

## Un cas d'ulcérations buccales induites par le nicorandil

Juliette Bernard-Leclerc, Maïté Libessart, Nathalie Pelloquin

### Résumé

**Objectif :** Le nicorandil est un médicament anti-angineux habituellement bien toléré; il a toutefois été associé à des cas d'ulcérations pouvant survenir tout le long du tractus gastro-intestinal. Le présent cas décrit des ulcérations buccales induites par la prise de nicorandil. Le court délai d'apparition des ulcérations à la suite de son introduction et de disparition de celles-ci après son retrait justifie l'intérêt de rapporter ce cas.

**Description du cas :** Une patiente de 90 ans est traitée par nitroglycérine pour un angor. La substitution de la nitroglycérine par du nicorandil (20 mg par jour) est suivie, 48 heures plus tard, par la survenue d'ulcérations buccales douloureuses. Malgré un traitement local de sept jours, ces ulcérations s'aggravent. L'arrêt de la prise de nicorandil cinq jours après le début des ulcérations s'accompagne d'une régression des lésions en cinq à six jours.

**Discussion :** Depuis 1997, 68 cas d'ulcérations buccales associées au nicorandil ont été rapportés dans le monde, dans dix-huit publications, et 300 cas de « stomatites et ulcérations » à travers le monde survenus sous nicorandil sont connus dans la base de données de pharmacovigilance de la compagnie pharmaceutique commercialisant le médicament. Les ulcérations observées surviennent généralement entre sept jours et un an après le début du traitement. Le délai de régression est souvent plus lent (une semaine à un mois) que dans notre cas. En raison de l'âge et du poids de la patiente, la dose reçue était trop élevée, d'autant plus que l'augmentation progressive de la posologie préconisée par la compagnie pharmaceutique n'a pas été respectée.

**Conclusion :** La connaissance, par le corps médical, du risque d'ulcérations associées au nicorandil ainsi que le respect des doses et des modalités de prescription sont primordiaux afin d'éviter les complications liées à la poursuite du traitement malgré la survenue d'ulcérations.

**Mots clés :** nicorandil, ulcérations buccales, ulcères

### Introduction

En France, le nicorandil est indiqué dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothé-

rapie ou en association avec d'autres antiangineux (bêta-bloquant, inhibiteur calcique)<sup>1</sup>. Au Canada, il est possible de se le procurer par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Le nicorandil est utilisé en sol canadien comme antiangineux pour des patients symptomatiques réfractaires à une thérapie habituelle optimale, comportant des bêta-bloquants, des bloqueurs des canaux calciques, des nitrates à longue action ou lors d'une intolérance ou d'une contre-indication<sup>2</sup>. Le nicorandil est un agent vasodilatateur activant l'ouverture des canaux potassiques, entraînant une vasodilatation artérielle et augmentant le taux de GMP cyclique intracellulaire, ce qui provoque un relâchement des cellules musculaires lisses responsables d'une vasodilatation des territoires veineux<sup>3</sup>. Les ulcérations associées au nicorandil sont bien décrites, et leur fréquence a été estimée à 5 %<sup>3</sup>. Cinquante-cinq cas d'ulcérations buccales ont été signalés pendant une étude de surveillance en cours de prescription portant sur 13 260 patients<sup>4</sup>. Elles affectent le plus souvent la bouche et l'anus, mais peuvent aussi se situer à la bordure d'un orifice d'iléostomie ou de colostomie. Ces ulcérations buccales sont caractérisées par des ulcères profonds et de grande taille, qui peuvent être uniques ou multiples<sup>5,6</sup>. Les ulcérations buccales régressent à l'arrêt du médicament<sup>5,7</sup>. Nous rapportons un cas d'ulcérations buccales survenu en France à la suite de l'utilisation du nicorandil.

### Description du cas

Une patiente, âgée de 90 ans, pesant 46 kg, souffrant d'hypertension artérielle, d'angor et de syndrome dépressif est traitée chroniquement par nitroglycérine (10 mg par jour sous forme de dispositif transdermique), acide acétylsalicylique (160 mg une fois par jour), lactulose (15 ml une fois par jour), zopiclone (7,5 mg une fois par jour au coucher), loprazolam (1 mg une fois par jour) et lercanidipine (10 mg une fois par jour) par voie orale. Sa clairance de la créatinine est de 60 ml par minute. Son seul antécédent est une throm-

*Juliette Bernard-Leclerc, est pharmacienne assistante-spécialiste au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire d'Amiens, France*

*Maïté Libessart, est interne en pharmacie au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire d'Amiens, France*

*Nathalie Pelloquin, est pharmacienne hospitalière au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire d'Amiens, France*

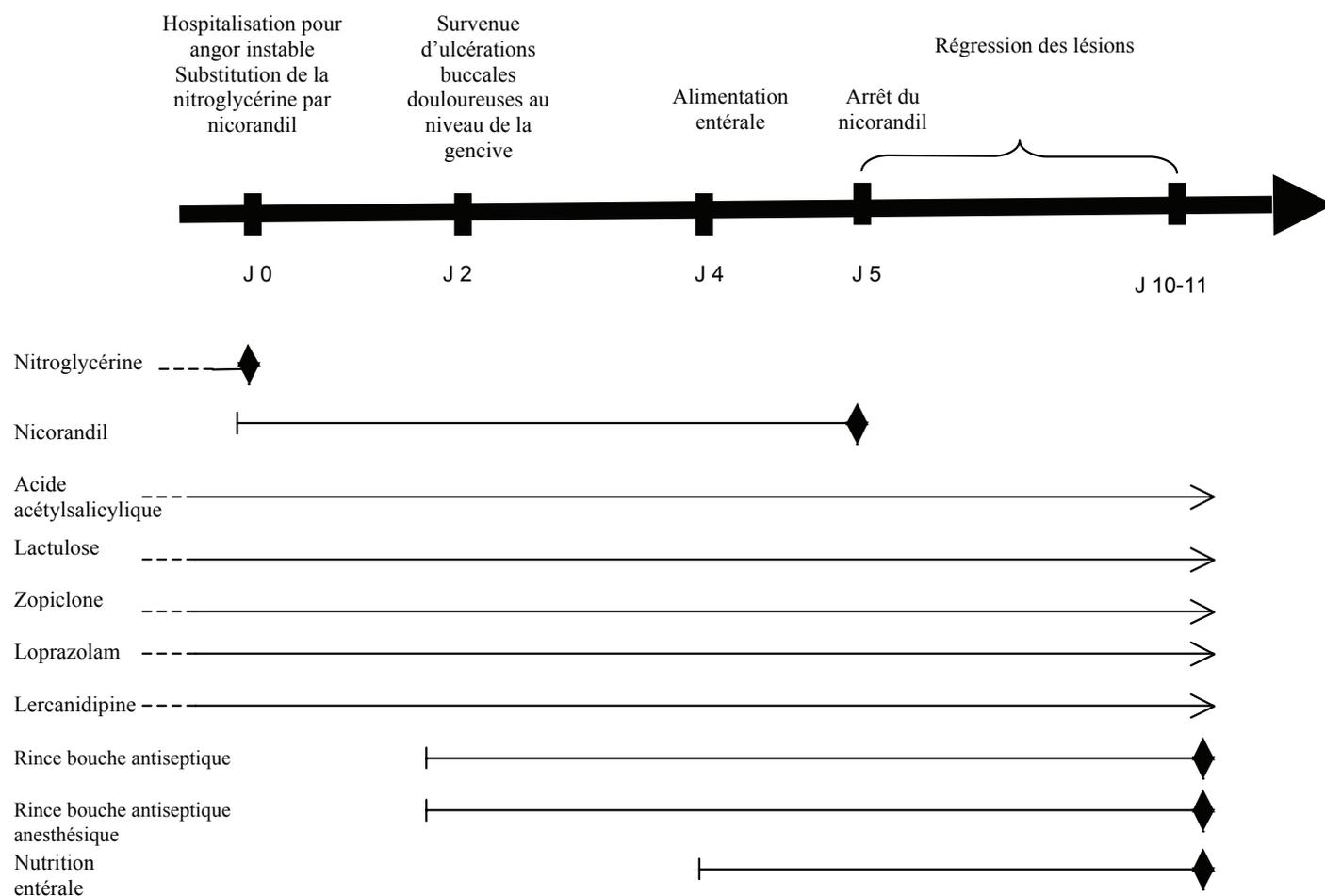
bose veineuse en 1999, aucun antécédent d'ulcère, d'allergie ou d'intolérance n'est connu. La patiente est hospitalisée à l'été 2009 pour un angor instable.

La substitution de la nitroglycérine (traitement au domicile de la patiente) par du nicorandil (traitement inscrit au livret thérapeutique de l'hôpital) à la posologie de 10 mg deux fois par jour, est suivie, 48 heures plus tard, par la survenue d'ulcérations buccales très douloureuses. Trois lésions à l'aspect typique sont apparues : ulcérations arrondies de 1,5 cm entourées d'un liseré érythémateux à la gencive.

Le bilan biologique est normal. Malgré un traitement local de six jours, associant une solution commerciale pour bain de bouche à visée antiseptique (Alodont<sup>MD</sup> : cétylpyridinium chlorure, chlorobutanol hémihydrate, eugénol) à la posologie de trois bains de bouche par jour et à des comprimés aux propriétés antiseptiques et

anesthésiques locales (Aphtoral<sup>MD</sup> : acide ascorbique, chlorhexidine digluconate, tetracaïne chlorhydrate) à raison de quatre comprimés par jour, il s'ensuit une aggravation des ulcérations buccales. Depuis le début de ces ulcérations, l'alimentation solide de la patiente est impossible, du fait de la douleur. Quatre jours après la survenue des ulcérations, on note une perte de poids d'un kilogramme environ, ce qui nécessite le passage à une nutrition entérale. Par contre, les ulcères n'empêchent pas la patiente de s'hydrater correctement. En l'absence d'autres causes d'ulcérations buccales, on incrimine le nicorandil et on interrompt son administration. L'arrêt du traitement au nicorandil, cinq jours après le début des ulcérations, s'accompagne d'une régression des lésions en cinq à six jours, ce qui permet à la patiente la reprise d'une alimentation solide. La figure 1 présente la chronologie des événements et de la prise des médicaments.

**Figure 1 : Chronologie des événements**



## Analyse

Il s'agit donc d'ulcérations buccales, dont la relation temporelle avec le traitement par nicorandil est en faveur du rôle de ce médicament mais dont la rapidité de survenue (deux jours) et de régression (cinq-six jours) sont inhabituelles comparativement aux données de la littérature à visée médicale<sup>3-23</sup>. La rapidité de cette régression n'a pas incité à rechercher d'autres étiologies, en particulier virales (virus herpès) ou une hémopathie. Aucun traumatisme (absence de prothèse dentaire) ou prise de médicaments associés pouvant être responsables de cette symptomatologie n'ont été retrouvés à l'interrogatoire. Les autres causes d'aphtoses (automédication, tabac, etc.) ont été éliminées. Le tableau I présente les diagnostics différentiels et les causes médicamenteuses d'ulcérations buccales.

**Tableau I : Diagnostic différentiel des ulcérations buccales**<sup>7,9,24</sup>

Pathologie infectieuse	Herpes Simplex
	Candidose
	VIIH
Organe infecté, abcès	Gingivite ulcéronécrotique
	Gingivite ulcéreuse aiguë
Maladie auto-immune	Maladie de Behçet
	Polyarthrite rhumatoïde
Carence métabolique	Carence multivitaminique
Médicaments	Analgésiques opiacés
	Anti-inflammatoire non stéroïdien
	Antinéoplasiques
	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
	Antirétroviraux
	Bêta-bloquants
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

VIIH : virus de l'immunodéficience humaine

Bien que le mécanisme physiopathologique reste inconnu, le mécanisme de toxicité dépendrait de la dose. En effet, de simples diminutions de doses peuvent entraîner une amélioration clinique de l'état du malade<sup>3,6,8</sup>. Une augmentation de posologie favoriserait également la survenue de ces ulcérations<sup>5</sup>. La dose reçue par cette patiente, 10 mg deux fois par jour, était probablement élevée compte tenu de son âge et de son poids, d'autant que le traitement a été instauré sans augmentation progressive de la posologie préconisée par la compagnie

pharmaceutique, soit 10 mg par jour pendant deux à sept jours avant de passer à 20 mg par jour sans dépasser 40 mg par jour. La dose élevée peut avoir été un facteur de risque favorisant les ulcérations et la rapidité de leur survenue. En effet, les données de la littérature médicale démontrent qu'une posologie supérieure ou égale à 40 mg par jour est un facteur favorisant l'apparition d'aphtes buccaux<sup>3-23</sup>. Il en est de même pour les données de la banque nationale de pharmacovigilance, c'est-à-dire que dans 65,2 % des cas de survenue d'ulcérations buccales, la dose était égale ou supérieure à 40 mg par jour. La personne âgée a un profil pharmacocinétique peu différent des personnes plus jeunes, et l'élimination du métabolite inactif par voie rénale est mineur. La posologie de 20 mg par jour paraît justifiée pour cette patiente, mais une escalade progressive des doses, comme le préconisent les recommandations de la compagnie pharmaceutique, aurait été préférable.

## Discussion

Les premiers cas d'ulcérations buccales induites par le nicorandil ont été publiés en 1996. Depuis, d'autres localisations ont été mises en évidence (anales, digestives et plus récemment vaginales)<sup>10,11</sup>. Elles apparaissent généralement au cours de la première année du traitement et d'autant plus rapidement que les doses sont élevées<sup>3-23</sup>. L'évolution favorable des ulcérations s'étend sur deux à trois mois, comparativement aux ulcérations buccales (d'une à douze semaines)<sup>5,7</sup>.

Le nicorandil est en général un médicament bien toléré. Les effets indésirables les plus connus sont des céphalées, nausées, hypotensions, tachycardies et vertiges<sup>4,7,12</sup>. La posologie initiale est de 5 mg deux fois par jour pendant deux à sept jours avant de passer à la posologie usuelle de 10 mg deux fois par jour et, au besoin, à 20 mg deux fois par jour<sup>1</sup>. Après administration par voie orale, le nicorandil est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. La biodisponibilité est d'environ 75 %. Il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique significatif. Le médicament est faiblement lié aux protéines plasmatiques. Le nicorandil est principalement métabolisé hépatiquement en une série de composés dénués d'activité cardio-vasculaire. Seule une faible partie de ces composés inactifs est éliminée par le rein (données de la compagnie pharmaceutique)<sup>1</sup>.

Depuis 1997, selon notre revue de la littérature médicale, 20 publications dans le monde ont rapporté 68 cas d'ulcérations buccales (langue, gencive ou joue) associés au nicorandil<sup>3-23</sup>. La prévalence de cet effet indésirable a été estimée à 5 %<sup>3</sup>. La durée de l'évolution des lésions avant le diagnostic est de trois semaines à 36 mois. Le délai de survenue d'ulcérations après le début du traitement est en général supérieur à une semaine<sup>12</sup>. Sur 63 cas dans le monde, où le délai de survenue est connu, 52 (82,5 %) sont apparus entre une semaine et un an

après le début du traitement, 11 (17,5 %) après plus d'un an. Aucun cas n'est décrit dans un délai inférieur à une semaine. Parmi les 95 observations que nous avons comptabilisées dans la banque nationale de pharmacovigilance en France en 2009, seuls 55 cas ont un délai de survenue connu : 70,9 % d'entre eux sont survenus entre une semaine et un an après le début du traitement, 21,8 % après plus d'un an, et seuls 7,3 % avaient un délai de survenue compris entre trois et sept jours. Il est donc très rare d'observer des ulcérations après un délai aussi court que dans notre cas. De même, parmi les 300 cas de « stomatites et ulcérations » dans le monde survenus sous nicorandil et communiqués par la base de données de pharmacovigilance de la compagnie pharmaceutique française, le délai de survenue n'était mentionné que dans le tiers des cas. Sur cette centaine de cas : 65,5 % sont survenus entre une semaine et un an après le début du traitement, 26,1 % après plus d'un an et 8,4 % dans les sept premiers jours de traitement.

La régression est habituellement plus lente que dans notre observation. Ainsi, pour 60 cas publiés dont le délai de régression est connu, il est compris entre une semaine et un mois dans 86,7 % des cas et est supérieur à un mois dans 13,3 %<sup>3-23</sup> des cas. Ces ulcérations chroniques n'évoluent favorablement qu'après l'arrêt du nicorandil<sup>12</sup>. Dans les 28 observations provenant de la banque nationale de la pharmacovigilance française pour lesquels le délai de régression est précisé, il est compris entre une semaine et un mois dans 85,7 % des cas, supérieur à un mois dans 7,15 % et inférieur à une semaine dans 7,15 % des cas. Sur la trentaine de cas dans le monde communiqués par la base de données de pharmacovigilance de la compagnie pharmaceutique pour lesquels le délai de régression était précisé, celui-ci survenait en une semaine ou moins dans 2,4 % des cas. La guérison a toujours été constatée après l'arrêt du nicorandil en une à douze semaines sans aucun traitement<sup>5,7</sup>.

Selon l'algorithme de Naranjo, l'imputabilité du nicorandil pour la survenue d'ulcérations buccales chez notre patiente est considérée comme probable (score de sept)<sup>13</sup>.

La connaissance du risque d'ulcérations associées au nicorandil permet d'envisager rapidement son arrêt, ce qui est primordial, car la poursuite du traitement malgré la survenue d'ulcérations peut aboutir à des perforations digestives nécessitant des traitements lourds, comme des colostomies, un arrêt de l'alimentation et des difficultés dans la communication orale conduisant progressivement à une détérioration de la qualité de vie.

## Conclusion

Le pharmacien clinicien joue un rôle primordial auprès des médecins pour leur rappeler l'importance du respect des doses et des modalités de prescription. Selon nous, deux populations sont particulièrement exposées à ce risque d'ulcérations associées au nicorandil : les personnes de faible masse corporelle et les sujets âgés chez lesquels la dénutrition est une pathologie fréquente à l'origine d'une faible masse corporelle. Ainsi, pour limiter le risque de survenue de ces ulcérations, le pharmacien clinicien pourrait rappeler aux prescripteurs que, dans cette population à risque, une augmentation des doses doit se faire progressivement.

Enfin, cet effet indésirable buccal est observé chez des patients souffrant de syndrome coronarien aigu et est principalement lié à leur traitement; il est donc important que les médecins et les dentistes connaissent cet effet indésirable. De nouvelles localisations d'ulcérations ont été décrites plus récemment dans les parties anales, périanales et vulvaires, montrant ainsi que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être systématiquement déclaré au Centre de pharmacovigilance<sup>10,11</sup>.

Pour toute correspondance :

Juliette Bernard-Leclerc

CHU Amiens, pharmacie centrale

1, place Victor Pauchet

80054 AMIENS CEDEX, France

Téléphone : (33) 3 22 66 84 10

Télécopieur : (33) 3 22 66 85 97

Courriel : leclerc.juliette@chu-amiens.fr

## Références

1. Résumé des caractéristiques du produit. Dictionnaire VIDAL, 2009, 85<sup>e</sup> édition.
2. Santé Canada. Programme d'accès spécial (PAS) aux médicaments [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/index-fra.php> (site visité le 29 septembre 2010).
3. Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Grosshans E, Cribier B. Ulcérations buccales induites par le nicorandil : prévalence et aspects clinicopathologiques. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:587-90.
4. Dunn N, Freemantle S, Pearce G, Wilton LV. Safety profile of nicorandil. Prescription-event monitoring (PEM) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:197-205.
5. Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P, Szpirglas S, Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998;352:1598-9.
6. Healy CM, Smyth Y, Flint SR. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 2004;90:38.
7. Scully C, Mano Azul A, Crighton A, Felix D, Field A, Porter SR. Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radio Endod* 2001;91:189-93.
8. Ciantar M, Gibson J. Nicorandil-induced oral ulceration. *Malta Med J* 2008;20:30-3.
9. Urge S, Kuffer R, Scully C, Porter S R. Mucosal disease series. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;12:1-21.
10. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Nicorandil et ulcérations : de nouvelles localisations. *Ann Dermatol Venerol* 2007;134:510.
11. Rival AL, Allombert-Blaise C, Ly A, Grandjean JP, Faure M, Claudy A. Ulcérations anales induites par le nicorandil. *Ann Dermatol Venerol* 2006;133:781-3.
12. Boulinguez S, Bonnetblanc JM. Les aphtes ou les ulcérations douloureuses induites par le nicorandil. *Presse Med* 2000;33:1828-32.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
14. Roussel S, Courville P, Peron J, Delcampe P, Metayer J. Oral aphthae induced by nicorandil. Anatomopathologic aspects. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998;99:207-9.
15. Vincent S, Andreani V, Janin-Manificat L, Evrard JP, Janin-Manificat C, Barbaud X. Case report of a patient treated with nicorandil who developed buccal aphthosis. *Thérapie* 1999;54:260-1.
16. Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR. Nicorandil-induced severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radio Endod* 1999;87:706-7.
17. Gupta A, Morris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Ageing* 2000;91:372-3.
18. Haas C, Dendoune F, Persoz M, Le Jeunne C, Hugues FC. Nicorandil-induced giant lingual aphthosis in a patient with Behcet's disease. *Presse Med* 2000;29:2092-3.
19. Pemberton M, Theaker E, Sloan P. Nicorandil and oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radio Endod* 2001;92:2.
20. Webster K, Godbold P. Nicorandil induced oral ulceration. *Br Dent J* 2005;198:619-21.
21. Farah CS, Carey LM, Savage NW. Nicorandil induced oral ulceration. *Aust Fam Physician* 2003;32:452-3.
22. Jang HS, Jo JH, Kim BS, Jun GJ, Lee JB, Kim MB et coll. A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy. *Br J Dermatol* 2004;151:927-41.
23. Boulinguez S, Bedane C, Bouyssou-Gautier ML, Cornee-Leplat L, Truong E, Bonnetblanc JM. Aphtose buccale géante induite par le nicorandil. *Presse Med* 1997;26:558.
24. Szpirglas H, Ben Slama L. Aphtes et aphtoses. Dans : Pathologie de la muqueuse buccale. Edition Elsevier. Nancy:Bialec;1999. p. 50-67.

## Abstract

**Objective:** Nicorandil is an antianginal drug that is usually well tolerated. However, its use has been associated with gastrointestinal ulceration. This case describes oral ulcerations secondary to nicorandil. The short delay to ulcer appearance following the introduction of nicorandil and the disappearance of ulcers after its discontinuation justify the interest in reporting this case.

**Case description:** A 90-year-old patient was treated with nitroglycerin for angina. Following the substitution of nitroglycerin for nicorandil (20 mg per day), the patient developed painful oral ulcers 48 hours later. Despite a seven-day local treatment, the ulcers worsened. The discontinuation of nicorandil five days following the onset of ulcers resulted in regression of the lesions within five to six days.

**Discussion:** Since 1997, 68 cases of oral ulcers associated with nicorandil have been reported in eighteen publications. In addition, 300 cases of "stomatitis and ulcers" occurring under treatment with nicorandil have been detected through the pharmaceutical company program for adverse drug reaction reporting. The oral ulcers generally appear between 7 days and 1 year after initiating treatment. Delays to lesion regression are usually slower (one week to one month) than was observed in our case. The administered dose was too high as a function of the patient's age and weight, and company recommendations for the progressive increase of the dose were not respected.

**Conclusion:** It is crucial that the medical community becomes aware of the risk of oral ulcers associated with nicorandil and that they prescribe accordingly to avoid complications that can occur when treatment is continued despite the presence of ulcers.

**Key words:** nicorandil, oral ulcers, ulcers