*La*	//
Mourtada et al. , 1998, 2 cas					
cas n°1	Aphte géant	3	NR	NR	//
cas n°2	Aphte géant	2	1 cm	La	//
Cribier et al. , 1998, 7 cas	Ulcération	NR	de 1 à 2 cm	La, G, J	2 patients: ulcération non néoplasique et un infiltrat dermique inflammatoire dense, riche en éosinophiles dans 1 cas
Algo-Godeau *et al.* , *1998,* 16 cas	Aphte géant	de 1 à 3	> 1 cm	La, G, J	Ulcérations non spécifiques (5/16)
Desruelles *et al.* , *1998,* 2 cas					
cas n°1	Aphte géant	NR	NR	La, J	//
cas n°2	Aphte géant	3	NR	La	Ulcération épidermique avec vasculite leucocytoclasique dermique
Roussel *et al.* , *1998,* 1 cas	Aphte géant	5	de 1 à 3 cm	La, Lè, G, J	Infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire avec parfois formation de microgranulomes comportant quelques cellules géantes
Boulinguez *et al.* , *1997,* 2 cas					
cas n°1	Aphte géant	6	de 1 à 3 cm	La, Lè, G,	//
cas n°2	Aphte géant	10	de 1 à 2 cm	La, Lè, G, J	//
Reichert *et al.* , *1997,* 2 cas					
cas n°1	Aphte géant	NR	NR	NR	//
cas n°2	Aphte géant	NR	NR	La, Lè, P, J	//

(La=langue; Lè=lèvre, P=palais; J=joue, G=gencive)

NR = non renseigné

Tableau 5. Chronologie des lésions anales et périanales induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombre de cas	Augmentation de la posologie	Posologie quotidienne à l'apparition des lésions	Délai d'apparition des lésions sans modification de posologie	Durée des lésions	Traitements antérieurs (hors topiques)	Guérison (semaines)	Suivi (mois)	Réintroduction du nicorandil ../.. Délai pour récidive
Williams C et al., 2007, **7/8 cas** *et 1/8 cas (2ème) = EXCLU*	NR	1/8 : 60 mg *et 1/8 : 60 mg*	NR (1/8 < 1 an *et 1/8 = 1 an)*	1/8 = 3 ans	1 = colostomie sigmoïdienne de décharge 2 = colostomie de décharge (pour fistule RV) *1 = sphinctérotomie, puis colostomie de décharge*	1/8 = 1 mois 6/8 = oui, mais délai NR *1/8 = pas arrêt du nicorandil (décès avant d'une perforation digestive)*	NR	//
McKenna DJ et al., 2007, 1 cas	non	40 mg	2 ans	11 mois		5 mois	NR	//
Claeys A et al., 2006, 2 cas cas n°1	oui (20 mg/1 an)	40 mg	2 semaines	6 mois		incomplète (décès)	décès	//
cas n°2	oui (40 mg/10 ans)	60 mg	2 ans	1 an		1 mois	NR	//
Toquero L et al., 2006, 6 cas	NR	de 40 à 60 mg (surtout 60 mg)	NR	de 3 sem à 20 mois (médiane= 6 mois)	1 = intervention de Hartmann (diverticulite perforée)	5 = 4 sem 1 = plus long (?)	NR	1 = oui, avec récidive
Rival AL et al., 2006, 1 cas	non	40 mg	3 mois	> 2 ans	fissurectomie	3 mois	6 mois	//
Cooke NS et al., 2006, 10 cas	NR	de 40 à 120 mg (médiane = 60 mg/j)	de 5 à 66 mois (médiane = 26,6)	de 1,5 à 61 mois (médiane = 22,6)	3 = colostomie de décharge	de 2 à 16 sem (médiane = 12)	NR	//
Cooke NS et al., 2005, 3 cas	NR	de 60 à 120 mg (pas de médiane)	de 7 à 66 mois (médiane = 43)	de 8 à 61 mois (médiane = 29)	1 = colostomie de décharge	de 12 à 16 sem	NR	
Wong T et al., 2005, 1 cas	non	60 mg	4 à 5 ans	13 mois		9 sem	NR	//
Malik R et al., 2005, 2 cas								

cas n°1 cas n°2	oui (40 mg/3ans) non	60 mg 60 mg	6-8 sem 3 ans	12 mois NR	colostomie de décharge résection iléale terminale (car perforation de l'intestin grêle) puis colostomie de décharge	6 sem 8 sem	NR NR	// //
Katory M et al., 2005, **24 / 26 cas**	NR	de 20 à 60 mg (médiane = 60mg)	de 2 à 24 mois (médiane = 12)	de 5 à 20 sem (médiane = 12) pour ceux cicatrisés	1 = greffe de peau ; 3 = stomies d'aval 2 = débridement périnéal *1 = résection abdomino-périnéale mais exclue*	10 = complète en 5 à 20 sem (médiane=12) 9 = incomplète ; 1 = disparition des douleurs puis reprise 2 = pas arrêt ; 2 = décès rapide (autre cause)	médiane = 5 mois (de 1 à 6 mois)	//
Katory M et al., 2004, 12cas	NR	60 mg	NR	NR	3 stomies d'aval 1 résection abomino-périnéale	9 = incomplète 2 = pas arrêt nicorandil 1 = disparition des douleurs puis reprise	2 mois	//
Watson A et al., 2004, 13 cas	oui = 7 ; non = 6 (??/??)	1 à 20 mg ; 2 à 40 mg 9 à 60 mg ; 1 à 80 mg	quelques semaines (plutôt 1 ???)	de 1 à 18 mois		12 = complète 1 = incomplète (décès)	NR	//
Renwick AA et al, 2004, 8 cas	oui = 2 ; non = 6 (40 mg/??)	7 à 60 mg et 1 à 120 mg	de 4 à 23 mois (médiane = 16)	de 1 à 24 mois (médiane = 9,5)		de 2 à 6 mois (médiane = 4)	NR	pas de récidive, même après reprise à 40 mg/j chez 2 patients
Passeron T et al., 2004, 1 cas	non	60 mg	quelques semaines	36	fistulectomie chirurgicale	12 semaines	NR	
Vella M et al., 2002, 3 cas = EXCLUS	*NR*	*2 à 60 mg et 1 à 40 mg*	*NR*	*NR*		*pas de guérison car pas arrêt nicorandil*	*décès 6 mois après apparition* des lésions	//
Watson A et al., 2002, 5 cas	NR	4 à 60 mg et 1 à 20 mg	NR	de 2 à 4 mois		quelques semaines (?)	NR	//

NR = non renseigné

Tableau 6. Epidémiologie des lésions anales et périanales induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombre de cas	Sexe Femme (F) / Homme (H)	Age	Pays
Williams C et al., 2007, 7/8 cas *et 1/8 cas (2ème) = EXCLU*	2 F / 1 H (4/8) *+ 1 F rouge*	82 (1/8) *75 ans (1/8)*	Grande-Bretagne
McKenna DJ et al., 2007, 1 cas	1 F	73 ans	Grande-Bretagne
Claeys A et al., 2006, 2 cas			
cas n°1	1 F	89 ans	France
cas n°2	1 F	79 ans	France
Toquero L et al., 2006, 6 cas	1 F / 5 H	de 64 à 84 ans (médiane = 75 ans)	Grande-Bretagne
Rival AL et al., 2006, 1 cas	1 H	71 ans	France
Cooke NS et al., 2006, 10 cas	3 F / 7 H	de 58 à 84 ans (médiane = 72,9 ans)	Grande-Bretagne
Cooke NS et al., 2005, 3 cas	1 F / 2 H	de 63 à 73 ans (médiane = 67 ans)	Grande-Bretagne
Wong T et al., 2005, 1 cas	1 F	78 ans	Grande-Bretagne
Malik R et al., 2005, 2 cas			
cas n°1	1 F	64 ans	Grande-Bretagne
cas n°2	1 F	81 ans	Grande-Bretagne
Katory M et al., 2005, 26 cas ***avec 2 cas exclus***	10 F / 16 H	de 58 à 92 ans (médiane = 75,5 ans)	Grande-Bretagne
Katory M et al., 2004, 12 cas	NR	NR	Grande-Bretagne
Watson A et al., 2004, 13 cas	4 F / 9 H	de 60 à 90 ans (médiane = 72 ans)	Grande-Bretagne
Renwick AA et al, 2004, 8 cas	3 F / 5 H	de 55 à 83 ans (médiane = 64 ans)	Grande-Bretagne
Passeron T et al., 2004, 1 cas	1 H	52 ans	France
Vella M et al., 2002, 3 cas = EXCLUS	*1 F / 2 H*	*66 (F), 76 et 86 ans (H)*	*Grande-Bretagne*
Watson A et al., 2002, 5 cas	4 F / 1 H	de 72 à 91 ans (médiane = 76 ans)	Grande-Bretagne

NR = non renseigné

Tableau 7. Caractéristiques cliniques des lésions anales et périanales induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombre de cas	nombre de lésions(péri-anales)	taille du grand diamètre (en cm)	Localisation	Histopathologie	Autres lésions dues au nicorandil
Williams C et al., 2007, **7/8 cas** ***et 1/8 cas (2ème) = EXCLU***	1 = 1 ; 1 = plusieurs autres = NR	NR	périanale	*1 = inflammation chronique non spécifique* autres = NR	*1 = ulcération orale et péristomiale +/- digestive : décès* *suite à perforation intestin grêle*
McKenna DJ et al., 2007, 1 cas	1 lésion	NR	périanale	NR	ulcère de jambe
Claeys A et al., 2006, 2 cas					
cas n°1	1 lésion	5 cm	périanale	NR	ulcère dorsal et périvulvaire
cas n°2	plusieurs	3 cm	périanale	ulcération non spécifique sans malignité	périvulvaire
Toquero L et al., 2006, 6 cas	1 lésion	NR	anale, périanale	6 = inflammation chronique non spécifique	1 = ulcération orale
Rival AL et al., 2006, 1 cas	plusieurs	extension cutanée importante : 5 sur 3 cm	anales et périanales	inflammation chronique non spécifique, sans néoplasie, vasculite ni granulome	
Cooke NS et al., 2006, 10 cas	1 lésion	lésion la plus grande = poso. la plus importante	périanale	inflammation non spécifique (nombre de cas non précisé)	2 = ulcérations orales
Cooke NS et al., 2005, 3 cas	1 lésion	NR	périanale	inflammation non spécifique	
Wong T et al., 2005, 1 cas	plusieurs	NR	périanale	périanale : tissu de granulation myxoide, dépôts de fibrine, et infiltrat inflammatoire; présence dans le derme d'élastophagocytose par des cellules géantes	psoriasis inversé ?
Malik R et al., 2005, 2 cas					
cas n°1	plusieurs accollées	NR	périanale	infiltrat dermique inflammatoire chronique non spécifique absence de granulome, malignité ni vascularite non spécifique	périnéale et vulvaire
cas n°2	1 lésion	NR	périanale (fissure anale initiale	NR	péristomale

			puis abcès et fistulisation)		
Katory M et al., 2005, **24 / 26 cas**	1 lésion	NR	anale *1 = sacrée*	24 = non spécifique (absence de maladie tumorale, infectieuse, inflammatoire)	
Katory M et al., 2004, 12 cas **Watson A et al., 2004, 13 cas**	NR 1 lésion	NR NR	anale anale, périanale 1 = avec hémorroïdes 1 = avec "infection" ano-rectale	NR 12 = tissu de granulation associé à une inflammation aiguë, sans granulome ni malignité	
Renwick AA et al, 2004, 8 cas	1 lésion	NR	4 = anale 1 = anale suite à polypectomie 1 = périanale suite à abcès 2 = périanale suite à hémorroïdes	8 = petits vaisseaux sanguins dilatés et épithélium squameux inflammé, sans dysplasie ni maligité	
Passeron T et al., 2004, 1 cas	2 lésions accollées	NR	anale, avec fistulisation puis une 2nde périanale	tissu de granulation associé à une inflammation aiguë, sans granulome ni malignité ni vascularite; la peau adjacente montait une dystrophie avec dyskératose et parakératose	
Vella M et al., 2002, 3 cas ***= ECLUS***	*1 lésion*	*NR*	*anale*	*sans spécificité*	
Watson A et al., 2002, 5 cas	1 lésion	NR	anale	tissu de granulation associé à une inflammation aiguë, sans granulome ni malignité	

NR = non renseigné

Tableau 8. Chronologie des autres lésions cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombre de cas	Lésions antérieures non étiquetées	Traitements antérieurs (hors topiques)	Délai de l'antériorité	Posologie quotidienne à l'apparition des lésions	Délai d'apparition des lésions sans modification de posologie	Durée des lésions	Guérison (semaines)	Suivi (mois)
Abdelrazeq AS, 2007, 4 cas								
cas n°1	abcès périanal + fissure anale	colostomie sigmoïdienne d'aval + corticothérapie générale + ciclosporine A	//	60 mg	2 ans	3,5 ans	8 semaines	NR
cas n°2,3,4	2/3 = cancer colique 1/3 = colectomie sur colite ulcéreuse	2/3 = colostomie d'aval 1/3 = iléostomie	//	2/3 = 20 mg 1/3 = 40 mg	6, 19 et 60 mois	NR	de 3 à 9 semaines	6 mois
Ogden S et al., 2007, 4 cas								
cas n°1	fistule colovaginale fistule vésico-vaginale sévère	colostomie de décharge	NR (> 1 an)	NR	3 ans	NR (> 1 an)	2 mois	NR
cas n°2	abcès fosse iliaque fistule colovaginale	intervention de Hartmann	1 an	40 mg	NR	2 semaines	10 mois	NR
cas n°3	diverticulite fistulisée colique	iléostomie	3 mois	40 mg	NR	2 mois	3 mois	NR
cas n°4	ulcère périanal + fistule colovésicale	colostomie de décharge	NR (environ 1 an)	20 mg	NR	NR	3 mois	NR
McKenna DJ et al., 2007, 1 cas	//	contention veineuse corticothérapie générale	//	40 mg	2 ans	11 mois	5 mois	NR
Claeys A et al., 2006, 2 cas								
cas n°1	//	//	//	40 mg	2 semaines	6 mois	incomplète (décès)	décès
cas n°2	//	//	//	60 mg	2 ans	1 an	1 mois	NR
Egred M et al., 2006, 1 cas	NR	NR		60 mg	2 ans	NR	oui, mais délai NR	NR
King PM, 2004, 1 cas = EXCLU	*ulcère de jambe*	*corticothérapie générale*		*60 mg*	*NR*	*NR*	*arrêt du nicorandil ?*	//

Tableau 9. Epidémiologie des autres lésions cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombre de cas	Sexe Femme (F) / Homme (H)	Age	Pays
Abdelrazeq AS, 2007, 4 cas			
cas n°1	1 F	93 ans	Grande-Bretagne
cas n°2,3,4	3 F	57,80 et 86 ans	Grande-Bretagne
Ogden S et al., 2007, 4 cas			
cas n°1	1 F	83 ans	Grande-Bretagne
cas n°2	1 F	82 ans	Grande-Bretagne
cas n°3	1 H	59 ans	Grande-Bretagne
cas n°4	1 F	63 ans	Grande-Bretagne
McKenna DJ et al., 2007, 1 cas	1 F	73 ans	Grande-Bretagne
Claeys A et al., 2006, 2 cas			
cas n°1	1 F	89 ans	France
cas n°2	1 F	79 ans	France
Egred M et al., 2006, 1 cas	1 F	69 ans	Grande-Bretagne
King PM, 2004, 1 cas = EXCLU	*1 F*	*53 ans*	*Grande-Bretagne*

NR = non renseigné

Tableau 10. Caractéristiques cliniques des autres lésions cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil

Auteurs, Année, Nombre de cas	nombre de lésions	taille du grand diamètre (en cm)	Localisation	Histopathologie	Autres lésions dues au nicorandil
Abdelrazeq AS, 2007, 4 cas					
cas n°1	1 lésion	NR (photos = gds)	ulcère paracolostomial	inflammation aiguë et tissu de granulation, sans signe	
	1 lésion		+ ulcère ombilical	de malignité ni infectieuse, ni de vasculite	
	1 lésion		+ fissure anale		
cas n°2,3,4	1 lésion	NR	ulcère paracolostomial	(idem)	
Ogden S et al., 2007, 4 cas					
cas n°1 - A	3 lésions		vulvaire		
- B	1 lésion		+ péristomiale		
cas n°2 - A	1 lésion	NR	péristomiale	NR	
- B	1 lésion	NR	+ ulcère fosse iliaque gauche	NR	
cas n°3	2 lésions	NR	péristomiale	NR	
cas n°4	NR	NR	péristomiale	NR	périanale (simultanément)
McKenna DJ et al., 2007, 1 cas	1 lésion	10,5 x 9,5 cm	ulcère de jambe droite	NR	périanale (simultanément)
Claeys A et al., 2006, 2 cas					
cas n°1	2 lésions	8 cm	périvulvaire	NR	périanale
			+ ulcère dorsal		
cas n°2	plusieurs	2 cm	périvulvaire	ulcération non spécifique, sans malignité	périanale
Egred M et al., 2006, 1 cas	plusieurs	NR	intestin grêle et colon	ulcération non spécifique	orale + anale
King PM, 2004, 1 cas = EXCLU	*multiple*	*NR*	*perforation iléale terminale + multiple ulcérations iléales*	*perforation non spécifique, inflammation polymorphe*	*ulcère de jambe ?*

Nous avons décrit en août 2006 deux cas d'ulcérations péri-anales associées à des ulcérations **péri-vulvaires**, dont l'un présentait aussi une **ulcération dorsale, à distance des muqueuses**, clairement secondaire au nicorandil [1].

C'est en 2006 que le nicorandil est clairement mis en cause par Egred *et al.* pour la première fois dans des **ulcérations digestives**, associées d'ailleurs à des ulcérations orales et anales, [37]. Le cas de King et al manque malheureusement de pertinence devant l'absence de précision sur l'arrêt du nicorandil et l'évolution des lésions [38].

En 2007, Mc Kenna *et al.* rapportent le cas d'un important **ulcère de jambe** secondaire au nicorandil, avec la description de toutes les difficultés diagnostiques auxquelles se sont trouvés confrontés les médecins. Cet ulcère était associé à des lésions périanales [39].

4.1.2. Quantification des différentes lésions cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil

En additionnant l'ensemble des cas rapportés dans la littérature d'ulcérations cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil, jusqu'en juillet 2007, nous dénombrons parmi 158 patients:

- 69 cas d'ulcérations orales, dont 66 cas pertinents,
- 82 cas d'ulcérations anales et péri-anales, dont 76 cas pertinents,
- 3 cas d'ulcérations vulvaire et péri-vulvaires,
- 9 cas d'ulcérations péristomiales, dont 8 cas pertinents,
- 6 cas d'ulcérations cutanées de topographie éloignée des muqueuses, dont 5 cas pertinents,
- 2 cas d'ulcérations intestinales (coliques et/ou grêle) dont 1 pertinente et l'autre compliquée de perforation digestive.

4.1.2.1. Ulcérations orales

Trois cas d'ulcérations orales manquent de pertinence [40,41] du fait de l'absence d'arrêt du nicorandil (pour des raisons essentiellement cardiologiques), ne permettant pas de juger de l'imputabilité stricte du médicament dans la survenue des ulcérations.
De plus, les cas décrits par Cribier *et al.* [42] ont été intégrés ultérieurement à la série de Marquart-Elbaz [43].

4.1.2.2. Ulcérations anales et/ou péri-anales

Les trois cas d'ulcérations anales de Vella et al semblent intéressants, mais l'absence d'arrêt du médicament ne permet pas de conclure à leur imputabilité [44].
Katory et al exclurent deux cas de leur série, un avec une escarre sacrée que n'atteignait pas le canal anal, et l'autre ayant subi une résection abdomino-périnéale du rectum pour des ulcérations anales [45]. A postériori ces deux cas pourraient très bien être secondaires au nicorandil. D'ailleurs Katory et al intégraient ce dernier cas dans leur série initiale [46].
Les cinq cas de Watson *et al.* de 2002 [34] sont intégrés dans une série plus importante de treize cas deux ans plus tard par le même auteur principal [47]. De même Katory et al ont intégré leurs douze cas d'une première série [45] au sein d'une série plus conséquente de vingt-quatre cas l'année suivante [46].
Dans leur série de huit cas, Williams *et al.* décrivent deux cas de façon plus détaillée [48]. Un de ces deux cas manque de pertinence car la patiente décède avant que le nicorandil ait pu être arrêté. Les auteurs soulignent d'ailleurs l'impossibilité de retenir formellement l'étiologie du nicorandil. Cependant l'histoire de la maladie et la description clinique, appuyée de photographies, rendent ce cas très évocateur. Il associerait des ulcérations orale, péri-anale, cutanée (péristomiale) et digestive (décès par perforation de l'intestin grêle). Ce serait le seul cas rapporté d'une telle association d'ulcérations.

4.1.2.3. Autres ulcérations cutanéo-muqueuses

Concernant le cas rapporté par King *et al.*, l'imputabilité du nicorandil dans la survenue des ulcérations digestives compliquées de perforation semble très compatible [38]. Cependant nous ne pouvons pas l'affirmer (comme le précisent les auteurs) du fait de l'emploi d'une corticothérapie systémique, de l'absence de précision sur l'arrêt du nicorandil ni de l'évolution clinique ultérieure de la patiente. De plus, celle-ci présentait un ulcère de jambe non expliqué (bilan étiologique réalisé non précisé). Avec du recul, nous pourrions imaginer qu'il pourrait être secondaire aussi au nicorandil. D'autant que Mc Kenna *et al.* ont décrit ultérieurement un cas très intéressant d'**ulcère de jambe** induit par le nicorandil [39].

Par contre, en 2006, Egred *et al.* ont décrit le cas pertinent d'une patiente ayant eu des **ulcérations digestives**, associées à des ulcérations orales et anales, qui ont toutes cicatrisées après l'arrêt du nicorandil [37].

4.1.2.4. Autres ulcérations cutanéo-muqueuses possibles à posteriori

4.1.2.4.1. Autres lésions cutanéo-muqueuses associées

Plusieurs patients ayant eu des ulcérations cutanéo-muqueuses autres que orales, anales et péri-anales, ont présenté des lésions muqueuses digestives ou cutanées durant les quelques mois ou années qui précédaient l'apparition d'ulcérations diagnostiquées comme étant secondaires au nicorandil, avec une impression de continuité temporelle entre les deux types de lésions. Nous les retrouvons principalement dans les cas rapportés les plus récents. A postériori nous pourrions imaginer que ces lésions étaient également en rapport avec le médicament. Ceci concerne :

- 2 cas de fistule colovaginale,
- 1 cas de fistule colovésicale,
- 1 cas de fistule vésicovaginale,
- 1 cas de colite ulcéreuse,

- 1 cas de diverticulite colique fistulisée,
- 1 cas d'abcès péri-anal avec fissure à la partie supérieure de la fente anale,
- 1 cas d'abcès de la fosse iliaque.

Ce sont des lésions aux conséquences importantes, car elles se sont soldées par :

- une colostomie de décharge dans 5 cas,
- une iléostomie de décharge dans 2 cas.

4.1.2.4.2. Antécédents d'interventions chirurgicales digestives

Parmi les patients ayant eu des ulcérations anales et/ou péri-anales, nous retrouvons un grand nombre de patients aux antécédents d'interventions chirurgicales digestives :

- 10 cas de colostomie de décharge, dont 1 cas pour diverticulite perforée, 1 cas pour fistule rectovaginale, et 1 cas pour cancer colique,
- 3 cas de stomies d'aval (sans précision),
- 1 cas de résection iléale terminale (pour perforation),
- 1 cas de résection abdomino-périnéale pour ulcération anale,
- 1 cas de fistulectomie,
- 1 cas de fissurectomie,
- 1 cas de sphinctérotomie,
- 2 cas de débridement périnéal.

L'étiologie de ces lésions digestives n'est que très rarement précisée. Nous ne sommes donc pas en mesure de rendre responsable le nicorandil de ces lésions. Il est tout de même surprenant que leur étiologie soit si rarement précisée : manque de place dans l'exposé de l'article (peu probable) ? Étiologie non connue des auteurs (hormis une fois pour un cancer colique qui écarte clairement l'hypothèse médicamenteuse) ? Cette dernière possibilité renforce la suspicion.
Le nombre important de cas semblables favorise le doute sur une éventuelle imputabilité du nicorandil : on ne dénombre pas moins de 19 stomies de décharges d'étiologie indéterminée.

Il serait intéressant d'analyser les différents dossiers pour savoir si cette étiologie ne pourrait pas être retenue, d'autant plus qu'il s'agit de lésions pouvant mettre en jeu le risque vital des patients, nécessitant parfois de lourdes interventions.

L'ensemble des commentaires qui suivent concerne les différents cas pertinents rapportés. Nous avons écarté de l'étude ceux qui l'étaient moins.
A noter que les cas de Claeys et al. [1], et Mc Kenna et al. [39] ne seront pas comptabilisés deux fois, même si ils sont intégrés dans deux tableaux différents à chaque fois.

4.1.3. Association de différentes lésions cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil

Jusqu'en 2005, il n'y a pas eu d'observation rapportée d'ulcérations secondaires au nicorandil ayant des topographies éloignées les unes des autres, et certains auteurs le faisaient remarqué [36]. Mais désormais nous pouvons répertorier plusieurs cas pertinents:

- 3 cas d'ulcérations orales et anales/péri-anales [49,50],
- 1 cas d'ulcérations péri-anale et périvulvaires [1],
- 1 cas d'ulcérations péri-anale, péri-vulvaire et cutanée à distance de muqueuses [1],
- 2 cas d'ulcérations péri-anale et cutanée à distance de muqueuses [36,39],
- 1 cas d'ulcérations orale, anale et digestive [37],
- 1 cas d'ulcérations péri-anale et péristomiale [51],
- 1 cas d'ulcérations périvulvaire et péristomiale [51],
- 2 cas d'ulcérations péristomiale et cutanée à distance de muqueuses [51,52].

L'émergence tardive de nombreuses associations peut être le résultat d'une attention particulière des différents thérapeutes aux effets secondaires du nicorandil, de plus en plus fréquents et variés dans leur topographie.

Un des huit cas décrits par Williams *et al.* [48] manque de pertinence car la patiente décède avant que le nicorandil ait pu être arrêté (cf. chapitre ci-dessus). Cependant l'histoire de la maladie et la description clinique appuyée de photographies rendent ce cas très évocateur. Ce cas est très intéressant car il associerait des ulcérations orale, péri-anale, cutanée (péristomiale) et digestive (décès d'une perforation de l'intestin grêle). Ce serait le seul cas rapporté d'une telle association.

4.1.4. Aspects cliniques des lésions cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil

4.1.4.1. Caractères généraux

Ces lésions sont décrites comme :

- étant ulcéreuses,
- ayant un pourtour bien limité,
- ayant une bordure inflammatoire,
- présentant un fond jaunâtre, d'aspect « beurre frais »,
- n'étant pas infiltrées,
- étant très douloureuses.

Cependant ces caractères cliniques ne sont pas tous retrouvés chez chacun des patients.

4.1.4.2. Lésions orales : aphtes ou ulcérations ?

Les premières lésions induites par le nicorandil étaient décrites au niveau oro-buccal [33]. Elles pouvaient se situer sur toutes les parties de la cavité buccale, sachant qu'il y avait une majorité des lésions qui se présentait sur la langue (Tableau 4).

Devant l'aspect des lésions décrit ci-dessus et la localisation, les premiers auteurs parlaient d'« aphtes », et même d'« aphtes géants » devant leur grande taille. Puis il y a eu une période de confusion dans la classification des lésions, certains auteurs les étiquetant « aphtes » et autres d'« ulcérations ».

Une clarification de la terminologie de ces lésions a été entreprise en 2003 par Boulinguez *et al.* [53]: ils ont interrogé 60 dermatologues sur 13 photographies de lésions ulcéreuses orales induites par le nicorandil, sans que les spécialistes ne connaissent le diagnostic. Ils ont obtenu une différence significative ($p<0,001$) entre le nombre de diagnostics d' « aphtes » (28,2%) et d' « ulcération non-aphtoïde » (71,8%). Le diagnostic d' « ulcérations non-aphtoïdes » était associé de manière significative à l'absence de fond jaunâtre ($p<0,001$), la forme linéaire ($p<0,006$) et l'absence de pourtour inflammatoire ($p<0,003$).

Par la suite, le terme employé par les différents auteurs était « ulcération » et non plus « aphte ». Ceci a d'autant plus de sens que d'autres localisations d'ulcérations ont été décrites ultérieurement, notamment au niveau cutané.

4.14.3. Taille des lésions

Leur taille est essentiellement précisée chez les patients ayant des ulcérations orales, ceux-ci serviront donc de référence.

Une nouvelle caractéristique de ces lésions est ainsi leur grande taille : elles mesurent toutes entre 1 et 3 centimètres de diamètre, hormis chez 1 patient chez qui elle mesure 6 centimètres [54] ; chez peu de patients elles mesurent entre 0,5 et 1 cm [43].

Une des explications à cette taille importante pourrait être le retard diagnostic.

4.1.4.4. Nombre de lésions

Le nombre de lésions chez un même individu varie de 1 à 3 dans la majorité des cas quelque soit leur localisation. Elles peuvent cependant être plus nombreuses, notamment lorsqu'il s'agit de localisations anales, péri-anales ou digestives.

4.1.4.5. Séquelles

Les lésions de très grande taille peuvent laisser des cicatrices après leur guérison à l'arrêt du nicorandil, contrairement à la majorité des lésions.

4.1.5. Aspects histologiques des lésions cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil

La plupart des résultats histologiques des différentes ulcérations cutanéo-muqueuses induites par le nicorandil objectivent une inflammation (aiguë ou chronique) non spécifique.

Certains auteurs ont décrit des particularités histologiques :

- 1 cas de sialadénite avec infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire, accompagné de quelques formations microgranulomateuses comportant des cellules géantes [55],
- 1 cas d'ulcération épidermique avec vasculite leucocytoclasique dermique [56],
- 3 cas avec un infiltrat riche en polynucléaires éosinophiles [42,43,57],
- 16 cas présentant un tissu de granulation avec infiltration inflammatoire, parfois riche en polynucléaires éosinophiles et neutrophiles [36,47,58,59],
- 1 cas avec présence d'élastophagocytose dermique avec des cellules géantes [36].

L'aspect histologique de « tissu de granulation avec infiltrat inflammatoire, parfois riche en polynucléaires éosinophiles et neutrophiles » demeure celui d'une inflammation tissulaire non spécifique, sans granulome à proprement parlé.

Ainsi nous retrouvons des disparités histologiques chez 5 patients sur 84 à 95 patients (nombre variable de patients du fait du manque de précision de l'observation de Cooke *et al.* [49]) qui ont eu une ou plusieurs biopsies avec étude histologique rapportées dans les observations.

L'analyse de ces variations histologiques est détaillée dans le paragraphe 7.3.3.

4.1.6. Posologie de nicorandil

4.1.6.1. Généralités

Les posologies quotidiennes de nicorandil à l'apparition des lésions varient de 10 mg [58] à 120 mg [49,60,61].
Les posologies les plus fréquentes sont 40 à 60 mg par jour, qui regroupent 103 cas sur 122, soit environ 85 % des patients.
A noter qu'environ 36 patients avaient des posologies supérieures aux recommandations des fiches de transparence du médicament puisque la posologie maximale conseillée est de 40 mg/j.
Nous pourrions expliquer cette variabilité par une susceptibilité personnelle au nicorandil, mais il faut certainement prendre en compte l'état général et la corpulence qui diffèrent d'un patient à l'autre. D'autre part rappelons que la pharmacocinétique du nicorandil ne serait pas modifiée par les insuffisances rénale et/ou hépatique, ni par l'âge (paragraphe 3.3.2.3.).

4.1.6.2. Augmentation de la posologie

Des ulcérations apparaissent chez ces patients:

- alors que le nicorandil est poursuivi à la même posologie depuis son introduction
- ou alors qu'il a été augmenté de posologie en cours de traitement.

Cette seconde possibilité concerne tout de même 20 patients sur 78 chez qui les renseignements concernant l'augmentation ou non de la posologie du médicament sont précisés, soit environ 25% des patients. Avant que des ulcérations n'apparaissent chez ces patients, le nicorandil

pouvait être pris à une posologie identique, allant de 20 mg à 60 mg (avant que celle-ci ne soit augmentée), pendant des périodes qui s'échelonnaient de 2,5 mois à 10 ans de traitement (durée précisée chez 6 patients seulement).

4.1.6.3. Réintroduction du nicorandil

Le nicorandil a été réintroduit chez 5 patients qui avaient présenté des ulcérations orales ou anales/péri-anales.

Cette nouvelle prise du médicament se soldait chez 3 patients par la récidive des douleurs suivie de la réapparition des ulcérations. Ceci concernait 2 patients pour des raisons d'instabilité de leur coronaropathie [62,63], et 1 patient lors d'une tentative volontaire de réintroduction du nicorandil (avec l'accord du patient) [58]. Dans ce dernier cas, l'ulcération orale réapparaissait alors que le nicorandil était à une posologie plus faible (5 mg contre 10 mg par jour antérieurement).
Chez ces trois patients, le délai de réapparition des lésions étaient beaucoup plus court qu'initialement : de 2 jours à 3 semaines, contre un délai d'apparition initiale allant de 3 semaines à 8 mois.

Par contre Renwick *et al.* ont décrit 2 cas de réintroduction du nicorandil avec une posologie plus faible (40 mg contre 60 mg par jour) chez des patients ayant une cardiopathie instable, sans que de nouvelles lésions anales ne soient réapparues. Cependant ils ne précisaient pas le délai de surveillance du patient après cette réintroduction [60].

4.1.6.4. A retenir

L'ensemble de ces données nous fait donc suspecter un caractère dose-dépendant de cet effet secondaire du nicorandil

4.1.7. Délai d'apparition des lésions

Il existe toujours un délai de latence plus ou moins long avant l'apparition des lésions induites par cette molécule.

Certaines ulcérations n'apparaissent qu'après augmentation de la posologie du nicorandil : ces patients peuvent rester avec une posologie identique du médicament allant de 20 mg à 60 mg (avant que celle-ci soit augmentée) pendant des périodes qui s'échelonnent de 2,5 mois à 10 ans de traitement (durée précisée chez 6 patients seulement), sans apparition d'ulcérations.

Chez les patients dont le nicorandil est resté à la même posologie, les ulcérations apparaissent après 1 semaine à 3 ans de traitement, si nous rassemblons l'ensemble des cas aux localisations différentes.

Le délai d'apparition (sans modification de la posologie) des ulcérations varie pour celles:

- orales : de 1 semaine [64] à 30 mois [42], avec une médiane de 6,2 mois (dont 22 cas avant 2 mois, et 8 cas après 1 an, sur 56 patients)
- anales/péri-anales : de 2 semaines [1] à 3 ans [35], avec une médiane de 16 mois (dont 4 cas avant 2 mois, et 47 cas après 1 an, sur 52 patients)
- cutanéomuqueuses autres : de 2 semaines [1] à 3 ans [51], avec une médiane de 24,2 mois (dont 1 cas avant 2 mois, et 7 cas après 1 an, sur 9 patients)

Il est intéressant d'observer un délai de latence variant selon les individus, mais aussi selon la localisation des ulcérations cutanéomuqueuses.
D'un patient à l'autre, le délai de latence peut être très court (1 à 2 semaines) comme très long (2 à 3 ans). On ne connaît pas les facteurs personnels pouvant faire varier cette susceptibilité individuelle. Les troubles des fonctions rénale et hépatique n'y participeraient pas (paragraphe 3.3.2.3.).

4.1.8. Durée des lésions avant que le diagnostic ne soit évoqué

Les ulcérations cutanéomuqueuses peuvent durer parfois très longtemps avant que le diagnostic ne soit évoqué.

Cette durée varie en effet pour les ulcérations :

- orales : de 3 semaines [55] à 2 ans [56], avec une médiane de 5,8 mois (sur 50 patients)
- anales/péri-anales : de 3 semaines [63] à 61 mois [49], avec une médiane de 9,65 mois (sur 54 patients)
- cutanéomuqueuses autres : de 2 semaines [51] à 3,5 ans [52], avec une médiane de 12,2 mois (sur 7 patients)

De manière générale, les ulcérations orales induites par le nicorandil sont diagnostiquées plus tôt que les ulcérations anales, péri-anales et les autres localisations.
Ceci peut s'expliquer par le fait que les ulcérations orales soient les premières localisations rapportées dans la littérature, et ainsi les plus documentées.
Les descriptions des autres localisations (périvulvaires, cutanées, digestives) sont récentes et peu connues, ce qui peut expliquer partiellement cette durée médiane longue, d'environ 1 an, avant que le diagnostic soit évoqué.
D'ailleurs, depuis 2001, la durée d'évolution des cas d'ulcérations orales ne dépasse pas 6 mois. Tandis que la dernière publication rapporte un cas d'ulcérations péristomiale et cutanée ayant persisté 3,5 ans [52].

Le diagnostic est parfois évoqué rapidement, mais ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les diagnostics différentiels éventuels. Ceci peut prolonger de plusieurs semaines l'arrêt du nicorandil.

Il est important d'évoquer le plus tôt possible le diagnostic, d'autant que les patients peuvent être très gênés par ces ulcérations, et que pour certaines localisations (ex : digestives) le pronostic vital est engagé.

4.1.9. Evolution des lésions à l'arrêt du médicament

Pour l'ensemble des cas pertinents d'ulcérations induites par le nicorandil, une disparition des douleurs et une régression (partielle ou complète) des lésions ont été observées. Le caractère algique des lésions précèdent leur régression.
Ces caractéristiques font partie du diagnostic d'ulcération induite par le nicorandil.

La cicatrisation complète a été obtenue chez 133 des 145 patients (soit 92%).
La cicatrisation fut partielle chez 12 patients, dont 2 du fait d'un décès précoce des patients [1,47]. Pour les 10 autres patients [46], les auteurs ne précisent pas la cause d'absence de cicatrisation complète. Celle-ci peut être le fait d'un suivi trop court de certains patients (suivi variant de 1 à 6 mois), ou d'une seconde étiologie associée au nicorandil provoquant ces ulcérations chez ces patients.

La durée nécessaire pour obtenir une cicatrisation complète varie de 1 semaine [43,65-67] à 10 mois [51], sachant que nous dénombrons 75 cas ayant cicatrisé en moins de 2 mois et 88 cas en moins de 3 mois parmi les 105 cas des diverses ulcérations induites par le nicorandil où ce renseignement de délai de cicatrisation est rapporté.

Il est intéressant d'observer qu'en ce qui concerne les ulcérations orales, la quasi-totalité des cas (52 des 54 cas) ont cicatrisé en moins de 2 mois. Tous ces cas d'ulcérations orales ont cicatrisé en moins de 3 mois après l'arrêt du nicorandil.
De plus on dénombre environ 26 cas d'ulcérations anales et/ou péri-anales parmi 41 cas, et 8 cas d'autres ulcérations cutanéomuqueuses parmi 10 cas, ayant cicatrisé en moins de 3 mois.
Le fait que des ulcérations aient cicatrisé rapidement pourrait s'expliquer par un diagnostic plus précoce (paragraphe 4.1.8.) dans ces localisations, et donc une taille plus petite de ces lésions qui cicatriseraient plus vite : c'est le cas notamment des ulcérations orales.

4.1.10. Autres effets secondaires du nicorandil

Dans les articles rapportant des ulcérations cutanéomuqueuses induites par le nicorandil, il n'est pas signalé que ces patients présentaient d'autres effets secondaires habituellement imputés au nicorandil, comme des céphalées (paragraphe 3.5.). La présence d'un autre effet secondaire

précédant les ulcérations n'est donc pas un facteur prédictif de la survenue de cet effet secondaire.

4.2. Epidémiologie des lésions cutanéomuqueuses induites par le nicorandil

4.2.1. Historique des publications et des notifications du VIDAL®

Le nicorandil a été successivement commercialisé au Japon (1984), en Corée (décembre1985), en France et en Grande-Bretagne (septembre 1994), aux Pays-Bas (décembre 1994), au Danemark (mars 1995), en Suisse (avril 1995), à Taiwan (décembre 1996), en Autriche (juillet 1997), au Portugal (octobre 1997), en Irlande (janvier 1998), en Australie (février 1998) [68].

Les premiers cas d'ulcérations orales qui lui sont imputés ont été observés et signalés aux services de pharmacovigilance française durant l'été 1996 et publiés en 1997 [33]. Une lettre d'information a été envoyée par les laboratoires à tous les médecins français en juillet 1997 et cet effet indésirable figure depuis 1998 dans le VIDAL®. Cette rapidité de réaction explique sans doute le nombre important de cas répertoriés en France entre 1997 et 1999 [68]. Cet effet secondaire à type d'ulcération orale fut déclaré dans le « British National Formulary » en 1999.
De la même façon, les ulcérations anales ayant été rapportées en 2002 par des auteurs anglais [34], sont inscrites dans le VIDAL® au chapitre des effets indésirables du nicorandil depuis 2005.
Par contre les autres types d'ulcérations secondaires au nicorandil, telles les ulcérations digestives et cutanées diverses, ne sont pas signalées dans le VIDAL®.

4.2.2. Localisations démographiques

Les premiers cas décrits d'ulcérations orales provenaient de France. C'est d'ailleurs à partir de deux cas cliniques observés dans le service de dermatologie du CHU de NANCY que cet effet secondaire a été publié pour la première fois en 1997 [33], soit trois ans après l'autorisation de mise sur le marché.

A partir de 1999, nos confrères Anglais et Irlandais ont rapporté la majorité des cas, accompagnés de quelques cas Portugais.

Plus surprenant est l'absence presque totale (un seul cas publié par Jang *et al.* [58]) de cas publiés par les équipes japonaises alors que le nicorandil y est commercialisé depuis plus de 20 ans [68]. Existe-t-il une prédisposition ethnique à développer ces ulcérations ? Dans les différents cas publiés les auteurs n'apportent pas d'information sur l'origine ethnique des patients atteints d'ulcérations. Il pourrait exister une sensibilité raciale car la majorité des cas publiés sont européens. Cependant des cas similaires non publiés ont été signalés au Japon (pharmacovigilance des laboratoires commercialisant le nicorandil) [68]

La majorité des cas rapportés des autres types d'ulcérations proviennent de Grande-Bretagne, hormis quatre cas de France. Les médecins de ces deux pays sont probablement plus vigilants sur ces effets secondaires.

4.2.3. Age des patients atteints d'ulcérations cutanéo-muqueuses

Parmi les cas pertinents d'ulcérations induites par le nicorandil, les auteurs précisent l'âge des patients chez 59 femmes et 75 hommes. La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic est de 74,9 ans chez les femmes et de 72,3 ans chez les hommes. Hormis un cas d'ulcération orale rapportée par Scully *et al.* chez une femme de 32 ans [62], l'ensemble des patients a entre 52 et 93 ans.

Le groupe de population concerne donc des personnes âgées, qui sont les personnes le plus souvent atteintes de cardiopathie ischémique, dont certaines requièrent un traitement anti-angineux comprenant le nicorandil.

4.2.4. Sexe des patients atteints d'ulcérations cutanéo-muqueuses

Lorsque nous regroupons l'ensemble des cas pertinents, nous dénombrons 66 femmes et 78 hommes, soit un sex-ratio hommes/femmes de 1,18. Ce sex-ratio est d'interprétation délicate sans connaître le sex-ratio des malades traités par nicorandil. Il ne semble pas que le sexe des patients soit un facteur de risque de développer des ulcérations iatrogènes.

4.2.5. Données des centres de pharmacovigilance français

4.2.5.1. Selon le type d'ulcération

Selon les données de la banque française de pharmacovigilance, le nicorandil est signalé, en monothérapie ou en polythérapie, comme ayant pu entraîner des ulcérations :

- buccales : dans 123 cas,
- anales : dans 6 cas,
- génitales : dans 2 cas,
- coliques : dans 1 cas,
- cutanées : dans 2 cas.

Il faut savoir que dans 3 cas nous retrouvons des ulcérations buccales et anales chez le même patient. De plus la description d'1 cas rapportait des ulcérations buccale et cutanée simultanées.

Il est très important de garder à l'esprit que cette somme de cas ne regroupe pas l'ensemble réel d'effets secondaires de ce genre. Ce problème se rencontre d'ailleurs pour de nombreux médicaments entraînant d'autres types d'effets secondaires. En effet, nous savons qu'il y a clairement une sous-notification, les signalements étant nettement inférieurs à ce qu'ils devraient être normalement.

4.2.5.2. Selon la date de signalisation

Le nombre de cas où le nicorandil est signalé, en monothérapie ou en polythérapie, comme ayant pu entraîner des ulcérations buccales, anales, génitales, coliques et/ou cutanées est :

- en 1994 (année de mise sur le marché français) : 0 cas,
- en 1995 : 2 cas,
- en 1996 : 8 cas,
- en 1997 : 33 cas,
- en 1998 : 17 cas,
- en 1999 : 4 cas,
- en 2000 : 14 cas,
- en 2001 : 5 cas,
- en 2002 : 3 cas,
- en 2003 : 9 cas,
- en 2004 : 6 cas,
- en 2005 : 12 cas,
- en 2006 : 13 cas,
- en 2007 (jusqu'en Juillet) : 5 cas.

Le délai entre le diagnostic d'un cas et sa publication est intéressant. Les deux cas signalés en 1995 étaient une colite ulcéreuse signalée dans le nord de la France et une stomatite aphteuse à Nancy. C'est devant le signalement d'une nouvelle stomatite aphteuse à Nancy en 1996 que les dermatologues nancéiens ont publié les premiers cas en 1997 [33].

Nous constatons donc que les premiers cas ont été observés dès l'année suivant celle de la mise sur le marché français.

Par contre il n'y a pas véritablement de « vague » de signalements après que les premiers cas aient été publiés. D'ailleurs, l'année où il y eut le plus de cas signalés est 1997, l'année où les premiers cas ont été portés à la connaissance des médecins par la première publication internationale. Cependant les deux dernières années (2005 et 2006) ont collecté un nombre important de cas de façon consécutive et l'année 2007 semble se dérouler de manière identique.

Le nombre croissant d'effets indésirables signalés peut être dû à la vigilance des praticiens, au regroupement de cas dans les différents centres de pharmacovigilance ou dans des publications internationales, et certainement aussi du fait de l'augmentation du nombre de prescriptions de nicorandil.

5. Score d'imputabilité

5.1. Généralités

5.1.1. Imputabilité intrinsèque

Elle utilise 2 groupes de critères, chronologiques et séméiologiques, pour définir le degré de relation de cause à effet entre un médicament et un événement clinique ou biologique chez un patient donné.

Si plusieurs médicaments sont administrés chez un même patient, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris, sans tenir compte de l'imputabilité des médicaments associés [69].

Les critères chronologiques pris en compte [69] sont :

Le délai observé entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable

Le délai observé peut être qualifié de :

- très suggestif : par exemple un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale ou dans la demi-heure suivant une ingestion par voie orale.
- compatible : l'événement survient après le début du traitement sans que le délai de survenue soit particulièrement évocateur.
- incompatible : par exemple un cancer ou une cirrhose détectés quelques jours après la prise d'un médicament.

L'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement

Celle-ci peut être qualifiée d'évolution :

- suggestive : lorsqu'il y a régression de l'événement à l'arrêt du traitement.
- non concluante : lorsqu'il n'est pas établi de relation entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement.
- non suggestive en l'absence de régression d'un événement de type réversible à l'arrêt du traitement.

Tableau 11 : Table de décision des critères chronologiques

Administration du médicament*	**Apparition de l'évènement**						
	Délai très suggestif			**Délai compatible**			**Délai incompatible**
Arrêt du médicament **	**Réadministration du médicament *** (R)**						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant avec cet arrêt.**	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau 12 : score sémiologique

Sémiologie (clinique et paraclinique)	*Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)*			*Autres éventualités sémiologiques*		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié) Possible (non recherchée ou présente)	S3 S3	S3 S2	S1 S1	S3 S3	S2 S1	S1 S1

Tableau 13 : score d'imputabilité intrinsèque

	Sémiologie		
Chronologie	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

La table de décision des critères chronologiques (Tableau 11) permet également d'étudier les conséquences de *la réadministration* (R) du médicament incriminé, qu'elle soit fortuite ou volontaire sous surveillance.

Elle peut être qualifiée de :

- positive (R+) : lorsque la réadministration est suivie de récidive.
- négative (R-) : lorsqu'elle est non suivie de récidive.
- non disponible ou non interprétable (R0).

L'analyse de ces 3 critères chronologiques aboutit à un **score chronologique intermédiaire C** :

- C3 : chronologie vraisemblable,
- C2 : chronologie plausible,
- C1 : chronologie douteuse,
- C0 : chronologie incompatible.

Les critères séméiologiques, quant à eux prennent en compte :

- les signes cliniques et paracliniques (évoquant le rôle du médicament) ainsi que l'existence ou non de facteurs très favorisants bien validés
- la recherche des autres causes
- des examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle du médicament, type recherche d'anticorps anti-médicament en cas d'anémie hémolytique.

L'association des critères séméiologiques définit **le score séméiologique S** (tableau 12) :

- S3 : séméiologie vraisemblable,
- S2 : séméiologie plausible,
- S1 : séméiologie douteuse.

L'éventualité d'une séméiologie S0 (par analogie avec la table des critères chronologiques) n'a pas été retenue dans le cadre de cette méthode de détection.

Le score d'imputabilité intrinsèque

L'association des critères séméiologiques et chronologiques permet de déterminer **le score d'imputabilité intrinsèque I** (tableau 13) :

- I4 : imputabilité très vraisemblable,
- I3 : imputabilité vraisemblable,
- I2 : imputabilité plausible,
- I0 : imputabilité incompatible.

5.1.2. Imputabilité extrinsèque[69]

Il s'agit d'une appréciation du niveau de notoriété d'un effet indésirable médicamenteux. Cette appréciation est qualifiée d'extrinsèque car elle ne repose pas l'analyse du cas mais sur celle de données extérieures, telles que la publication de cas similaires dans la littérature médicale ou des notifications faites à une structure de pharmacovigilance.

Le concept d'imputabilité extrinsèque a évolué vers une cotation systématisée de la bibliographie, très utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation.

4 degrés ont ainsi été déterminés :

- B3 : effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles (VIDAL, MARTINDALE,Meyler's side effects of drug…)
- B2 : effet non notoire seulement publié une ou deux fois
- B1 : l'effet décrit ne correspond ni à la définition du score B3, ni à celle du score B2
- B0 : l'effet rapporté semble tout à fait nouveau et n'a jamais été publié.

La méthode d'imputabilité très codifiée doit être basée sur des données fiables et validées, pour qu'une conclusion puisse être apportée quant à la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable.

5.2. Imputabilité du nicorandil à partir des différents cas d'ulcérations cutanéo-muqueuses exposés précédemment

Critères chronologiques

Le délai d'apparition des ulcérations, toutes localisations confondues, est compris entre 1 semaine et 3 ans. Cet intervalle de temps est long, et ne permet pas d'exclure les différents médicaments pris antérieurement à l'apparition des ulcérations chez un patient donné. Cependant il est strictement nécessaire que le délai soit *« compatible »*, c'est-à-dire que le médicament ait été introduit avant l'apparition de l'ulcération.

L'évolution de l'ulcération à l'arrêt du traitement doit être *« suggestive »* pour que le nicorandil puisse être retenu comme étant la cause de l'ulcération. C'est pourquoi nous n'avons pas retenu certains cas rapportés dans la littérature dans l'analyse globale de ces effets secondaires car ils manquaient de pertinence devant l'absence d'arrêt du médicament.

La réadministration du nicorandil fut réalisée chez 5 patients (paragraphe 4.1.6.3.) : elle était « positive » dans 3 cas, et « négative » dans 2 cas. Pour ces derniers, la posologie était plus faible que celle prise lorsque les ulcérations étaient diagnostiquées et la durée de suivi clinique n'était pas précisée.

Critères séméiologiques

En ce qui concerne les critères séméiologiques, il faut se reporter au chapitre 4.1.4 afin de connaître les signes cliniques de ces ulcérations.

Il n'y a pas d'examen paraclinique apportant une preuve formelle quant au rôle du nicorandil, notamment l'histologie (paragraphe 4.1.5.). Les examens paracliniques permettent par contre d'éliminer d'autres étiologies.

Imputabilité intrinsèque

Dans tous les cas rapportés retenus comme étant pertinents, l'imputabilité intrinsèque était soit *« vraisemblable »*, soit *« très vraisemblable »*.

5.3. Pharmaco-épidémiologie

La notification spontanée est indispensable mais insuffisante pour évaluer tous les effets indésirables liés à l'utilisation d'un médicament. En complément des essais cliniques et de la notification spontanée, les méthodes pharmaco-épidémiologiques permettent d'évaluer le risque d'un médicament à l'échelle de la population.

La pharmacovigilance en s'appuyant sur des méthodes épidémiologiques peut affiner la connaissance des effets indésirables imputables à un médicament donné, et ainsi tenter d'en déterminer la fréquence de survenue et les facteurs de risque. Ces études pharmaco-épidémiologiques s'appuient sur différentes méthodes :

- *des études cas-témoins* comparant l'exposition au médicament incriminé de 2 groupes de sujets, les cas ayant manifesté l'effet indésirable et les témoins n'ayant rien manifesté. Ces études cas-témoins semblent adaptées à la détection des effets indésirables rares.
- *des études rétrospectives* dans le cas de médicaments anciens.
- *des études de cohorte de phase IV* dans lesquelles on suit, à l'aide d'examens répétés, des sujets prenant un médicament.
- *des études par croisement de fichiers* : cette technique est intéressante, mais reste limité par un coût de mise en place non négligeable et par la réglementation française relative à la confidentialité des données informatiques. Différentes bases de données existent dans différents pays et permettent l'accès à des données non biaisées, parfaitement validées. Les croisements de fichiers sont parfaitement intéressants pour des pathologies ou des expositions médicamenteuses rares, du fait de la taille de la cohorte.

Les études épidémiologiques, si elles permettent d'approfondir les connaissances, ne sont pas sans inconvénient. En effet, il ne s'agit pas d'essais cliniques : ces études sont des études non randomisées et sont réalisées sans aveugle. Elles peuvent donc être source de nombreux biais. Leur objectif est soit de générer des hypothèses, soit de confirmer celles déjà proposées. De plus, la mise en place d'une étude pharmaco-épidémiologique a un coût qui doit être apprécié en fonction de l'intérêt de la recherche à effectuer et des bénéfices auxquels on peut s'attendre.

La pharmaco-épidémiologie reste une composante indispensable à la surveillance des médicaments après leur commercialisation. Ces études permettent de compléter les informations issues des notifications spontanées, et aident à comprendre les mécanismes éventuels de survenue des effets indésirables.

6. Prévalence des ulcérations induites par le nicorandil

Pour connaître la prévalence réelle des ulcérations cutanéomuqueuses secondaires au nicorandil, il faudrait connaître le nombre total de patients prenant du nicorandil quotidiennement et avoir un signalement strict de l'ensemble des cas existants. Cela est tout simplement impossible pour de multiples raisons faciles à comprendre.
Seule une estimation de cette prévalence est envisageable.

6.1. A partir d'une étude cas-témoins

Une étude prospective cas témoins fut réalisée par Marquart-Elbaz *et al.* en 1999 [43] , date à laquelle étaient décrites uniquement les ulcérations de localisation buccale : durant 18 mois, au sein de 3 services hospitaliers de cardiologie, ils ont pu examiner 100 malades traités depuis au minimum 1 mois par nicorandil, appariés à 100 témoins de même sexe et de même âge traités par un autre anti-angineux. Dans le groupe nicorandil, 5 cas d'ulcérations buccales chroniques et de grande taille apparues après le début du traitement étaient recensés. Elles étaient diagnostiquées par les praticiens lors de l'examen dans 3 cas et décrites par le malade dans 2 cas. Un seul des 5 malades avait des antécédents d'aphtose banale. Chez les témoins, aucune ulcération buccale n'a été observée lors de l'examen.
Les auteurs retiennent une fréquence de 5% avec p=0,03 (intervalle de confiance à 99% : de 1 à 14%).
Cependant il ne semble pas logique qu'on retienne comme cas pertinents les 2 malades qui décrivaient des ulcérations buccales de grande taille mais qui étaient absentes lors de l'examen alors que le nicorandil était poursuivi. La posologie du nicorandil n'est pas précisée dans l'observation. L'imputabilité du nicorandil ne semble pas pertinente pour ces 2 patients.
Ainsi la fréquence diminuerait à 3%.

6.2. A partir d'une enquête exhaustive

Une étude enregistrant les effets secondaires (suivi minimal de 6 mois) au Royaume-Uni recueillait des données à partir d'un questionnaire envoyé par les médecins généralistes auprès de

13260 patients, représentant une cohorte de 86760 patients-mois de traitement par nicorandil[29]. Cinquante-cinq cas d'ulcérations buccales étaient signalés pendant l'étude de surveillance en cours de prescription : parmi eux, 3 patients ont développé des ulcérations après que le traitement par nicorandil soit arrêté, 1 patient a présenté des ulcérations buccales avant le début du traitement par nicorandil. Pour deux patients, la chronologie n'était pas certaine. Ainsi il restait 49 patients ayant des ulcérations buccales après l'introduction du nicorandil.

Le rapport brut du nombre d'ulcérations buccales lors du traitement par nicorandil sur celui lors du traitement par d'autres médicaments (incluant 6 classes médicamenteuses différentes) était de 2,03 (intervalle de confiance à 95 %, 1,48-2,74). Cependant un lien de causalité a été jugé peu probable par les auteurs en raison de l'absence d'effet dose-dépendant et de la chronologie de l'apparition des ulcérations par rapport au début de la prise du nicorandil. La posologie était comprise entre 10 et 80 mg/jour, et 41 des 49 patients ont présenté les ulcérations plus de 60 jours après l'introduction du nicorandil [29].

Nous savons maintenant, grâce à l'analyse de l'ensemble des publications, que ces deux arguments n'ont pas de valeur (paragraphe 4.1.6). Ainsi le nombre d'ulcérations buccales serait de l'ordre de 0,34 %.

6.3. Extrapolation selon les chiffres officiels de prescriptions

Katory *et al.* se réfèrent en 2005 [46] à des chiffres émis par les autorités sanitaires anglaises en 2001 [70] qui signalaient approximativement 964000 prescriptions (10,8 millions de livres ou 20,05 millions d'euros) ayant été dépensées chaque année en Grande-Bretagne. Les auteurs émettaient donc l'hypothèse que si le sous-groupe étudié était proportionnellement représentatif de la population générale, l'incidence d'apparition d'ulcération induite par le nicorandil pourrait être aussi élevée qu'un cas pour 1500 prescriptions [46].

Ces chiffres seraint évidemment à vérifier en interrogeant les laboratoires sur les quantités récentes de médicaments prescrits, ce qui ne nous a pas été possible de concrétiser. Il serait d'ailleurs intéressant de connaître le nombre d'effets secondaires qui leur ont été signalés et de les comparer à ceux de la pharmacovigilance française.

7. Physiopathologie

Plusieurs hypothèses ont été évoquées au cours des observations, que ce soit comme cofacteur ou comme mécanisme physiopathologique, pour essayer d'expliquer la survenue d'ulcérations cutanéomuqueuses secondaires au nicorandil.

7.1. Antécédents personnels

Un antécédent d'aphte mineur récurrent a été suggéré comme étant un cofacteur important dans la survenue d'ulcération orale induite par le nicorandil [33]. Cependant, parmi les différents cas rapportés, on retrouve seulement 15 patients avec un antécédent d'aphtose sur 66 chez qui cette précision est apportée (environ 23 % des patients). L'incidence réelle de l'aphtose mineure récurrente est inconnue dans la population générale, mais elle semble élevée.
De plus, l'imputabilité du nicorandil dans la survenue de lésions cutanéomuqueuses autres que de topographie orale renforce l'improbabilité de ce cofacteur.

Il n'y a pas eu d'autre antécédent d'ulcération orale décrit parmi les patients ayant des lésions orales secondaires au nicorandil, hormis un seul cas de maladie de Behçet décrit par Haas *et al.* [71]. Un seul patient avait des antécédents d'ulcérations muqueuses d'étiologie différente de l'aphtose et de la toxidermie : il s'agit d'un cas qui avait une rectocolite hémorragique stabilisée depuis 30 ans [72].

Ainsi il ne semble pas y avoir d'antécédent particulier qui puisse être retenu comme cofacteur de survenue d'ulcération cutanéomuqueuse.

Seul un antécédent d'ulcération secondaire au nicorandil prédisposerait d'une récidive, comme le suggère le taux important de récidive à la réintroduction du médicament (paragraphe 4.1.6.3).

7.2. Mécanisme toxidermique

7.2.1. Selon l'histologie

La plupart des résultats histologiques des différentes ulcérations cutanéomuqueuses induites par le nicorandil objectivent une inflammation (aiguë ou chronique) non spécifique.

Certains auteurs ont décrit quelques particularités histologiques :

- 1 cas de sialadénite avec infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire, accompagné de quelques formations microgranulomateuses comportant des cellules géantes [55],
- 1 cas d'ulcération épidermique avec vasculite leucocytoclasique dermique [56],
- 3 cas avec un infiltrat riche en polynucléaires éosinophiles [42,43,57],
- 1 cas avec présence d'élastophagocytose dermique avec des cellules géantes [36],
- 16 cas présentant un tissu de granulation avec infiltration inflammatoire, parfois riche en polynucléaires éosinophiles et neutrophiles [36,47,58,59], dont 13 cas rapportés par les mêmes auteurs [47].

L'aspect histologique de « tissu de granulation avec infiltrat inflammatoire, parfois riche en polynucléaires éosinophiles et neutrophiles » demeure celui d'une inflammation tissulaire non spécifique, sans granulome à proprement parlé.

Ainsi nous retrouvons des disparités histologiques chez 5 patients sur 84 à 95 patients qui ont eu une ou plusieurs biopsies avec étude histologique rapportées dans les différentes observations (nombre variable de patients du fait du manque de précision de l'observation de Cooke *et al.* [49]).

Roussel *et al.* ont décrit un cas d'ulcération orale dont l'aspect histologique est celui de sialadénite [55], ce qui est retrouvé classiquement au cours des aphtes géants, sans signification étiopathogénique. Devant la présence d'une réaction inflammatoire partiellement granulomateuse, ils émettaient l'hypothèse d'une origine toxique du médicament. Il faut savoir qu'il s'agissait seulement du 5ème cas d'ulcérations décrites et qu'elles étaient toutes (celle-ci et les précédentes) de localisation orale. Mais ce fut le seul cas ayant cette caractéristique

histologique, et les descriptions ultérieures au niveau des multiples localisations référées ci-dessus permettent d'écarter cette hypothèse.

De même la présence de vasculite leucocytoclasique [56] peut faire évoquer l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité (retardée ou non ?) mais aussi celle d'une réaction immunologique. Ce cas publié est cependant resté unique.

La présence d'éosinophiles au sein de l'infiltrat se rapproche de ce qu'on observe dans un grand nombre de toxidermies. Des mécanismes physiopathologiques immuno-allergique ou d'hypersensibilité peuvent aussi être évoqués devant la présence d'un infiltrat hyperéosinophilique mais les cas rapportés restent exceptionnels.

L'élastophagocytose est un phénomène assez commun à de multiples dermatoses inflammatoires. Cependant des altérations du tissu élastique induites par un médicament sont extrêmement rares et le seul médicament cité comme entraînant des modifications du tissu élastique est la pénicillamine [73]. Le cas rapporté par Wong *et al.* [36] est unique et ne permet pas de conclure sur un éventuel mécanisme physiopathologique.

Au total, l'aspect histologique des biopsies réalisées sur les ulcérations ne nous permet pas d'avancer une hypothèse physiopathologique particulière car elles sont toutes représentées dans des proportions équivalentes, qui restent faibles.
Ainsi, si l'histologie ne nous oriente pas sur l'étiologie de toxidermie de façon pertinente, elle permet surtout d'écarter une autre étiologie de ces ulcérations (absence de signe de malignité, de granulome, de signe de maladie inflammatoire, de signes infectieux…).

L'indication principale de l'analyse histologique des ulcérations est d'éliminer les autres étiologies possibles.

7.2.2. Réaction secondaire à une toxicité médicamenteuse

La notion d'effet dose-dépendant évoque avant tout une réaction de type toxique.

L'hypothèse d'une origine toxique du nicorandil a été évoquée pour la première fois par Roussel *et al.* qui présentaient le 5ème cas d'ulcération orale. Ils s'appuyaient sur l'aspect histologique de réaction inflammatoire partiellement granulomateuse [55].

Cette hypothèse pourrait expliquer de façon partielle la présence d'ulcérations au niveau du tractus digestif. En effet, nous savons désormais que les ulcérations ont été décrites au niveau de la cavité buccale, l'intestin grêle, le colon et l'anus.
Cependant, le médicament est absorbé par le tube digestif de façon importante (75%), entraînant une bonne biodisponibilité (paragraphe 3.3.2.1); il ne reste dans les selles qu'une petite partie non absorbée, la majorité étant excrétée dans les urines.
Ce mécanisme toxique concernerait le nicorandil lui-même, ou moins probablement un de ses métabolites. On pourrait envisager que ceux-ci entraîneraient une action toxique locale par perturbation d'électrolytes.

Les intervalles de muqueuse saine pourraient être expliqués par l'absence de stagnation de la molécule au contact du tractus digestif. Cependant, nous expliquons difficilement la stagnation de celle-ci au contact de la muqueuse orale alors que le médicament y est encore complètement recouvert de son enveloppe, empêchant tout contact direct : stagnation de la molécule dans la salive des patients souvent âgés ?
De plus, comment expliquer la survenue d'ulcérations cutanées péri-anales, péristomiales, mais surtout péri-vulvaires, péri-ombilicales, sous-mammaires, dorsales, jambières, localisations qui n'ont aucun contact direct possible avec la molécule ?

De plus, le délai entre l'introduction du nicorandil et l'apparition de l'ulcération (paragraphe 4.1.7) qui est long et retardé, va à l'encontre d'une hypothèse toxique.

Enfin, comment expliquer que des ulcérations anales et/ou péri-anales ne cicatriseraient pas malgré une dérivation digestive chirurgicale par stomie terminale ? Celle-ci devrait théoriquement empêcher tout contact direct entre la molécule et/ou ses métabolites et ces muqueuses…

Au total, l'hypothèse d'une toxicité locale directe est peu probable.

7.2.3. Mécanisme d'action similaire à celui d'un ulcère gastro-duodénal, en stimulant certains médiateurs

En 2001, Patel *et al.* [74] ont étudié les effets du nicorandil sur des modèles de rats ayant subi une ligature pylorique et recevant de l'aspirine ou chez qui des ulcères gastriques avaient été induits par de l'éthanol: ils ont montré que le nicorandil possédait une activité anti-ulcéreuse sur ces différents modèles induisant des ulcères gastriques, qu'ils attribuaient à l'ouverture du canal K+ ATP, à l'inhibition de la sécrétion acide et à l'augmentation du flux sanguin gastrique. Dans la présente étude, ils ont trouvé que le nicorandil inhibait à la fois la sécrétion d'acide et l'activité de la pepsine (qui sont Ca2+-dépendants)[74].

Ainsi le nicorandil posséderait plutôt une activité anti-ulcéreuse au niveau gastrique et duodénal. Ce modèle contradictoire vis-à-vis de l'hypothèse initiale ne peut donc pas être utilisé pour tenter d'expliquer les ulcérations digestives diverses.

7.3. Mécanisme immunologique

7.3.1. Selon la symptomatologie des ulcérations

Le fait que des ulcérations muqueuses et cutanées aient des localisations très différentes les unes des autres, sans contact direct avec la molécule pour certaines, semble plutôt en faveur de cette hypothèse.

Certains auteurs précisent que le caractère quelque peu isolé des ulcérations des différentes observations, sans extension cutanée et sans signe biologique accompagnateur, est peu en faveur d'un effet immuno-allergique [68].

7.3.2. Selon d'éventuelles réintroductions médicamenteuses

Jang *et al.* ont décrit le cas d'un patient chez qui une réintroduction volontaire (réalisée avec son accord) s'est soldée par une récidive dans un délai plus court que pour la première ulcération décrite chez le même patient, alors qu'une posologie plus faible avait été utilisée [58].
Il y a eu trois cas rapportés de patients (dont celui cité ci-dessus) chez qui une réintroduction médicamenteuse a été réalisée et dont le délai de réapparition des lésions était beaucoup plus court qu'initialement (paragraphe 4.1.6.3).
Ceci évoque un mécanisme immunologique.

Par contre Renwick *et al.* ont décrit 2 cas de réintroduction du nicorandil avec une posologie plus faible (40 mg contre 60 mg par jour) chez des patients ayant une cardiopathie instable, sans que de nouvelles lésions anales ne réapparaissent. Cependant, ils ne précisaient pas le délai de surveillance du patient après cette réintroduction [60].

Les cas de réintroduction restent cependant peu nombreux, pour des raisons éthiques notamment.

7.3.3. Selon l'histologie

Un mécanisme physiopathologique immuno-allergique peut être suspecté devant la présence d'un infiltrat hyperéosinophilique ; mais les cas rapportés restent exceptionnels (au nombre de 3) (paragraphe 7.2.1).

7.3.4. Données manquantes

Pour étayer l'hypothèse immunologique, peut-être faudrait-il réaliser des études recherchant d'éventuels anticorps dirigés contre le nicorandil et/ou ses métabolites.
Le nicorandil a une biodisponibilité importante suggérant que l'ulcération pourrait résulter d'un effet systémique de ce médicament.

7.4. Par surdosage médicamenteux

Les mécanismes pharmacodynamiques détaillés dans le paragraphe 3.3.1 sont essentiellement ceux d'une vasodilatation entraînée par le nicorandil sur la pré-charge et la post-charge. Il ne semble donc pas évident qu'un surdosage du médicament, qui concorderait cependant avec un effet dose-dépendant (paragraphe 4.1.6), puisse expliquer la présence d'ulcérations cutanéomuqueuses diverses dont l'apparition évoque en premier lieu une ischémie des vaisseaux vascularisant ces zones.

Ainsi un phénomène de vol vasculaire a été suggéré comme étant la cause d'ulcérations dans la région péri-anale chez des patients traités par nicorandil pour une maladie ischémique cardiaque sévère et ayant un débit cardiaque pauvre[34]. Ceci serait une analogie à l'ischémie de la commissure postérieure et de son association avec la pression accrue du sphincter anal interne dans l'étiologie et la physiopathologie de la fissure anale[75].

Cette hypothèse pourrait être retenue pour des ulcérations localisées dans des zones fragilisées, peu vascularisée, comme une localisation dorsale sur cypho-scoliose chez une personne alitée[1]. Mais ce type de localisation est très peu décrit parmi les différents cas rapportés. En effet la plupart des cas concernent des régions relativement bien vascularisées (muqueuses orales, digestives, localisations abdominales, jambières…).
De plus la présence d'intervalles de muqueuse saine entre différentes ulcérations digestives observés sur la pièce d'anatomopathologie va à l'encontre de cette hypothèse[38].

Ainsi ce constat rend très douteuse une hypothèse ischémique par un phénomène de vol vasculaire.

7.5. Selon la sévérité de la cardiopathie ischémique

Certains auteurs émettaient l'hypothèse que l'apparition d'ulcérations cutanéomuqueuses secondaires au nicorandil pourrait être un indicateur de la sévérité de la cardiopathie

ischémique du patient [44]. Il n'y a malheureusement pas de donnée précise dans les différentes publications sur le niveau d'atteinte cardiologique. Une atteinte sévère est suspectée dans certains cas où le nicorandil ne peut être arrêté (mais ces cas manquent alors de pertinence) ou lorsqu'il doit être repris après son arrêt. Cependant nous avons vu que les cas de réintroduction sont peu nombreux.
Chez un patient, les auteurs ont surveillé par échocardiographie itérative l'atteinte cardiaque et il se trouve que celle-ci n'a jamais été sévère [52].

Aucune conclusion ne peut être apportée concernant cette hypothèse. Une étude plus approfondie serait nécessaire.

7.6. Rôle des médicaments associés

Dans la majorité des observations d'ulcérations induites par le nicorandil, les malades prenaient plusieurs médicaments. Un certain nombre de ces médicaments a été incriminé dans des ulcérations médicamenteuses (chapitre 9). Il pourrait donc s'agir d'un effet synergique de deux médicaments à potentiel « ulcérogène ». Cependant les différentes publications ne mettent pas en évidence un médicament commun ou une classe médicamenteuse.

7.7. Synthèse

En l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas de certitude en ce qui concerne le mécanisme physiopathologique dans l'apparition d'ulcérations cutanéomuqueuses secondaires au nicorandil. Celui qui nous semblerait le plus probable est un mécanisme immuno-allergique.
Une telle incertitude est retrouvée pour la plupart des agents inducteurs d'ulcérations, notamment au niveau de la cavité orale, localisation la plus fréquente.

8. Conséquences de ces ulcérations cutanéo-muqueuses

Ces ulcérations cutanéomuqueuses peuvent entraîner :

- des douleurs locales importantes,
- des difficultés alimentaires (de mâcher, d'avaler…), dénutrition,
- des difficultés d'expression,
- des difficultés d'excréter : douleurs, troubles du transit (constipation…),
- des complications infectieuses : dermohypodermite, cellulite, abcédation,
- des complications à type de perforations digestives.

Ainsi ces ulcérations ont fréquemment un impact très négatif sur la qualité de vie des patients et peuvent parfois mettre en jeu leur pronostic vital, soit directement par les perforations notamment, soit indirectement en leur faisant subir des interventions chirurgicales lourdes et inutiles (car l'arrêt du nicorandil empêcherait une telle évolution).

9. Les autres médicaments inducteurs d'ulcérations cutanéomuqueuses

9.1. Ulcérations orales

9.1.1. Mécanismes

9.1.1.1. Traumatismes chimiques

Les ulcérations médicamenteuses provoquées localement sont les plus fréquentes. Il s'agit le plus souvent d'une brûlure chimique susceptible d'être provoquée par n'importe quel médicament acide, basique, alcoolisé ou autre, appliqué trop longtemps au contact des muqueuses orales. Le plus souvent il s'agit d'un comprimé d'aspirine appliqué au contact d'une dent en cas de pulpite aiguë. Il peut s'agir aussi d'un mauvais usage par manque de compréhension de la voie d'administration du médicament. Chez les personnes institutionnalisées ou ayant des problèmes de déglutition, l'utilisation de sirops de préférence aux comprimés est parfois souhaitable. Exceptionnellement des aérosols ont été incriminés (budésonide et salbutamol) mais l'ulcération orale était d'origine traumatique, due au mauvais usage du dispositif d'inhalation.

9.1.1.2. Réactions d'hypersensibilité locale

Les réactions d'hypersensibilité locale sont beaucoup plus rares et en pratique elles sont presque toujours dues à des substances largement utilisées dans les cosmétiques et les produits d'hygiène (menthol, huile de cannelle) ou au nickel contenu dans les alliages des prothèses dentaires. Par définition, les lésions cliniques évocatrices d'allergie de contact, les stomatites allergiques et les éruptions généralisées du type syndrome de Stevens-Johnson doivent faire évoquer une étiologie médicamenteuse. De plus, toutes les stomatites allergiques peuvent se compliquer d'ulcération ou les favoriser en cas de traumatisme.

9.1.1.3. Ulcérations médicamenteuses d'origine systémique

Lorsque l'ulcération orale est l'effet indésirable principal d'un médicament, il est difficile de poser un diagnostic étiologique pour ces lésions isolées. En fonction de la molécule incriminée et de la posologie, les ulcérations orales peuvent survenir après quelques heures ou au contraire après plusieurs mois d'exposition au médicament. Cela complique l'identification du médicament responsable, surtout chez les patients polymédicamentés.

9.1.2. Molécules susceptibles de provoquer des ulcérations orales

Le tableau 14 énumère les molécules qui ont déjà été associées à des cas cliniques d'ulcérations orales quel que soit le mécanisme en cause.

9.2. Ulcérations anales et/ou péri-anales

Toutes les ulcérations médicamenteuses retrouvées dans la littérature, en dehors du nicorandil, sembleraient être secondaire à un traumatisme chimique locale (le mode d'administration des différentes substances étant le suppositoire ou l'application topique). A noter que certains médicaments ont été depuis retirés du marché, comme le dextropropoxyfène en suppositoire.
Les médicaments en cause ne sont pas nombreux (Tableau 15)

9.3. Ulcérations génitales

Il y a peu de médicaments décrits comme responsables d'ulcérations génitales (Tableau 16)

9.4. Ulcérations digestives

Les ulcérations œsophagiennes et gastriques sont surtout dues à des traumatismes chimiques locaux. L'aspect de colite ischémique est fréquemment retrouvé en endoscopie lors du diagnostic d'ulcérations coliques médicamenteuses. D'autres médicaments ont été décrits comme entraînant des ulcérations isolées sans atteinte du reste de la muqueuse, au niveau gastrique ou colique. Une liste exhaustive est détaillée dans le tableau 17.

9.5. Ulcérations cutanées

De nombreuses ulcérations entraînées par un médicament se situent au niveau du site d'injection de la molécule responsable, comme nous pouvons le constater par la description fournie par le tableau 18. La mitomycine, utilisée en instillation endo-vésicale, provoque des ulcérations loco-régionales (scrotum). Enfin, alors qu'ils sont administrés oralement, certains médicaments sont responsables d'ulcérations à distance.

9.6. Remarque

La plupart des ulcérations secondaires à des médicaments sont de localisations orales et digestives. Mais ces ulcérations sont peu décrites comme étant d'aspect « aphtoïde ». La revue de la littérature n'a pas permis de quantifier la fréquence ni le risque de survenue d'ulcérations cutanéomuqueuses en fonction des médicaments, ni d'identifier les facteurs favorisants.

Tableau 14. Médicaments induisant des ulcérations orales.

classes médicamenteuses	*DCI*	Spécialités
Antalgiques et AINS	Acide acétylsalicylique[76]	Nombreuses spécialités
	Diclofénac[77]	Voldal®, Voltérène®, Xénid®
	Flurbiprofène[78]	Antadys®, Cebutid®
	Indométacine[79]	Ainscrid®, Indocid®, Chrono-indocid®
	Naproxène[80]	Apranax®, Naprosyne®
Cancérologie - Hématologie	Paclitaxel[81]	Taxol®
	Hydroxyurée[82,83]	Hydréa®
Cardiologie - Angéiologie	Captopril[84,85]	Captolane®, Lopril®, Captéa®, Ecazide®
	Disopyramide[86]	Isorythm®, Rythmodan®
	Enalapril[87]	Rénitec®, Co-Rénitec®
	Isoprénaline[88]	Isuprel®, Chlorhydrate d'isoprénaline®
	Losartan[89]	Cozaar®, Hyzaar®
	Nicorandil	Adancor®, Ikorel®
	Vérapamil[90]	Isoptine®, Novapamyl®
Immunosuppresseurs et immunomodulateurs	Azathioprine[90]	Imurel®
	Interféron[91,92]	Bêtaféron®, Imukin®, Introna®, Laroféron®, Roféron-A®, Viraféron®
	Méthotrexate[93]	Ledertrexate®, Méthotrexate®, Novatrex®
	Sirolimus	Rapamune®
	Tacrolimus[94]	Prograf®
	Mycophénolate mofétil[95]	Cellcept®
Infectiologie	Tétracycline[96]	Tétracycline®
	Foscarnet[97]	Foscavir®
	Isoniazide	
	Zalcitabine[98]	Hivid®
	Proguanil[99]	Paludrine®, Savarine®
	Fluconazole[100]	Triflucan®
	Lévamisole	
	Griséofulvine	
	Didéoxycytidine	
	Vaccin hépatite B	Engerix®
Métabolisme - Nutrition	Fer (sulfate)[101]	Tardyféron®, Ferograd®, Ionarthol®
	Potassium (chlorure)[102]	Quotivit O.E.®, Renutryl® Diffu K®, Kaléorid®, Movicol®
Neurologie - Psychiatrie	Apomorphine[103]	Apokinon®
	Fluoxétine[104]	Prozac®
	Lithium[105]	Neurolithium®, Téralithe®
Odontologie	Chlorhexidine[106]	Nombreuses spécialités
	Ciment de scellement[107]	Composé suspecté: non précisé
	Matériaux d'empreinte	Composé suspecté: méthyldichlorobenzène sulfonate
	Menthol[108]	Nombreuses spécialités
Rhumatologie	Pénicillamine[109]	Trolovol®
	Sels d'or[110,111]	Ridauran®, Auranofin®
	Tiopronine[112]	Acadione®

Tableau 15. Médicaments induisant des ulcérations anales et/ou péri-anales

classes médicamenteuses	*DCI*	*Spécialités*
Antalgiques et AINS	dextropropoxyfène[113]	Di-Antalvic® suppositoire
	acide acétylsalicylique[114]	suppositoire (nombreuses spécialtés)
	corticostéroïdes[115]	en crème (nombreuses spécialités)
Neurologie	ergotamine[116]	suppositoire

Tableau 16. Médicaments induisant des ulcérations génitales

classes médicamenteuses	*DCI*	*Spécialités*
Neurologie	Lithium[117]	Neurolithium®, Téralithe®
Infectiologie	Cotrimoxazole[118] (Sulfaméthoxazole + Triméthoprime)	Bactrim®
	Foscarnet[119]	Foscavir®

Tableau 18. Médicaments induisant des ulcérations cutanées

Classes médicamenteuses	*DCI*	*Spécialités*	*Localisation*
Antalgiques et AINS	Pentazocine	Fortal®	Site d'injection
Cancérologie - Hématologie	Hydroxyurée[120-122]	Hydréa®	Divers
	Trétinoïne[123,124]	Vésanoid®	Scrotum
	Mitomycine[125]	Amétycine®	Scrotum
	Methotrexate	Méthotrexate®	Divers
	Léflunomide[126]	Arava®	Divers
Immunosuppresseurs et immunomodulateurs	Interféron[127,128]	Bêtaféron®, Imukin®, Introna®, Laroféron®, Roféron-A®, Viraféron®	Site d'injection
Infectiologie	Aminosides[128]		Site d'injection
	Vaccin BCG[129]		Site d'injection
	Amantadine[130]	Mantadix®	Divers
Métabolisme - Nutrition	Fer (sulfate)[131]	Tardyféron®, Ferograd®, Ionarthol®, Quotivit O.E.®	Site d'injection
Drogues	Héroïne[128]		Site d'injection

Tableau 17. Médicaments induisant des ulcérations digestives

Classes médicamenteuses	DCI	Spécialités	*Localisations*
Antalgiques et AINS	Acide acétylsalicylique	Nombreuses spéc.	
	Diclofénac[132,133]	Voldal®, Voltarène® Xénid®	Colon, iléon
	Colchicine[134]		Estomac, duodénum
	Indométhacine[135]	Indocid®	Œsophage, iléon, colon
	Pirprofène[136]		Colon
	Loxoprofène[132]		Colon
	Piroxicam[133]		Colon, iléon
	Etodolac[137]		Colon, iléon
	Celecoxib[138]	Celebrex®	Estomac, duodénum
	Acide méfénamique[139]	Ponstyl®	Œsophage
	Prednisolone[140,141]		Œsophage, colon
	Dextropropoxyfène-paracétamol[142]	Diantalvic®	Œsophage
Cancérologie - Hématologie	Sirolimus[143,144]		Estomac, iléon
	Irinotécan	Campto®	Colon
	Vinorelbine[145]	Vinorelbine Teva®	Colon
	Fluorouracil[146]		Colon
	Trétinoïne[147]	Vésanoid®	Œsophage
Cardiologie - Angéiologie	Propranolol[148]		Iléon
	Furosémide[149]	Lasilix®	Colon
Immunosuppresseurs et immunomodulateurs	Mycophénolate mofétil[150]	Cellcept®	Colon
	Ciclosporine[151]		Colon
Infectiologie	Quinidine/Quinine		Œsophage
	Doxycycline		Œsophage
	Minocycline[152]		Œsophage
	Zalcitabine[153]	Hivid®	Œsophage
	Zidovudine[154]	Combivir®,Rétrovir®	Œsophage
	Phénoxyméthylpénicilline[155]		Œsophage
Métabolisme - Nutrition	Simvastatine[156]		Colon
	Pancrelipase		Colon
	Phosphate de sodium[157,158]		Estomac, colon
	Potassium (chlorure)[159]	Diffu K®, Kaléorid®, Movicol®	Œsophage
Neurologie - Psychiatrie	Naratriptan[160]		Colon
	Rizatriptan		Colon
Rhumatologie	Acide alendronique[161-163]	Fosamax®	Pharynx, œsophage, estomac
Gynécologie	Ethinylestradiol[164]		Colon
Hépato-gastro-entérologie	Bisacodyl	Contalax®, Dulcolax® Prépacol®	Colon
Urologie	Sildénafil[165]	Viagra®	Œsophage
Pneumologie	Théophylline	Théophilline Téva®	Œsophage

10. Les diagnostics différentiels

En dehors des autres médicaments inducteurs d'ulcérations cutanéomuqueuses (cf. chapitre 9), ce type de lésions peut se rencontrer au cours de nombreuses pathologies. Nous ne détaillerons pas ces différentes étiologies car la liste en est exhaustive, mais préciserons plutôt l'aspect des différentes ulcérations qu'elles entraînent.

10.1. Aphtes

L'aphte vulgaire se présente cliniquement comme nous l'avons précisé dans le paragraphe 4.1.4.2 comparant l'aphte et l'ulcération aphtoïde. C'est une pathologie bénigne, fréquente. On distingue :

- l'aphte vulgaire de petite taille ou aphtose mineure : forme la plus fréquente, environ 80% des aphtes.
- l'aphtose géante : ulcérations de plus de 2 cm (10 à 15 % des aphtoses).
- l'ulcération herpétiforme : ulcérations sont de très petite taille (1 à 2 mm) et multiples pouvant réaliser une aphtose miliaire.

Ces aphtes disparaissent en une à deux semaines, généralement sans laisser de traces.

10.2. La maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une maladie plurisystémique, considérée comme une vasculite d'étiologie inconnue. Les diverses manifestations ne sont pas toujours présentes en même temps chez un patient donné :

- l'aphtose buccale : constante et peut être longtemps isolée (critère principal de la maladie), peut se présenter sous les 3 formes précédentes.
- l'aphtose génitale : très évocatrice de la maladie, elle est trouvée dans 60% des cas.
- les autres manifestations de la maladie : signes cutanés (pseudofolliculites nécrotiques, nodules dermohypodermiques), atteinte oculaire (l'uvéite antérieure et/ou postérieure, lésions des vaisseaux rétiniens à type de périphlébite, péri-artérite, thrombose), L'atteinte articulaire (mono-arthrites ou oligo-arthrites), atteinte neurologique (méningo-encéphalite, thrombophlébites des sinus cérébraux), atteinte vasculaire (thromboses veineuses, artérite inflammatoire, anévrysmes).

La maladie de Behçet est retenue lorsque certains critères diagnostiques (selon l'ARA) sont réunis : ulcérations orale et génitale récurrentes, lésions oculaires, cutanées, test pathergique positif.

10.3. Les autres maladies inflammatoires systémiques

10.3.1. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Ce sont des affections inflammatoires chroniques de cause inconnue touchant avec prédilection les adolescents et adultes jeunes. Elles comprennent deux entités:

- **la rectocolite hémorragique (RCH),**
- **la maladie de Crohn (MC).**

Elles durent toute la vie. Elles évoluent par poussées entrecoupées de période de rémission.

Les manifestations digestives comprennent des ulcérations aphtoïdes, superficielles ou profondes, étendues, de forme variable (ronde ou plus volontiers longitudinale) ; des fissures, plus ou moins profondes, et des fistules borgnes ou communicantes très évocatrices. Des ulcérations cutanées peuvent se rencontrer assez rarement sur le reste du tégument.
D'autres manifestations cutanéomuqueuses sont observées : aphtose buccale, fissure anale, pseudo-marisque inflammatoire, abcès (péri-anal, intersphinctérien, ischio-anal et pelvirectal), fistules, pseudocondylomes, macrochéilite, vulvite granulomateuse, érythème noueux, pyoderma gangrenosum ou autres dermatoses neutrophiliques.

De nombreux symptômes y sont associés : douleurs abdominales, diarrhée, altération de l'état général, retentissement métabolique et nutritionnel, manifestations ostéo-articulaires, ophtalmologiques, hépatobiliaires, uronéphrologiques, cardiovasculaires,bronchopulmonaires.

10.3.2. Lupus érythémateux systémique (LES)

Une des signes cliniques du lupus érythémateux disséminé est l'atteinte buccale qui est inconstante. Elle peut se présenter sous forme d'érythème avec parfois des bulles ou des lésions aphtoïdes et des taches purpuriques.
Il est plus facile de s'orienter vers un LES lorsque le patient présente des signes spécifiques de lupus cutané aigu

10.3.3. Maladie de Wegener

La granulomatose de Wegener, qui appartient à la classe des vasculites, débute et prédomine sur les voies aériennes supérieures (sinus, otites) et le poumon (90 % des cas). On peut observer des ulcérations dans la cavité buccale, mais elles ne sont pas « aphtoïdes ».

10.3.4. Maladie de Horton

C'est une panartérite à cellules géantes, inflammatoire subaiguë du sujet âgé, de topographie segmentaire et plurifocale. Elle prédomine dans la région céphalique, sur les branches de la carotide externe, mais peut atteindre tous les gros troncs artériels. Les signes cutanés sont rares mais parfois trompeurs.
La nécrose de la langue, parfois précédée de douleurs, brûlures, épisodes vasomoteurs, glossite inexpliquée, s'installe brutalement et réalise une gangrène longue à s'éliminer. Cette nécrose peut passer par des stades d'ulcérations de la cavité buccale, mais non « aphtoïdes ».

10.4. L'étiologie infectieuse

10.4.1. virale

10.4.1.1. L'infection herpétique

L'herpès est très fréquent et ses manifestations se résument habituellement à des signes cutanéomuqueux avec leur séquence particulière: primo-infection, latence, récurrences multiples. Mais des atteintes viscérales, heureusement rares, peuvent être observées.
On distingue :
- la gingivostomatite herpétique aiguë : due au virus herpès simplex 1 (HSV-1) surtout,
- l'herpès génital : due surtout à l'HSV-2.

Après une incubation de 3 à 6 jours, précédée d'algies, elle apparaît dans un contexte de malaise général avec température dépassant souvent 39°C. L'examen montre des muqueuses tuméfiées et saignantes, avec des érosions grisâtres, serties d'un liseré rouge, coalescentes en ulcérations polycycliques, couverte d'un enduit diphtéroïde. Quelques vésicules groupées en bouquet ou déjà croûteuses sont visibles.
L'évolution est favorable en 10 à 15 jours.

10.4.1.2. L'infection par les virus coxsackies

Les virus coxsackies appartiennent à la famille des entérovirus, et sont responsables principalement de 2 dermatoses composées d'ulcérations buccales:
- la maladie « mains-pieds-bouche »
- l'herpangine

Elles atteignent surtout le nourrisson et l'enfant avant 3 ans, donc pas la population à risque de subir des ulcérations secondaires au nicorandil.

10.4.1.3. Varicelle – Zona

10.4.1.3.1. Varicelle

Les muqueuses buccale et vulvaire sont précocement atteintes de petites lésions arrondies, après une incubation du virus d'environ 14 jours. Le diagnostic est aisé lorsqu'apparaît l'éruption typique cutanée composée de macules rapidement surmontées de vésicules ombiliquées qui s'opacifient, au niveau du tronc, cuir chevelu, membres puis visage.
Ces ulcérations buccales ne sont pas « aphtoïdes » et régressent rapidement (1 semaine).

10.4.1.3.2. Zona

Les zonas buccopharyngés sont souvent associés à l'atteinte ophtalmique. Les zonas pharyngolaryngés sont exceptionnels. Ces ulcérations sont alors unilatérales, localisées sur un métamère, au sein d'un placard érythémateux. Elles sont précédées d'une douleur intense à type de brûlure avec un syndrome infectieux discret et des adénopathies axillaires sensibles, et font suite à des vésicules à liquide clair confluant en bulles polycycliques. Elles cicatrisent en une dizaine de jours.

10.4.1.4. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

La primo-infection à VIH survient dans le mois qui suit l'exposition et est pratiquement toujours symptomatique avec diverses manifestations cliniques (fièvre, arthralgies, pharyngite, adénopathies périphériques) associées à une thrombopénie et/ou à un syndrome mononucléosique.
Les signes cutanéomuqueux sont fréquents. Il s'agit d'une éruption non prurigineuse faite de maculopapules bien isolées les unes des autres, siégeant à la face antérieure du thorax, parfois aux paumes et aux plantes. Des érosions ou ulcérations aphtoïdes douloureuses buccales et génitales sont possibles.

10.4.2. Bactérienne

10.4.2.1. Syphilis primaire

La syphilis est une maladie infectieuse due à Treponema pallidum, sexuellement transmissible et contagieuse.

Le chancre apparaît après 3 semaines environ d'incubation silencieuse au point d'inoculation du tréponème, donc le plus souvent génital mais peut aussi être anal ou au sein de la cavité buccale. Il est contagieux car il fourmille de tréponèmes. C'est une ulcération de 5 à 15 mm de diamètre en moyenne, unique plus souvent que multiple, dont le seul caractère séméiologique vraiment évocateur est l'induration. La surface est cependant propre. En général le chancre est indolore. Le chancre atteint son développement maximal (1 à 2 cm) en une à deux semaines, puis régresse spontanément.

La réaction ganglionnaire, contemporaine du chancre, est modeste en cas de chancre génital ou anal, masqué en cas de chancre rectal, cervico-utérin ou vaginal, très intense en cas de chancre labial ou lingual.

10.4.2.2. Autres maladies sexuellement transmissibles

On distingue :

- **le chancre mou** : ulcération génitale due à Haemophilus ducreyi, bacille Gram négatif. Le chancre du pénis ou de la vulve est typiquement une ulcération creusante, arrondie, de quelques millimètres à un centimètre de diamètre, à fond sale et à base infiltrée mais non indurée. Les lésions peuvent être nombreuses de deux ou trois. Elles siègent aussi bien sur la demi-muqueuse que sur la peau adjacente. Les lésions sont peu douloureuses spontanément, ce qui explique le fréquent retard diagnostique.

- **la maladie de Nicolas-Favre** : Elle est due aux sérotypes L1, L2 ou L3 de Chlamydia trachomatis, mais le microchancre d'inoculation est en général inapparent (urétral, vaginal, cervico-utérin ou anorectal) et de toute façon fugace.

- **la donovanose ou granulome inguinal** : Rare en Europe, l'affection est due à une bactérie du genre Klebsiella, Calymmatobacterium granulomatosis ou corps de Donovan. Il s'agit d'une ulcération, parfois initialement papuleuse, non indurée, indolore, à surface granulomateuse un peu végétante, « en margelle de puits ». Unique ou multiple, elle siège sur le pénis ou la vulve, mais aussi dans les plis inguinaux et la région périnéale, exceptionnellement le cou, avec lymphadénite. La lésion peut s'étendre, devenir ulcéro-végétante, hypertrophique, nécrosante, voire mutilante pouvant induire un pseudoéléphantiasis.

10.4.2.3. Tuberculose cutanée

Primitive : Le chancre tuberculeux est rare. Il est dû à l'inoculation cutanéomuqueuse directe de bacilles tuberculeux chez un individu non immun. Souvent sur les zones exposées aux traumatismes, il atteint surtout l'enfant. Des lésions orales peuvent être secondaires à l'ingestion de lait non pasteurisé contaminé par M. bovis. Des lésions génitales sont rapportées après circoncision rituelle ou par voie vénérienne avec un partenaire atteint de tuberculose urogénitale. L'incubation est de 15 jours.

C'est très rapidement une ulcération indolore d'un diamètre de 0,5 cm au site d'inoculation pouvant atteindre ensuite plusieurs centimètres. Les bords sont irréguliers et décollés. La base non indurée est de coloration rouge rosé, le fond de l'ulcération est sanieux, parfois croûteux. Progressivement, la base s'infiltre et peut devenir pierreuse. Une inoculation plus profonde peut se traduire par un abcès.

ou secondaire de type orificielle : Nommée également ulcère tuberculeux, elle résulte de l'extension à la peau ou aux muqueuses, souvent par auto-inoculation, d'une infection pulmonaire, intestinale ou urogénitale. Elle atteint de manière prépondérante la bouche (langue, palais, gencive), la région péri-anale, le méat urinaire et la vulve.

A une infiltration rouge succède rapidement une ulcération de 1 à 2 cm, à bord taillés à pic, irrégulière, inflammatoire et douloureuse, à fond sanieux, sans tendance à la guérison

10.4.3. Mycologique

10.4.3.1. Candidose

Les candidoses sont provoquées par des levures du genre Candida et, en premier lieu, C. albicans, les autres espèces (C. tropicalis, C. krusei, etc.) étant plus rarement impliqués. C. albicans est un endosaprophyte du tube digestif, alors que les autres espèces sont des saprophytes du milieu externe.

Elles peuvent atteindre plusieurs localisations : intertrigos candidosiques, candidoses buccodigestives, génitales, onyxis et péri-onyxis candidosiques.

Parmi elles, on distingue :

- la stomatite candidosique ou muguet,
- la vulvo-vaginite candidosique,
- les balanites et balanoposthites, ainsi que les candidoses génitofessières.

10.4.3.2. Histoplasmose

L'histoplasmose, parfois dite « américaine », est due à Histoplasma capsulatum var. capsulatum. L'atteinte cutanéomuqueuse de l'histoplasmose chronique disséminée est granulomateuse, verruqueuse ou ulcérative. Elle peut prendre l'aspect d'une perlèche, d'une gingivite ou d'une ulcération bien limitée du palais ou de la langue.

10.4.4. Parasitaire

10.4.4.1. Leishmaniose

Il s'agit de maladies parasitaires à tropisme cutanée, liées à l'inoculation de leishmanies par des piqûres de phlébotomes.

Le bouton d'Orient, qui apparaît en zone découverte (visage, membres) est habituellement une lésion papuleuse, rouge, indolore, secondairement croûteuse. Mais on peut rencontrer tout type de variétés séméiologiques, notamment des formes ulcéreuses.

La leishmaniose cutanéomuqueuse est une forme grave avec atteinte mutilante du massif centrofacial due à L. (V) braziliensis braziliensis et peut-être à L. (V) panamensis. Cette forme peut être précédée par une lésion cutanée (70 % des cas) de siège ubiquitaire, elle survient dans un délai de 2 à 10 ans après la lésion cutanée avec atteinte initiale élective du cartilage nasal distal et extension locorégionale secondaire. Les lésions du massif facial sont soit ulcérées et destructrices, soit végétantes et granulomateuses.

10.4.4.2. Amibiases

L'amibiase cutanée est exceptionnelle et se présente sous forme d'une ulcération anale et péri-anale douloureuse, dont le diagnostic sera assuré par la présence d'amibes histolytiques sur le frottis et la biopsie.

10.5. Dermatoses bulleuses :

10.5.1. Pemphigus

Le pemphigus profond ou vulgaire débute sur la muqueuse buccale dans 68 % des cas et ses manifestations initiales sont souvent méconnues (retard diagnostique évalué entre 5 mois et 1 an). Il peut être localisé à la muqueuse durant toute son évolution. Les lésions buccales sont des érosions irrégulières et éclatées atteignant surtout le palais mais aussi les joues et les lèvres. Le diagnostic repose sur l'histologie (cellules acantholytiques) et est confirmé par l'étude en immunofluorescence. Dans le pemphigus superficiel, les lésions buccales, identiques, sont rares.

10.5.2. Pemphigoïde

La pemphigoïde cicatricielle se traduit par des bulles bien tendues, à contenu clair ou hémorragique, sur fond de muqueuse érythémateuse, atteignant de façon prédominante la fibromuqueuse (aspect de gingivite érosive et palais dur), pouvant s'étendre dans les cas intenses à la muqueuse mobile. La langue est toujours respectée.

La pemphigoïde bulleuse, elle, atteint de façon prédominante la muqueuse mobile (lèvres, joues, face interne de la langue), sans évolution cicatricielle ; elle est toujours associée à une atteinte cutanée.

10.5.3. Gingivite érosive

La gingivite érosive (décrite sous le nom de gingivite desquamative superficielle) est un syndrome aux causes multiples dominées par la pemphigoïde cicatricielle (50 %), le lichen érosif (25 %) et le pemphigus vulgaire (2 à 10 %). Les autres causes de la gingivite érosive sont les autres dermatoses bulleuses auto-immunes, la stomatite de contact, le lupus, le psoriasis, l'hypothyroïdie, la tuberculose, la candidose chronique, l'histoplasmose.

L'atteinte buccale peut être isolée ou s'accompagner de l'atteinte d'autres muqueuses, en particulier de la conjonctive oculaire. Le diagnostic repose sur l'histologie et l'immunofluorescence directe, voire l'immunomicroscopie électronique.

10.5.4. Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell

Ils sont responsables d'érosions recouvertes de pseudomembranes, plus rarement de lésions érythémateuses, de vésicules ou de bulles, souvent associées à une chéilite érosive et hémorragique. L'aspect clinique des lésions intrabuccales est identique dans ces maladies dont seul l'aspect cutané permet de les différencier.

L'atteinte buccale est habituelle dans le syndrome de Lyell, très fréquente dans le syndrome de Stevens-Johnson (90 %) et facultative dans l'érythème polymorphe. L'évolution est brève (une à

deux semaines) avec parfois des récurrences dans l'érythème polymorphe souvent post-herpétique. Elle est plus souvent longue (trois à six semaines) dans les syndromes de Stevens-Johnson et Lyell.

10.5.5. Angine bulleuse hémorragique

Elle se manifeste par des décollements ou des bulles hémorragiques accompagnées d'une douleur modérée sans fièvre ni signes cutanés ou généraux, siégeant principalement sur la muqueuse jugale, le voile du palais et les piliers de l'amygdale avec parfois une atteinte pharyngée. Elles surviennent spontanément ou à la suite de traumatismes minimes (alimentation). Elles sont souvent récidivantes. Leur cause est inconnue ; certains ont incriminé le rôle favorisant des sprays corticoïdes.

10.5.6. Epidermolyses bulleuses congénitales

Toutes les formes d'épidermolyse bulleuse héréditaires peuvent être responsables de lésions érosives de la cavité buccale. Celles-ci sont rares dans l'épidermolyse bulleuse simple où elles donnent des érosions parfois hémorragiques habituellement jugales, guérissant rapidement sans cicatrice. Dans les épidermolyses bulleuses jonctionnelles ou dermiques, il existe souvent des bulles dans la cavité buccale survenant dès la naissance. Celles-ci sont rares et peu importantes dans la forme bénigne généralisée. Elles sont assez fréquentes mais en général peu graves dans les épidermolyses bulleuses dystrophiques dominantes type Cockayne-Touraine ou albopapuloïde de Pasini. Elles sont constantes et graves dans l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive type Hallopeau-Siemens.

10.6. Lichen plan érosif ou bulleux

Le lichen plan idiopathique est affection cutanée et/ou muqueuse souvent chronique, récidivante, dont la prévalence est évaluée à 0,5 %. Les formes atypiques sont nombreuses et fréquentes. Elles comprennent des lésions papuleuses vésiculo-bulleuses, décollement à peine perceptible ou

véritable bulle surmontant un élément érythémateux infiltré ; des lésions érosives atteignant les orteils, les plantes, plus rarement les doigts ou le dos.
Une forme particulière de lichen érosif gingival associe gingivite érythémateuse et érosive s'accompagnant de lésions vulvaires et vaginales. Un syndrome identique a été rapporté chez l'homme sous le nom de syndrome pénogingival.

10.7. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire)

C'est la plus fréquente des tumeurs malignes buccales (près de 95 % des cas), affectant principalement la langue, les lèvres, le plancher buccal, les gencives, rarement le palais. Il reste très longtemps asymptomatiques et les patients ne consultent que tardivement. L'aspect clinique est celui d'une tumeur ulcéro-végétante, parfois seulement ulcéreuse ou fissuraire, plus rarement en nappe ou infiltrante avec lésions de surfaces minimes. Dans tous les cas, l'induration et l'infiltration sont caractéristiques. Il existe plus ou moins précocement des atteints ganglionnaires cervicales ; les métastases sont rares. Histologiquement il s'agit plus souvent d'un carcinome bien différencié et mature, plus rarement d'un carcinome peu mature ou moyennement différencié.
La muqueuse anale peut être également le siège d'un carcinome épidermoïde.

10.8. Hémopathies

Les ulcérations buccales peuvent révéler **des leucoses (surtout monocytes)** et elles sont alors souvent associées à des pétéchies, des ecchymoses ou des hémorragies gingivales. **L'agranulocytose** s'accompagne souvent d'ulcérations nécrotiques de siège volontiers buccal postérieur ou pharyngé. Des ulcérations mutilantes gingivo-alvéolaires et palatines sont dues à **un lymphome angiocentrique** (ancien granulome malin centrofacial).
Le diagnostic est révélé par l'analyse histologique de la biopsie.

10.9. Pyoderma gangrenosum

C'est une affection rare. Il s'agit de la forme ulcérative des maladies neutrophiliques. Une (ou des) ulcération chronique aseptique de la peau est associée à, et peut révéler, une maladie générale.

L'ulcération phagédénique est caractérisée par une lésion élémentaire d'évolution progressive et destructrice. C'est au début soit un nodule douloureux (aspect d'hypodermite) qui s'ulcère en son centre, soit une grosse pustule. Puis se constitue l'ulcération par extension centrifuge ; elle est superficielle, à bords circulaires, brutalement limités par un bourrelet comme « tracé au compas », d'aspect inflammatoire, ferme, qui est creusé de clapiers pustuleux (« sous-miné ») s'accroissant de façon serpigineuse, voire térébrante.

Les lésions peuvent atteindre toutes les zones cutanéomuqueuses, avec une plus grande fréquence pour les membres inférieurs.

Il n'y a paradoxalement ni adénopathie ni lymphangite. Il n'existe parfois aucun syndrome général, ou au contraire, un véritable état toxique avec hyperthermie lors des poussées. Des manifestations extracutanées de la maladie neutrophilique peuvent survenir (abcès aseptiques profonds).

10.10. Causes diverses

- **Traumatismes :** Les ulcérations traumatiques de la muqueuse ont un contour net, un bord parfois surélevé, un fond jaune grisâtre et une base infiltrée. Fréquente au niveau de la cavité buccale, elle est plus souvent unique. Elle doit guérir en 7 à 10 jours, une fois la cause traitée. Sa persistance après 3 semaines impose une biopsie pour éliminer un carcinome épidermoïde. La cause principale est dentaire (morsure, chicot, dent cassée ou prothèses), mais les causes sont variées (aliments, corps étrangers, après rapport sexuel, radiothérapie, pathomimie, automutilation).

Certains traumatismes, notamment sexuels, peuvent aussi entraîner des ulcérations de la région anale.

- **La maladie de Biermer et les déficits en vitamine B12** peuvent être révélés par la glossite de Hunter (langue lisse, atrophique, érythémateuse et sèche), parfois très douloureuse. Il faut savoir

que parfois des ulcérations buccales sont présentes, ainsi qu'une perlèche, une dysgeusie, une intolérance aux prothèses dentaires adjointes.

- **La carence en fer** est responsable d'une pâleur des muqueuses et d'une langue lisse et vernissée, d'érosions superficielles ou d'ulcérations aphtoïdes.

11. Place des deux observations nancéiennes récentes

Ces deux observations sont parmi les premières associant des ulcérations secondaires au nicorandil de localisations péri-anale et périvulvaire. De plus c'est la première fois qu'est affirmée l'imputabilité du nicorandil dans l'apparition d'une ulcération cutanée à distance des muqueuses. L'hypothèse avait été émise par Wong *et al.* un an auparavant sans pouvoir l'affirmer.

Ces observations s'intègrent dans la chronologie des découvertes d'ulcérations cutanéomuqueuses induites par le nicorandil. Successivement des ulcérations orales, puis anales et périanales, puis périvulvaires, péristomiales, cutanées (à distance des muqueuses), et enfin digestives, ont été diagnostiquées et publiées.
Nous n'avons pas la notion d'une telle vague de descriptions successives de lésions ulcérées muqueuses et cutanées signalée dans les registres de pharmacovigilance par un autre médicament. C'est une particularité du nicorandil. Comme nous l'avons vu au chapitre 9, d'autres médicaments entraînent des ulcérations muqueuses ou cutanées, mais leur topographie ne concerne qu'une ou deux localisations (orale, digestive, anale, génitale ou cutanée).

La physiopathologie en reste complexe et non élucidée.

Devant toute ulcération cutanéomuqueuse, il faut penser à l'étiologie médicamenteuse, en particulier celle du nicorandil. Nous allons vous présenter une synthèse des facteurs qui incriminent le nicorandil, ainsi que la conduite à tenir devant toute suspicion d'ulcération secondaire au nicorandil.

12. Facteurs incriminant le nicorandil

- absence d'autre cause d'ulcération retrouvée
- les autres traitements pris par le patient, même ceux pouvant entraîner des ulcérations, ont été maintenus au-delà de la guérison des ulcérations
- critère chronologique : introduction du nicorandil avant l'apparition de l'ulcération
- critère séméiologique : aspect similaire des ulcérations induites par le nicorandil chez les différents patients
- résistance de ces ulcérations aux différents traitements topiques, voire systémiques
- après arrêt du nicorandil, on observe une diminution rapide de la douleur entraînée par ces ulcérations, puis la cicatrisation progressive de celles-ci.

13. Conduite à tenir devant une suspicion d'ulcération induite par le nicorandil

- Il faut avant tout respecter la posologie maximale conseillée sur les fiches de transparence du nicorandil, soit 20 mg 2 fois par jour. Il faut se méfier des fausses « faibles doses » chez les patients de faible corpulence.
- Devant un malade présentant des ulcérations et ayant parmi son traitement du nicorandil, il faut réaliser un examen minutieux des muqueuses et du tégument pour éliminer toute autre dermatose érosive ou ulcérante et évoquer les diagnostics différentiels.
- Si aucune dermatose spécifique n'est retenue, en collaboration avec un confrère cardiologue, les conduites-à-tenir sont les suivantes :
    - si le médicament peut être facilement remplacé par un autre anti-angineux, l'arrêt du nicorandil s'impose.
    - si le risque de déséquilibre de la cardiopathie ischémique sous-jacente est trop important et surtout supérieur au risque vital éventuel secondaire à l'ulcération due au nicorandil, il est préférable de ne pas arrêter complètement le traitement anti-angineux. Une réduction de posologie est alors volontiers conseillée (permettant parfois une cicatrisation complète malgré tout)
    - si les lésions induites surviennent au décours d'une augmentation de la posologie, on peut envisager d'arrêter le médicament ou de reprendre la posologie initiale.
- Dans tous les cas il faut savoir attendre 12 semaines pour obtenir une guérison, voire parfois d'avantage.
- Il faut déclarer cet effet secondaire auprès du service de pharmacovigilance dont dépend le praticien qui établit le diagnostic.

14. Conclusion

Bien que cet effet secondaire ne concerne que quelques patients, il est important que la communauté médicale le connaisse, fasse le rapprochement de causalité entre une ulcération cutanéomuqueuse et le nicorandil. Cela permettrait d'améliorer nettement et rapidement la qualité de vie de ces patients, d'éviter parfois de mettre en jeu leur pronostic vital et de leur faire subir des interventions chirurgicales inutiles.

L'enjeu est de savoir si le risque encouru par les patients n'est pas trop important par rapport au bénéfice que le médicament apporte chez les patients avec un angor stable considérés à haut risque d'avoir un événement coronarien. Si le bénéfice est jugé supérieur, il est clairement nécessaire que l'ensemble de la communauté médicale soit au courant des risques, certes rares mais potentiels, qu'encourent ces patients.

Bibliographie

1. Claeys A., Weber-Muller F., Trechot P., Cuny J. F., Georges M. Y., Barbaud A., Schmutz J. L. Cutaneous, perivulvar and perianal ulcerations induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 2006;155:494-6.
2. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004;64:1941-55.
3. Gibbons RJ., Abrams J., Chatterjee K., Daley J., Deedwania PC., Douglas JS., Ferguson TB Jr., Fihn SD., Fraker TD Jr., Gardin JM., O'Rourke RA., Pasternak RC., Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-68.
4. Frampton J., Buckley M. M., Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs* 1992;44:625-55.
5. Kato K.: Haemodynamic and clinical effects of an intravenous potassium channel opener--a review. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl B:40-7.
6. Knight C., Purcell H., Fox K. Potassium channel openers: clinical applications in ischemic heart disease--overview of clinical efficacy of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9 Suppl 2:229-36.
7. Rajaratnam R., Brieger D. B., Hawkins R., Freedman S. B. Attenuation of anti-ischemic efficacy during chronic therapy with nicorandil in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:1120-4, A1129.
8. Deutsch E., Berger M., Kussmaul W. G., Hirshfeld J. W., Jr., Herrmann H. C., Laskey W. K. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044-51.
9. Iwamoto T., Miura T., Urabe K., Itoya M., Shimamoto K., Iimura O. Effect of nicorandil on post-ischaemic contractile dysfunction in the heart: roles of its ATP-sensitive K+ channel opening property and nitrate property. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:595-602.
10. Verdouw PD., Gho BC., Duncker DJ. Ischaemic preconditioning : is it clinically relevant ? *Eur Heart J* 1995;16:1169-76.
11. Saito S., Mizumura T., Takayama T., Honye J., Fukui T., Kamata T., Moriuchi M., Hibiya K., Tamura Y., Ozawa Y., et al. Antiischemic effects of nicorandil during coronary angioplasty in humans. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9 Suppl 2:257-63.
12. Patel D. J., Purcell H. J., Fox K. M. Cardioprotection by opening of the K(ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization. *Eur Heart J* 1999;20:51-7.
13. Ogino K., Osaki S., Noguchi N., Kitamura H., Omodani H., Kato M., Hisatome I., Matsumoto T., Kinugawa T., Miyakoda H., et al. Nicorandil suppressed myocardial purine metabolism during exercise in patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:189-94.
14. Frydman A. Pharmacokinetic profile of nicorandil in humans: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 3:S34-44.
15. Molinaro M., Villa G., Regazzi M. B., Salvadeo A., Segagni S., Rondanelli R., Sartirana E. Pharmacokinetics of nicorandil in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:203-7.
16. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-

blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S74-81.

17. Di Somma S., Liguori V., Petitto M., Carotenuto A., Bokor D., de Divitiis O., M. de Divitiis. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:119-23.
18. Meeter K., Kelder JC., Tijssen JG., Bucx JJ., Henneman JA., Kerker JP., Hugenholtz PG. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S59-66.
19. Guermonprez JL., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14:S30-4.
20. Raftery EB., Lahiri A., Hughes LO., Rose EL. A double-blind comparison of a beta-blocker and a potassium channel opener in exercise induced angina. *Eur Heart J* 1993;14:S35-9.
21. Di Somma S., Liguori V., Petitto M., Carotenuto A., Bokor D., de Divitiis O., de Divitiis M. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:119-23.
22. Meeter K., Kelder J. C., Tijssen J. G., Bucx J. J., Henneman J. A., Kerker J. P., Hugenholtz P. G. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 3:S59-66.
23. Guermonprez J. L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl B:30-4.
24. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., Gudbrandsson T., Hedback B., Hoglund C., Moelstad P., Perk J., Sverrisson J. T. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 3:S67-73.
25. Trial to show the impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology, and management. *Heart* 2001;85:E9.
26. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.
27. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl B:48-52.
28. Witchitz S., Darmon J. Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9 Suppl 2:237-43.
29. Dunn N., Freemantle S., Pearce G., Wilton L. V., Mann R. D. Safety profile of nicorandil--prescription-event monitoring (PEM) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:197-205.
30. de Bono D. Investigation and management of stable angina: revised guidelines 1998. Joint Working Party of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London. *Heart* 1999;81:546-55.
31. Gomma AH., Purcell HJ., Fox KM. Potassium channel openers in myocardial ischaemia: therapeutic potential of nicorandil. *Drugs* 2001;61:1705-10.
32. Burian M., Piske M., Petkovic D., Mitrovic V. Lack of anti-ischemic efficacy of the potassium channel opener bimakalim in patients with stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:37-46.
33. Reichert S., Antunes A., Trechot P., Barbaud A., Weber M., Schmutz J. L. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. *Eur J Dermatol* 1997;7:132-3.

34. Watson A., Al-Ozairi O., Fraser A., Loudon M., O'Kelly T. Nicorandil associated anal ulceration. *Lancet* 2002;360:546-7.
35. Malik R., Clark C., Blair R., Shaffrali F. C., Holmes S. Chronic anal ulceration due to nicorandil. *Br J Dermatol* 2005;152:809-10.
36. Wong T., Swain F., Calonge E. Nicorandil-associated perianal ulceration with prominent elastophagocytosis and flexural ulceration. *Br J Dermatol* 2005;152:1360-1.
37. Egred M., Andron M., Morrison W. L. Nicorandil may be associated with gastrointestinal ulceration. *Br Med J* 2006;332:889.
38. King P. M., Suttie S. A., Jansen J. O., Watson A. J. Perforation of the terminal ileum: a possible complication of nicorandil therapy. *Surgeon* 2004;2:56-7.
39. McKenna D. J., Donnelly J., Armstrong D. K. Nicorandil-induced leg ulceration. *Br J Dermatol* 2007;156:394-6.
40. Shotts R. H., Scully C., Avery C. M., Porter S. R. Nicorandil-induced severe oral ulceration: a newly recognized drug reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:706-7.
41. Healy C. M., Smyth Y., Flint S. R. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 2004;90:e38.
42. Cribier B., Marquart-Elbaz C., Lipsker D., Alt M., Grosshans E. Chronic buccal ulceration induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 1998;138:372-3.
43. Marquart-Elbaz C., Lipsker D., Grosshans E., Cribier B. ulcérations buccales induites par le nicorandil: prévalence et aspects clinicopathologiques. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:587-90.
44. Vella M., Molloy R. G. Nicorandil-associated anal ulceration. *Lancet* 2002;360:1979.
45. Katory M., Davies B., Arasaradnam R., Skinner P., Brown S., Shorthouse A. J., Hunt L. M. Nicorandil associated anal ulceration. *Colorectal Dis* 2004;6:527.
46. Katory M., Davies B., Kelty C., Arasaradnam R., Skinner P., Brown S., Bagley J., Shorthouse A. J., Hunt L. M., Slater R. Nicorandil and idiopathic anal ulceration. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1442-6.
47. Watson A., Suttie S., Fraser A., O'Kelly T., Loudon M. Nicorandil associated anal ulceration. *Colorectal Dis* 2004;6:330-1.
48. Williams C., Tamuno P., Smith A. J., Walker S. L., Lyon C. C. Perianal ulceration and other cutaneous ulcerations complicating nicorandil therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:S116-7.
49. Cooke N. S., Tolland J. P., Dolan O. M. Nicorandil-associated perianal ulceration: a case series of 10 patients. *Br J Dermatol* 2006;154:199-200.
50. Rival A. L., Allombert-Blaise C., Ly A., Grandjean J. P., Faure M., Claudy A. Ulcérations anales induites par le nicorandil. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:781-3.
51. Ogden S., Mukasa Y., Lyon C. C., Coulson I. H. Nicorandil-induced peristomal ulcers: is nicorandil also associated with gastrointestinal fistula formation? *Br J Dermatol* 2007;156:608-9.
52. Abdelrazeq A. S., Owen C., Smith L., McAdam J. G., Pearson H. J., Leveson S. H. Nicorandil-associated para-stomal ulceration: Case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1293-5.
53. Boulinguez S., Sommet A., Bedane C., Viraben R., Bonnetblanc J. M. Oral nicorandil-induced lesions are not aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 2003;32:482-5.
54. Vincent S., Andreani V., Janin-Manificat L., Evrard J. P., Janin-Manificat C., Barbaut X. A propos d'un cas d'une patiente sous nicorandil ayant développé une aphtose buccale. Thérapie 1999;54:260-1.

55. Roussel S., Courville P., Peron J. M., Delcampe P., Metayer J. Aphtes oraux induits par le nicorandil. Aspects anatomopathologiques. A propos d'un cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998;99:207-9.
56. Desruelles F., Bahadoran P., Lacour J. P., Perrin C., Santini J., Ortonne J. P. Giant oral aphthous ulcers induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 1998;138:712-3.
57. Webster K., Godbold P. Nicorandil induced oral ulceration. *Br Dent J* 2005;198:619-21.
58. Jang H. S., Jo J. H., Kim B. S., Jun G. J., Lee J. B., Kim M. B., Oh C. K., Kwon K. S. A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy. *Br J Dermatol* 2004;151:939-41.
59. Passeron T., Lacour J. P., Mantoux F., Fabiani P., Dubois D., Ortonne J. P. Chronic anal ulceration due to nicorandil. *Br J Dermatol* 2004;150:394-6.
60. Renwick A. A., Chong D. S., McMahon A. J. Chronic non-healing anal ulceration and Nicorandil: further evidence of an emerging problem. *ANZ J Surg* 2004;74:1128-9.
61. Cooke NS., Tolland JP., Walsh M., Bingham EA., Dolan OM. Nicorandil-associated perianal ulceration. *Br J Dermatol* 2005;153:S38.
62. Scully C., Azul A. M., Crighton A., Felix D., Field A., Porter S. R. Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:189-93.
63. Toquero L., Briggs C. D., Bassuini M. M., Rochester J. R. Anal ulceration associated with Nicorandil: case series and review of the literature. *Colorectal Dis* 2006;8:717-20.
64. Gupta A., Morris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Ageing* 2000;29:372-3.
65. Boulinguez S., Bedane C., Bouyssou-Gauthier M. L., Cornee-Leplat I., Truong E., Bonnetblanc J. M. Aphtose buccaale géante induite par le nicorandil. *Presse Med* 1997;26:558.
66. Agbo-Godeau S., Joly P., Lauret P., Szpirglas R., Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998;352:1598-9.
67. O'Sullivan E. M. Nicorandil-induced severe oral ulceration. *J Ir Dent Assoc* 2004;50:157-9.
68. Boulinguez S., Bonnetblanc J. M. Les aphtes ou les ulcérations douloureuses induits par le nicorandil. *Presse Med* 2000;29:1828-32.
69. Begaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111-8.
70. Prescriptions Pricing Authority NHS. Available at : http://www.ppa.org.uk/news/pact-012001.htm. 2001.
71. Haas C., Dendoune F., Persoz M., Le Jeunne C., Hugues F. C.: Aphtose linguale géante induite par le nicorandil chez un patient atteint d'une maladie de Behçet. *Presse Med* 2000;29:2092-3.
72. Mourtada I., Le Hir-Garreaut I., Ollivier I., Bekourian F., Chevrant-Breton J. Aphtose géante récidivante induite par le nicorandil. *Thérapie* 1998;53:178.
73. Bécuwe C., Dalle S., Ronger-Savlé S., Skowron F., Balme B., Kanitakis J., Thomas L. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60-3.
74. Patel H. M., Santani D. D., Goswami S. G. Evaluation of the effects of nicorandil on experimentally induced gastric ulcers. *Pharmacology* 2001;63:154-9.
75. Schouten W. R., Briel J. W., Auwerda J. J. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994;37:664-9.

76. Dellinger T. M., Livingston H. M. Aspirin burn of the oral cavity. *Ann Pharmacother* 1998;32:1107.
77. Matz H., Bialy-Golan A., Brenner S. Diclofenac: a new trigger of pemphigus vulgaris? *Dermatology* 1997;195:48-9.
78. Healy CM., Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995;24:46-8.
79. Guggenheimer J., Ismail Y. H. Oral ulcerations associated with indomethacin therapy: report of three cases. *J Am Dent Assoc* 1975;90:632-4.
80. Kaziro G. S. Oral ulceration and neutropenia associated with naproxen. Aust Dent J 1980;25:333-4.
81. Payne J. Y., Holmes F., Cohen P. R., Gagel R., Buzdar A., Dhingra K. Paclitaxel: severe mucocutaneous toxicity in a patient with hyperbilirubinemia. *South Med J* 1996;89:542-5.
82. Norhaya M. R., Cheong S. K., Ainoon O., Hamidah N. H. Painful oral ulcers with hydroxyurea therapy. *Singapore Med J* 1997;38:283-4.
83. Salmon-Ehr V., Leborgne G., Vilque J. P., Potron G., Bernard P. Effets secondaires cutanés de l'hydroxyurée: étude prospective de 26 patients consultant dans un service de dermatologie. *Rev Med Interne* 2000;21:30-4.
84. Corone S., Davido A., Corone P. Une complication rare du captopril: l'ulcération des muqueuses linguales et jugales. *Rev Med Interne* 1987;8:73-4.
85. Seedat Y. K. Aphthous ulcers of mouth from captopril. *Lancet* 1979;2:1297-8.
86. Wittkowsky A. K., Reddy R., Bardy G. H. Oral mucosal ulceration from disopyramide. *Ann Pharmacother* 1995;29:1299-1300.
87. Vlasses P. H., Rotmensch H. H., Ferguson R. K., Sheaffer S. L. "Scalded mouth" caused by angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Br Med J* 1982;284:1672-3.
88. Brown R. D., Bolas G.: Isoprenaline ulceration of the tongue. A case report. Br Dent J 1973;134:336-337.
89. Goffin E., Pochet J. M., Lejuste P., De Plaen J. F. Aphtous ulcers of the mouth associated with losartan. *Clin Nephrol* 1998;50:197.
90. Smith R. G., Burtner A. P. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994;14:96-102.
91. Papini M., Bruni P. L., Bettacchi A., Liberati F. Sudden onset of oral ulcerative lichen in a patient with chronic hepatitis C on treatment with alfa-interferon. *Int J Dermatol* 1994;33:221-2.
92. Sheremata W. A., Taylor J. R., Elgart G. W. Severe necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with interferon beta-1b. *N Engl J Med* 1995;332:1584.
93. Pliskin M. E., Lally E. T., Quinn P. Severe oral ulceration in a patient taking low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Compend Contin Educ Dent* 1986;7:430-3.
94. Hernandez G., Jimenez C., Arriba L., Moreno E., Lucas M. Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:526-31.
95. Garrigue V., Canet S., Dereure O., Panabieres O., Augias D., Chong G., Mourad G. Oral ulcerations in a renal transplant recipient: a mycophenolate mofetil-induced complication? *Transplantation* 2001;72:968-9.
96. Nordt S. P. Tetracycline-induced oral mucosal ulcerations. *Ann Pharmacother* 1996;30:547-8.
97. Robinson P. G., Sheiham A., Challacombe S. J., Wren M. W., Zakrzewska J. M. Gingival ulceration in HIV infection. A case series and case control study. *J Clin Periodontol* 1998;25:260-7.

98. Dubinsky R. M., Yarchoan R., Dalakas M., Broder S. Reversible axonal neuropathy from the treatment of AIDS and related disorders with 2',3'-dideoxycytidine (ddC). *Muscle Nerve* 1989;12:856-60.
99. Mulley G. Letter: Proguanil and mouth ulcers. *Lancet* 1974;2:177.
100. Abbott M., Hughes D. L., Patel R., Kinghorn G. R. Angio-oedema after fluconazole. *Lancet* 1991;338:633.
101. Fernandez-Viadero C., Pena Sarabia N., Verduga R., Crespo D. A large mouth ulcer, caused by a ferrous sulphate tablet in direct contact with oral mucosa in a patient with senile dementia. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1483-4.
102. McAvoy B. R. Letter: Mouth ulceration and slow-release potassium tablets. *Br Med J* 1974;4:164-5.
103. Montastruc J. L., Rascol O., Senard J. M., Gualano V., Bagheri H., Houin G., Lees A., Rascol A. Sublingual apomorphine in Parkinson's disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:432-7.
104. Palop V., Sancho A., Morales-Olivas F. J., Martinez-Mir I. Fluoxetine-associated stomatitis. *Ann Pharmacother* 1997;31:1478-80.
105. Muniz C. E., Berghman D. H. Contact stomatitis and lithium carbonate tablets. *Jama* 1978;239:2759.
106. Tosti A., Piraccini B. M., Peluso A. M. Contact and irritant stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:314-9.
107. Seccombe G. V., Wassell R. W. Sublingual ulceration associated with cementation of adhesive bridges. *Dent Update* 1996;23:389-90.
108. Morton C. A., Garioch J., Todd P., Lamey P. J., Forsyth A. Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms. *Contact Dermatitis* 1995;32:281-4.
109. Weiss A. S., Markenson J. A., Weiss M. S., Kammerer W. H. Toxicity of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. A report of 63 patients including two with aplastic anemia and one with the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978;64:114-20.
110. Adams D., Dippy J. Oral ulceration and lymphocyte reactions in rheumatoid-arthritis patients on gold therapy. *Rheumatol Rehabil* 1976;15:248-53.
111. Dalziel K., Going G., Cartwright P. H., Marks R., Beveridge G. W., Rowell N. R. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with an oral gold compound (auranofin). *Br J Dermatol* 1986;115:211-6.
112. Sany J., Combe B., Verdie-Petibon D., Tagemouati A., Daures J. P. Etude de la tolérance à long terme de la tiopronine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. A propos de 140 cas. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:105-11.
113. Laplanche G., Grosshans E., Heid E., Jaeck D., Welsch M. Ulcérations ano-recto-vaginales induites par des suppositoires contenant du dextropropoxyphene. *Ann Dermatol Venereol* 1984;111:347-55.
114. Van Gossum A., Zalcman M., Adler M., Peny M. O., Houben J. J., Cremer M. Anorectal stenosis in patients with prolonged use of suppositories containing paracetamol and acetylsalicylic acid. *Dig Dis Sci* 1993;38:1970-7.
115. Adams B. B., Sheth P. B. Perianal ulcerations from topical steroid use. *Cutis* 2002;69:67-8.
116. Jost W. H., Raulf F., Muller-Lobeck H. Anorectal ergotism. Induced by migraine therapy. *Acta Neurol Scand* 1991;84:73-4.
117. Srebrnik A., Bar-Nathan E. A., Ilie B., Peyser R., Brenner S. Vaginal ulcerations due to lithium carbonate therapy. *Cutis* 1991;48:65-6.
118. Cherian G. Co-trimoxazole and genital ulceration. *Int J Clin Pract* 2001;55:151.
119. Gilquin J., Weiss L., Kazatchkine M. D. Genital and oral erosions induced by foscarnet. *Lancet* 1990;335:287.

120. Olesen L. H., Pedersen B. B. Hydroxyurea-induced leg ulcers in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Ugeskr Laeger* 2001;163:6908-11.
121. Best P. J., Daoud M. S., Pittelkow M. R., Petitt R. M. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med* 1998;128:29-32.
122. Friedrich S., Raff K., Landthaler M., Karrer S. Cutaneous ulcerations on hands and heels secondary to long-term hydroxyurea treatment. *Eur J Dermatol* 2004;14:343-6.
123. Simzar S., Rotunda A. M., Craft N. Scrotal ulceration as a consequence of all-trans-retinoic acid (ATRA) for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *J Drugs Dermatol* 2005;4:231-2.
124. Esser A. C., Nossa R., Shoji T., Sapadin A. N. All-trans-retinoic acid-induced scrotal ulcerations in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:316-7.
125. Akhavan A., Yin M., Benoit R. Scrotal ulcer after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Urology* 2007;69:778 e779-710.
126. McCoy C. M. Leflunomide-associated skin ulceration. *Ann Pharmacother* 2002;36:1009-11.
127. Heinzerling L., Dummer R., Wildberger H., Burg G. Cutaneous ulceration after injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha associated with visual disturbances in a melanoma patient. *Dermatology* 2000;201:154-7.
128. Long R., Kerdel F. A. Unusual causes of cutaneous ulcerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:10-1.
129. Baniel J., Lev Z., Engelstein D., Servadio C. Penile edema and meatal ulceration after intravesical instillation with bacillus Calmette-Guerin. *Urology* 1996;47:932-4.
130. Shulman L. M., Minagar A., Sharma K., Weiner W. J. Amantadine-induced peripheral neuropathy. *Neurology* 1999;53:1862-5.
131. Fuller J. D., Williams H. J., McRorie T. I. Necrotic bilateral buttocks ulcerations occurring after multiple intramuscular iron dextran injections. *Arch Dermatol* 1988;124:1722-3.
132. Kurahara K., Matsumoto T., Iida M., Honda K., Yao T., Fujishima M. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterol* 2001;96:473-80.
133. Byrne M. F., McGuinness J., Smyth C. M., Manning D. S., Sheehan K. M., Bohra S. G., Patchett S. E., Murray F. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced diaphragms and ulceration in the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1265-9.
134. Miller M. A., Hung Y. M., Haller C., Galbo M., Levsky M. E. Colchicine-related death presenting as an unknown case of multiple organ failure. *J Emerg Med* 2005;28:445-8.
135. Saverymuttu S. H., Thomas A., Grundy A., Maxwell J. D. Ileal stricturing after long-term indomethacin treatment. *Postgrad Med J* 1986;62:967-8.
136. Badetti J. L., Chambard A., Gueyffier C. Un cas de colite aiguë induite par le pirprofène. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:313-4.
137. Weinstock L. B., Hammoud Z., Brandwin L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic stricture and ulceration treated with balloon dilatation and prednisone. *Gastrointest Endosc* 1999;50:564-6.
138. Ashcroft D. M., Chapman S. R., Clark W. K., Millson D. S. Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2001;35:829-34.
139. Katsinelos P., Dimiropoulos S., Vasiliadis T., Fotiadis G., Xiarchos P., Eugenidis N. Oesophageal ulceration associated with ingestion of mefenamic acid capsules. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1431-2.
140. Messer J., Reitman D., Sacks H. S., Smith H., Jr., Chalmers T. C. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-4.

141. Sharma R., Gupta K. L., Ammon R. H., Gambert S. R. Atypical presentation of colon perforation related to corticosteroid use. *Geriatrics* 1997;52:88-90.
142. Raclot G., Minazzi H. Fistule recto-vaginale après prise prolongée de suppositoires de dextropropoxyphène et de paracétamol (Di-Antalvic). *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:872.
143. Smith A. D., Bai D., Marroquin C. E., Tuttle-Newhall J. E., Desai D. M., Collins B. H., Muir A., Kuo P. C., McHutchison J., Rockey D. C. Gastrointestinal hemorrhage due to complicated gastroduodenal ulcer disease in liver transplant patients taking sirolimus. *Clin Transplant* 2005;19:250-4.
144. Molinari M., Al-Saif F., Ryan E. A., Lakey J. R., Senior P. A., Paty B. W., Bigam D. L., Kneteman N. M., Shapiro A. M. Sirolimus-induced ulceration of the small bowel in islet transplant recipients: report of two cases. *Am J Transplant* 2005;5:2799-804.
145. Olithselvan A., Gorard D. A. Vinorelbine and ischaemic colitis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:166-7.
146. Bucaloiu I. D., Dubagunta S., Pachipala K. K., Kamal N., Fata F. Small-cell cancers, and an unusual reaction to chemotherapy: Case 4. Fluorouracil-related small bowel vasculitis. *J Clin Oncol* 2003;21:2442-3.
147. Fennerty B., Sampliner R., Garewal H. Esophageal ulceration associated with 13-cis-retinoic acid therapy in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1989;35:442-3.
148. Koksal A. S., Uskudar O., Koklu S., Yuksel O., Beyazit Y., Sahin B. Propranolol-exacerbated mesenteric ischemia in a patient with hyperthyroidism. *Ann Pharmacother* 2005;39:559-62.
149. Kleespies A., Jonas S., Neuhaus P. Simulation of a colon carcinoma: diuretic-induced ulcerative-stricturing ischemic colitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:681-4.
150. Golconda M. S., Valente J. F., Bejarano P., Gilinsky N., First M. R. Mycophenolate mofetil-induced colonic ulceration in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1999;31:272-3.
151. Innes A., Rowe P. A., Foster M. C., Steiger M. J., Morgan A. G. Cyclosporin toxicity and colitis. *Lancet* 1988;2:957.
152. Algayres J. P., Valmary J., Chabierski M., Daly J. P., Rougier Y. Ulcère oesophagien après ingestion de minocycline. *Presse Med* 1989;18:541.
153. Indorf A. S., Pegram P. S. Esophageal ulceration related to zalcitabine (ddC). *Ann Intern Med* 1992;117:133-134.
154. Edwards P., Turner J., Gold J., Cooper D. A. Esophageal ulceration induced by zidovudine. *Ann Intern Med* 1990;112:65-6.
155. Suissa A., Parason M., Lachter J., Eidelman S. Penicillin VK-induced esophageal ulcerations. *Am J Gastroenterol* 1987;82:482-3.
156. Leung F. W., Lieberman J., Fagen N., Kasimian D., Wick R. Colonoscopic features of simvastatin-induced colitis suggest ischemia as an etiologic mechanism. *Gastrointest Endosc* 2005;62:175-8.
157. Oh J. K., Meiselman M., Lataif L. E., Jr. Ischemic colitis caused by oral hyperosmotic saline laxatives. *Gastrointest Endosc* 1997;45:319-22.
158. Atkinson R. J., Save V., Hunter J. O. Colonic ulceration after sodium phosphate bowel preparation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2603-5.
159. Stanley A. J., Eade O. E., Hardwick D. Oesophageal ulceration secondary to potassium tablets. *Scott Med J* 1994;39:118-9.
160. Macaigne G., Simon P., Auriault M. L., Boivin J. F., Froguel E., Chayette C., Cheaib S., Deplus R. Colite ischémique associée à l'administration de naratriptan. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:1058-9.

161. Cameron R. B. Esophagitis dissecans superficialis and alendronate: case report. *Gastrointest Endosc* 1997;46:562-3.
162. Kaye P. S. Gastric hemorrhage and ulceration in hiatal hernia sac associated with alendronate. *Dig Dis Sci* 1999;44:903-4.
163. Sawhney M. S., Nelson D. B. Alendronate-induced colon ulcers: case report of a new clinical entity. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1024-6.
164. Frossard J. L., Spahr L., Queneau P. E., Armenian B., Brundler M. A., Hadengue A. Ischemic colitis during pregnancy and contraceptive medication. *Digestion* 2001;64:125-7.
165. Higuchi K., Ando K., Kim S. R., Fujiwara Y., Tominaga K., Watanabe T., Shiba M., Oshitani N., Matsumoto T., Arakawa T. Sildenafil-induced esophageal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2516-8.

VU

NANCY, le **27 septembre 2007**
Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le **4 octobre 2007**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **8 octobre 2007**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE :

De nouveaux effets indésirables secondaires au nicorandil ont été rapportés depuis sa mise sur le marché en France autorisée en 1994. Tout d'abord des ulcérations buccales chez deux patients ont été observées dans le service de Dermatologie de Nancy grâce à la vigilance des médecins qui ont évoqué la responsabilité du médicament. De multiples cas similaires ont été décrits par la suite. Puis des ulcérations anales ont été publiées. Récemment ont été diagnostiqués d'autres types d'ulcérations secondaires au nicorandil, notamment de localisations péri-anales, périvulvaires, cutanées, voire digestives.

A partir de deux cas décrits d'ulcérations muqueuses et cutanées dues à la prise de nicorandil, nous passons en revue la littérature afin de faire une synthèse sur cet effet secondaire du médicament.

Associé à une thérapeutique anti-angineuse optimale, le nicorandil réduit le risque d'événements coronariens dans une étude chez des patients ayant un angor stable et des facteurs de risque associés. Cependant, alors que la plupart des auteurs signalait sa relative bonne tolérance, il serait responsable d'ulcérations cutanéomuqueuses.

Sur le plan étiopathogénique quant à l'apparition de ces ulcérations, plusieurs hypothèses sont évoquées. Cependant, en l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas de certitude en ce qui concerne leur mécanisme physiopathologique.

Les ulcérations cutanéomuqueuses peuvent se rencontrer dans de très nombreuses étiologies différentes et notamment suite à la prise de certains médicaments. Le retard du diagnostic qui accentue la gravité de ces ulcérations, est dû à la fois à cette difficulté de faire ce diagnostic étiologique et aussi vraisemblablement à la méconnaissance du corps médical de cet effet secondaire du nicorandil.

Bien que cet effet secondaire ne concerne que quelques patients, il est important que la communauté médicale le connaisse afin d'éviter des consultations et des examens complémentaires inutiles. L'arrêt du médicament entraîne la guérison complète et définitive des ulcérations et permet l'amélioration de la qualité de vie des patients.

ABSTRACT :

From two cases described of mucous and cutaneous ulcerations, we review in the literature all the observations of ulcerations induced by nicorandil, antianginal drug, which are increasingly: the ulcerations were initially oral, then anal, cutaneous and gastro-intestinal.

TITRE EN ANGLAIS :

CUTANEOUS AND MUCOUS ULCERATIONS INDUCED BY NICORANDIL: APROPOSE OF TWO CASES. REVIEW OF LITERATURE

THESE :

MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2007

MOTS CLES :

Nicorandil, ulcérations cutanéomuqueuses

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex