

 <span style="font-size: 2em; font-weight: bold;">la Presse Médicale</span> 	
www.em-consulte.com/revue/lpm	
ISSN 0953-4022 Volume 39 - N° 10 Octobre 2010	
<p><b>Éditorial</b>                      Tierce personne et « grand handicapé » : les limites actuelles de l'expertise médicale                      V. Scolan, L. Banet, J.-Y. Salle ..... 1007</p> <p><b>Articles originaux / Original articles</b>                      Profil d'effets indésirables des insaponifiables d'avocat et de soja                      P. Olivier, J.-L. Montastruc, le Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance ..... e211</p> <p>Prise en charge médicale de la grève de la faim en milieu carcéral                      S. Fayeulle, F. Renou, E. Protas, V. Hédoir, G. Wariel, J.-L. Wini ..... e217</p> <p>Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection                      P. Clevenbergh, I. Maitrepierre, G. Simoneau, L. Radkine, J.-D. Magnier, M.-J. Sanson-Le-Pors, J.-F. Bergmann, P. Sellier ..... e223</p> <p><b>Mises au point</b>                      Comment faire le diagnostic et mieux comprendre les myopathies inflammatoires ? L'utilité des auto-anticorps                      J. Sibilla, E. Chalkas, A. Meyer, J.-E. Gotteberg, C. Sordet, J. Goetz ..... 1010</p> <p>Urgences hypertensives de l'adulte                      P. Sosins, P.-F. Plouin, O. Herpin ..... 1026</p> <p>Que faut-il penser de l'utilisation des plateformes vibrantes chez les sujets âgés ?                      F. Raschias, H. Elbin ..... 1032</p> <p><b>Histoire de la médecine</b>                      Alexis Carrel                      P. Berche, J.-J. Leblère ..... 1089</p> <p><b>Lettres à la rédaction</b>                      Éducation de l'entourage des patients diabétiques : étude EDUCATED                      F. Lapostolle, N. Hamdi, J.-D. Capette, A. Avenel, S. Duricau, M. Desmazières ..... 1096</p> <p>Évaluation des dispositifs médicaux : quels besoins pour les entreprises ?                      L. Huiot, E. Decullier, G. Aulagner, F.R. Chapuis ..... 1097</p> <p>Maladie croïzotte et cardiomyopathie dilatée idiopathique : une association fortuite ?                      Y. Sakl, W. Fehri, D. Lahicheb, S. Trabelsi, H. Haouala, T. Najjar ..... 1099</p>	<p>Mélanome acral lentiginéux : une volumineuse tumeur de l'index d'évolution lente                      M. Collet, S. Sivain, T. Fraise ..... 1100</p> <p><b>Cas cliniques</b>                      Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome à l'oxcarbazépine mimant un choc septique                      J.-C. Chakarfan, C. Girault, G. Béduneau, A.-B. Duval-Modeste, P. Joly, G. Bonmarchand ..... 1103</p> <p>Tétraplégie ascendante révélant une fistule artériovineuse durale intracrânienne de type V                      Y. Hwanj, A. Semblat, M. Jada, A. Doukaza ..... 1105</p> <p><b>Images en médecine</b>                      Ataxie révélant une arthropathie tabétique du rachis                      Y. Hwanj, A. Karouche, A. Sotte, A. Zehouq, A. Bouazza ..... 1109</p> <p>Triade de Currarino : aspects caractéristiques en imagerie                      C. Gabaudon, F. Desmets, F. Cerdan, B. Soudier, P. Riche ..... 1112</p> <p><b>En pratique</b>                      Une douleur abdominale récurrente                      C. Bousseau, J.-A. Bronstein, M.-P. Massouq, S. Bellard, F. Zagroli, M. Béchecou ..... 1114</p> <p><b>Erratum</b>                      Erratum de l'article « Fibrillation atriale : qui anticoaguler ? » [Presse Med 2010;39(6):669-81]                      O. Océron ..... e231</p> <p><b>Maladies bulleuses auto-immunes</b>                      Maladies bulleuses auto-immunes : des avancées spectaculaires                      P. Joly ..... 1040</p> <p>Dermatite herpétiforme                      B. Uogor, M.-C. Madret, L. Madret ..... 1042</p> <p>Pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde des muqueuses                      V. Doffoel-Hantz, P.-Y. Robert, C. Dédane ..... 1049</p> <p>Pemphigoïde bulleuse                      N. Bénétou-Benhad ..... 1058</p> <p>Pemphigus                      H. Lapeyre-Dénard, P. Joly ..... 1066</p> <p>Pemphigoïde gravidique                      E. Estève ..... 1071</p> <p>Dermatose bulleuse à IgA linéaires                      G. Lorette, G. Georgesco ..... 1076</p> <p>Épidermolyse bulleuse acquise                      F. Cour ..... 1081</p>
Indexé dans / Indexed in : MEDLINE/PubMed, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Science Citation Index/SCI, PASCAL (INIST-CNRS), SCOPUS®	

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>

## Profil d'effets indésirables des insaponifiables d'avocat et de soja

Pascale Olivier<sup>1,2</sup>, Jean-Louis Montastruc<sup>1,2</sup> et le Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance

1. Centre hospitalier universitaire de Toulouse, centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'informations sur le médicament, service de pharmacologie clinique, 31000 Toulouse, France
2. Université Paul-Sabatier Toulouse III, faculté de médecine, laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, unité de pharmacoépidémiologie, EA3696, 31062 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 18 décembre 2009  
 Accepté le 12 janvier 2010

Disponible sur internet le :  
 8 juin 2010

### Correspondance :

Pascale Olivier, Université Paul-Sabatier Toulouse III, faculté de médecine, service de pharmacologie clinique, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.  
 olivier@cict.fr

### Summary

#### Post-marketing safety profile of avocado-soybean unsaponifiables

**Aim** > To determine the post-marketing safety profile of avocado-soybean unsaponifiables since their commercialization in France until 2008.

**Methods** > We used data provided by French spontaneous reporting system via the network of National Pharmacovigilance centres. We analysed all suspected adverse drug reactions (ADRs) concerning avocado-soybean unsaponifiables (ASU) reported between 1978 and 2008 and notified in the French Pharmacovigilance Database.

**Results** > We kept 117 ADRs concerning 117 patients (mean age 65.5 years, 72% female). ADRs (35.9%) were "serious" (resulted in hospitalisation or prolonged it). No death was reported. In most of cases, causality of ASU was "possible" and others drugs were also suspected. The most frequently reported ADRs were cutaneous (32.5% of all ADRs, with eczemas or urticaria), hepatic (16.2%, mostly hepatocellular injuries) and gastrointestinal (12%, with 9 cases of colitis and/or diarrhea) ADRs. In these cases, dechallenge of ASU allowed rapid regression of symptoms. Others significant ADRs were coagulation and platelet (6.8%), neurological (6%) and metabolic or nutritional (4.3%) disorders.

### Résumé

**Objectif** > Déterminer le profil d'effets indésirables des insaponifiables d'avocat/soja (IAS) en France.

**Méthodes** > Nous avons analysé les données de la Banque nationale de pharmacovigilance qui regroupe tous les cas d'effets indésirables médicamenteux survenus sur le territoire français et notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance par les professionnels de santé. Nous avons cherché tous les cas d'effet indésirable dans lesquelles les IAS étaient considérés comme « suspects » depuis leur commercialisation jusqu'au 14 mai 2008.

**Résultats** > Sur une période de 30 ans (1978–2008), nous avons analysé 117 effets indésirables liés aux IAS et notifiés par les professionnels de santé français. Les patients étaient majoritairement des femmes ( $n = 84$  ; 72 %) et d'âge moyen 65,5 ans (DS 14,4 ; [min-max] = [21–103 ans]). La plupart (74,4 %) des patients ont guéri sans séquelles. Les effets indésirables n'avaient pas de caractère de gravité dans 53 % des cas. Ils étaient considérés comme « graves » (hospitalisation) dans 35,9 % des cas. Aucun décès n'a été observé. Dans la plupart des cas, plusieurs médicaments étaient suspects et l'imputabilité des IAS « douteuse ». Les effets indésirables ont concerné de nombreuses classe-organe, les effets cutanés (32,5 %, principalement eczéma et urticaire), hépatiques (16,2 %, plus fréquemment des atteintes cytolytiques) et gastro-intestinaux (12 %, en particulier les

P Olivier, J-L Montastruc

**Discussion-Conclusion** > *This Pharmacovigilance analysis of ASU notified since their commercialisation in France highlights the diversity of ADRs with several class-organ involved. Cutaneous, hepatic and gastro-intestinal disorders were the most frequently reported ADRs. Since ASU is largely prescribed in France, incidence of their ADRs seems to be "very rare" (although we did not take into account the part of under-notification). These safety data should be discussed in the light of the poor expected clinical benefit of ASU in rheumatology (low "Service Medical Rendu") or in stomatology (insufficient "Service Medical Rendu").*

**C**ommercialisé depuis 1978 en France, l'extrait total d'insaponifiables d'avocat et de soja était indiqué dans le « traitement adjuvant des sclérodermies diffuses » et en stomatologie dans « les phénomènes hémorragiques et douloureux des parodontopathies ». En 1993, le terme « sclérodermies » a disparu ; une indication a été ajoutée en rhumatologie : « utilisé en traitement d'appoint des douleurs arthrosiques ». L'indication stomatologique a été modifiée : « proposé dans le traitement de fond des parodontopathies ». En 2010, ces deux indications ont un libellé différent : « traitement d'appoint des parodontopathies » en stomatologie et

diarrhées et/ou des colites) étant les plus représentés, suivis par les troubles de la coagulation et/ou les atteintes plaquettaires (6,8 %) puis les effets neurologiques (6 %).

**Discussion** > Le profil d'effets indésirables des IAS, révélé grâce à la notification spontanée des professionnels de santé, diffère légèrement de celui rapporté lors des études cliniques dans lesquelles les effets sur le système gastro-intestinal étaient prépondérants et sans caractère de gravité. En regard de leur large prescription en France, l'incidence des effets indésirables liés aux IAS semble faible, même s'il existe une « sous-notification ». Ce bilan de pharmacovigilance, concernant un des médicaments les plus remboursés par l'Assurance-Maladie en France, doit être contrebalancé par un « Service Médical Rendu » « faible » (en rhumatologie) et « insuffisant » (en odontostomatologie).

« traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou » en rhumatologie. La posologie est la même pour les 2 indications : 1 gélule de 300 mg par jour [1]. Dans la littérature, il existe peu de données concernant la sécurité d'emploi de ces insaponifiables d'avocat et de soja (IAS) alors que ce médicament est l'un des plus prescrits en France : 16<sup>e</sup> spécialité prescrite et remboursée (en quantité) en 2007 [2] et la 30<sup>e</sup> en 2003 [3].

Notre objectif était de déterminer le profil d'effets indésirables des IAS en France, depuis leur commercialisation jusqu'à mai 2008.

## Méthodes

Cette étude a utilisé des données issues de la Banque nationale de pharmacovigilance regroupant les effets indésirables médicamenteux survenus sur le territoire français et notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) par les professionnels de santé. Dans cette banque, nous avons cherché toutes les observations d'effet indésirable (EI) dans lesquelles les IAS étaient considérés comme « suspect ». La période étudiée a été de 1978 (année de commercialisation des IAS en France) jusqu'au 14 mai 2008.

Pour chaque observation d'effet indésirable impliquant les IAS, nous avons analysé les données concernant :

- le patient : âge, genre et évolution de l'état du patient ;
- les médicaments : imputabilité [4] des IAS [« douteux » (I1), « probable » (I2), « vraisemblable » (I3) et « très vraisemblable » (I4)], délai d'apparition de l'effet en fonction de la date de début du médicament, indication et posologie des IAS ;
- les caractéristiques de l'effet indésirable : classe-organe impliquée, « gravité » (un effet indésirable est considéré comme « grave » s'il entraînait ou prolongeait une hospitalisation, s'il mettait en jeu le pronostic vital, s'il

### Ce qui était connu

- Certains effets indésirables gastro-intestinaux, cutanés et hépatiques sont connus avec les insaponifiables d'avocat et de soja (IAS).

### Ce qu'apporte l'article

- Cette étude est la première à proposer un bilan de pharmacovigilance des IAS, commercialisés en France depuis 30 ans.
- Elle a permis de mieux cerner le profil d'effets indésirables des IAS avec la mise en évidence d'effets indésirables peu ou pas connus (colites, atteintes plaquettaires, neurologiques, effets « estrogenes-like »).
- Elle a confirmé l'importance de la notification spontanée des professionnels de santé comme méthode universelle et validée de surveillance du risque d'un médicament durant toute sa commercialisation.

entraînait une malformation congénitale, une séquelle ou le décès du patient [5]).

## Résultats

Nous avons obtenu 182 observations impliquant les IAS comme médicaments « suspects ».

Nous avons analysé 117 observations car 65 ont été exclues de l'analyse pour : manque d'information (pas de chronologie de prise, pas d'évolution de l'effet indésirable, pas de commentaire clinique...) et/ou la présence d'un ou plusieurs autres médicaments d'imputabilité supérieure à celle des IAS pour lesquels la responsabilité ne faisait aucun doute chronologiquement et sémiologiquement (dans ces cas, les IAS étaient généralement poursuivis et l'évolution favorable).

### Caractéristiques des patients

Les 117 patients étaient majoritairement des femmes ( $n = 84$  ; 72 %) et d'âge moyen 65,5 ans (DS 14,4 ; [min-max] = [21-103 ans]). La plupart (74,4 %) des patients ont guéri sans séquelles.

### Caractéristiques des insaponifiables d'avocat et de soja

Les IAS ont été prescrits pour une maladie rhumatismale dans 44 cas sur les 55 cas renseignés. Dans 10 cas (18,2 % des 55 cas renseignés), l'indication était une sclérodermie (9 cas), et dans 1 cas, une maladie de La Peyronie. Lorsqu'elle était renseignée (82 cas), la posologie était en majorité celle recommandée par l'autorisation de mise sur le marché, soit 300 mg/jour (71 cas). Le reste des posologies s'échelonnait depuis 50 mg/j jusqu'à 900 mg/j.

Le délai moyen d'apparition des effets indésirables par rapport à la première prise des IAS (renseigné dans 83 cas sur 117) était de 158 jours, soit environ 5 mois avec des extrêmes allant de 20 min (urticaire) à 3 ans.

### Caractéristiques des effets indésirables liés aux insaponifiables d'avocat et de soja

Les effets indésirables n'avaient pas de caractère de gravité dans 53 % des cas. Ils étaient considérés comme « graves » (principalement en raison d'une nécessité d'hospitalisation) dans 35,9 % des cas. Le reste (11,1 %) était de gravité inconnue. Aucun décès n'a été observé.

Les effets indésirables ont concerné de nombreuses classe-organes (*figure 1*).

#### Effets indésirables cutanés ( $n = 38$ ; 32,5 %)

Les effets indésirables cutanés étaient majoritairement « non graves » (60 %) et d'évolution favorable. Le délai moyen d'apparition (29 renseignés/117) était de 92 jours [Min - Max] = [20 min-2 ans]). Les eczémas, urticaires, éruptions maculopapuleuses et réactions de photosensibilisation avec photodistribution nette des lésions étaient les plus fréquents.

Dans un cas, l'exploration photobiologique était négative. Dans les 2 autres, il n'était pas précisé si une exploration avait été réalisée. Nous avons observé un syndrome d'hypersensibilité avec une imputabilité « plausible » (12).

#### Effets indésirables hépatiques ( $n = 19$ ; 16,2 %)

Six patients sur 19 ont été hospitalisés. La plupart des effets hépatiques étaient d'évolution favorable ( $n = 12$ ). Ces atteintes hépatiques étaient plutôt cytolytiques. Parmi les 4 observations dans lesquelles les IAS étaient seuls imputés, une observation était très en faveur de leur implication : un patient de 61 ans a eu brutalement, 11 jours après le début du médicament prescrit pour poussée d'arthrose, un ictère cutanéomuqueux associé à un prurit. Le bilan hépatique montrait de l'aspartate aminotransférase (ASAT) à 13N, de l'alanine aminotransférase (ALAT) à 63N, de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) à 39N, une bilirubine totale à 123  $\mu\text{mol/L}$  (valeurs normales de 2 à 18  $\mu\text{mol/L}$ ) et une bilirubine conjuguée à 95  $\mu\text{mol/L}$  (valeurs normales de 0 à 4  $\mu\text{mol/L}$ ). Les sérologies des hépatites virales étaient négatives. L'échographie ne montrait pas d'obstruction sur voies biliaires. La recherche des anticorps était négative. Après l'arrêt des IAS, l'atteinte hépatique a régressé rapidement.

#### Effets indésirables gastro-intestinaux ( $n = 14$ ; 12 %)

Les effets gastro-intestinaux étaient majoritairement « non graves » (10/14) et d'évolution favorable (13/14). Les cas « graves » étaient au nombre de 3 : une patiente de 71 ans ayant eu des épigastralgies sous IAS, acide acétylsalicylique, paracétamol + dextropropoxyphène et ténoxycam ; une patiente de 50 ans avec une diarrhée chronique depuis 7 mois, survenue peu après l'introduction des IAS. Le diagnostic retenu était une colite lymphocytaire d'évolution favorable en 8 jours après l'arrêt des IAS. Ce cas a été publié [6] ; le troisième cas « grave » concernait une patiente de 83 ans ayant eu une colite lymphocytaire avec déshydratation évoluant depuis 1 mois et motivant une hospitalisation, sous IAS et hespéridine (Cyclo3 Fort®). La patiente a guéri sans séquelles à l'arrêt des 2 médicaments. Sept observations ont rapporté soit une colite ( $n = 3$ ) et/ou une diarrhée, soit 9 cas (64 %) sur les 14 effets gastro-intestinaux. Dans 6 cas sur 9, les IAS étaient le seul médicament imputé. Dans tous les cas, l'arrêt des IAS était suivi d'une régression rapide des signes.

#### Effets indésirables sur la « coagulation et les plaquettes » ( $n = 8$ ; 6,8 %)

Ces 8 effets concernaient 5 femmes et 3 hommes. La moyenne d'âge était de 71 ans. Sept sur 8 ont eu une évolution favorable. Le délai d'apparition moyen des effets indésirables par rapport à la prise des IAS était de 19 mois (minimum 28 jours - maximum 3 ans). Parmi ces 8 EI, 6 étaient considérés comme « graves ». Toutes les observations concernaient plusieurs médicaments (2 à 5 médicaments imputés) et étaient

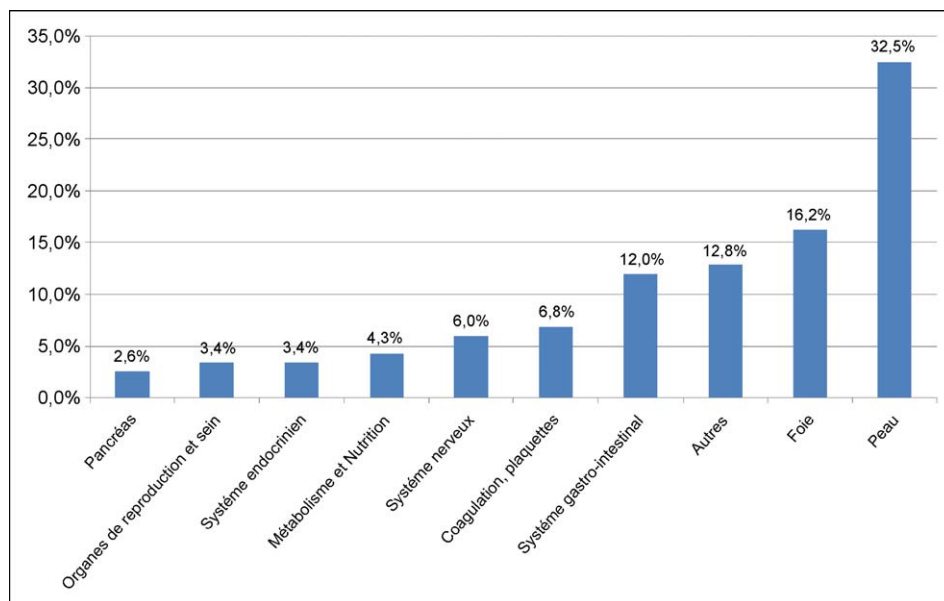


FIGURE 1  
Répartition des effets indésirables des insaponifiables d'avocat et de soja (IAS) classés par classe-organe, déclarés dans la Banque nationale de pharmacovigilance de 1978 à 2008 (n = 117 au total)

d'imputabilité « douteuse » (11). On a dénombré 5 cas de thrombopénie, associé dans un cas à un syndrome hémorragique cutanéomuqueux et dans un autre à un purpura (avec cependant dans les 2 cas, un épisode ORL viral récent). Tous les cas étaient résolutifs à l'arrêt des médicaments (avec dans 3 cas, une corticothérapie). Dans trois cas, un ou deux médicaments associés étaient connus pour entraîner des thrombopénies.

#### Effets indésirables neurologiques (n = 7 ; 6 %)

Il s'agissait de 3 femmes et 4 hommes âgés de 58 à 80 ans. Toutes les observations étaient d'évolution favorable. Parmi ces 7 observations, quatre étaient « graves » : un cas de neuropathie sensitivomotrice (plusieurs médicaments suspects dont les IAS et surtout la raubasine (Duxil®), deux cas de troubles convulsifs et un cas douteux d'hémiplégie chez un patient avec facteurs de risque cardiovasculaire. Dans une observation non grave, la chronologie d'apparition et de disparition des céphalées par rapport à la prise des IAS était « très suggestive » avec une réintroduction positive. Les IAS étaient le seul médicament pris. Les autres effets non graves comprenaient un cas de céphalées et un cas de sensations vertigineuses.

#### Autres effets indésirables liés aux insaponifiables d'avocat et de soja

Parmi les autres effets « graves » liés aux IAS, soulignons la survenue de 3 pancréatites dans lesquelles leur responsabilité pouvait être discutée au même titre que celle des autres médicaments pris par les patients. Sept observations rapportaient des signes d'imprégnation oestrogénique avec un cas

d'impuissance associé à une gynécomastie, une autre notification d'impuissance avec une diminution de libido (IAS seul médicament suspect), une observation de gynécomastie, deux cas de douleurs mammaires et enfin deux cas d'hypertriglycéridémie.

#### Discussion

Dans une littérature déjà parcimonieuse sur les insaponifiables d'avocat et de soja (IAS), les effets indésirables (EI) sont très peu décrits. Les seules données disponibles sont issues d'études cliniques évaluant l'efficacité des IAS versus placebo dans l'arthrose du genou ou de la hanche [7–10]. Toutes ces études ont été financées par le laboratoire commercialisant la spécialité Piasclédine®.

Les études de Appelboom et al. (2001) et de Lequesne et al. (2002) ont révélé l'absence de différence statistiquement significative concernant l'incidence des EI entre le (ou les) groupe(s) IAS et le groupe placebo. Les effets les plus fréquents étaient gastro-intestinaux, « généraux », neurologiques et cutanés. Dans ces 2 travaux, peu de patients ont interrompu prématurément la prise d'IAS pour EI (5/172 patients dans la première et 2/85 dans la seconde). Dans une étude de Blotman et al. (1997), trois patients ont interrompu les IAS pour cause d'EI gastro-intestinal. Aucune différence statistique n'est apparue entre les IAS (9/80 patients ; 11,3 %) et le placebo (10/83 patients ; 12 %) concernant l'incidence des EI. Les 9 effets survenus dans le groupe IAS (n = 80) étaient : 3 gastralgies, 1 nausée/vomissement, 1 dyspepsie, 1 constipation, 2 pyrosis et 1 zona. Dans l'étude de Maheu et al. (1998), le



nombre total d'événements indésirables était de 33 chez les 23 patients du groupe IAS et de 25 chez les 20 patients du groupe placebo, sans différence entre les groupes. La plupart des EI liés aux IAS, gastro-intestinaux et neuropsychiatriques, ont régressé spontanément.

Les revues ou méta-analyse évaluant l'efficacité des IAS (ou autres) dans l'arthrose ont souligné le peu d'EI « graves » rencontrés dans les études cliniques [11–13].

Seuls les cas bien documentés ont été inclus dans notre étude. Le manque d'informativité des observations est une des limites de la notification spontanée. Une autre faiblesse de cette méthode concerne la sous-notification des effets indésirables. Cependant, la notification spontanée des professionnels de santé reste le système universel de base utilisé dans tous les pays : elle permet l'alerte en Pharmacovigilance. Elle est la seule technique permettant de surveiller le médicament durant toute sa vie publique [14].

Notre étude a trouvé un profil d'effets indésirables, identifié grâce à la notification spontanée des professionnels de santé, qui diffère légèrement de celui rapporté lors des études cliniques dans lesquelles prédominaient les effets sur le système gastro-intestinal et sans caractère de « gravité ». Dans notre étude descriptive, même si les effets étaient très variés (plus de 10 classe-organe concernées), ils étaient le reflet de la « vie réelle » d'un médicament prescrit chez tout type de patient. Nos résultats sont intéressants pour confirmer des effets « attendus » (ou connus) comme les EI cutanés ou hépatiques (mentionnés dans la monographie du Dictionnaire Vidal® [1]), mais aussi pour en préciser leurs caractéristiques : ainsi les « hypersensibilités » mentionnées dans le dictionnaire Vidal® consistaient surtout en des eczémas, urticaires ou éruptions maculopapuleuses souvent associées à du prurit. Nos résultats ont fait apparaître des effets gastro-intestinaux peu ou pas décrits jusqu'à présent (colites, diarrhées) ainsi que des effets neurologiques (convulsions, céphalées) et hématologiques (thrombopénie).

Concernant les effets gastro-intestinaux à type de colites et de diarrhées, la chronologie était très en faveur du rôle des IAS puisque dans 6 cas sur 9, les IAS étaient le seul médicament imputé. Dans tous les cas, leur arrêt était suivi d'une régression rapide des signes. Parmi ces 9 cas, seuls trois rapportaient le résultat de biopsies coliques, nécessaires au diagnostic de colite

microscopique. Les colites microscopiques sont habituellement idiopathiques. Cependant, plusieurs cas de diarrhée chronique et de colite lymphocytaire ont été décrits après la prise de médicaments, en particulier des veinotoniques. La responsabilité de ces médicaments a pu être établie parce que les lésions ont complètement régressé dans les mois suivants l'arrêt du médicament et que la réintroduction brève du médicament a provoqué une récurrence rapide de la diarrhée. Parmi les causes médicamenteuses rapportées pour les colites microscopiques, l'association d'extraits de fragon et d'héspéridine (Cyclo3 Fort®, Cirkan®), la ticlopidine, la ranitidine, la simvastatine, la carbamazépine, la vinburnine, des dérivés flavonoïques [flavonoïde (Daflon®)] et le flutamide ont été incriminés [15–19].

Les effets neurologiques, exceptionnellement cités dans les études cliniques, ont seulement été retrouvés dans 8 cas. Le mécanisme sous-jacent n'est pas connu.

Nos résultats ont mis en évidence des effets « estrogènes-like » (gynécomastie, diminution de libido, mastodynie, hypertriglycéridémie). Le soja s'avère, en effet, particulièrement riche en phytoestrogènes. Ces effets « estrogènes-like » sont-ils dus aux phytoestrogènes issus du soja ? Actuellement, les connaissances sur les phytoestrogènes restent insuffisantes pour répondre de façon certaine à cette question mais les cas rapportés dans notre étude permettent de proposer cette hypothèse.

Malgré les limites méthodologiques, cette étude a permis de montrer que le risque d'effets indésirables « graves » avec les IAS demeurerait faible au regard du nombre de prescriptions et du recul important d'utilisation, le produit étant sur le marché depuis 30 ans en France. En effet, ce médicament fait partie des 20 médicaments les plus prescrits et remboursés en 2007 (en quantité) par l'Assurance-Maladie et ce depuis plusieurs années, malgré un faible niveau de preuves concernant son efficacité clinique chez les patients arthrosiques, en particulier sur la douleur et l'épargne en anti-inflammatoires [10,12,20–22]. La réévaluation de son « service médical rendu (SMR) » en 2001 (et 2008 pour la rhumatologie), a conduit à un niveau « faible » en rhumatologie et « insuffisant » en odontostomatologie [23,24].

Conflits d'intérêts : aucun.

## Références

- [1] Dictionnaire e-Vidal®, consulté le 6 avril 2009.
- [2] Anonyme. Assurance maladie Caisse Nationale ; Point d'information mensuel 1<sup>er</sup> août 2008. Médicaments remboursés : analyse de la consommation en 2007. p. 8. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/medicam\\_2008.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/medicam_2008.pdf).
- [3] Anonyme. Liste des 50 produits prescrits et remboursés (en quantité) en 2004. Source CNAMTS.
- [4] Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée. *Thérapie* 1985;40:115-8.
- [5] Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005;28:851-70.
- [6] Macaigne G, Ozon N, Dikov D, Aurialt ML, Deplus R. Colite lymphocytaire associée à la Piasclédine®. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:412-3.

P Olivier, J-L Montastruc

- [7] Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:242-7.
- [8] Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Care Res* 2002;47:50-8.
- [9] Blotman F, Maheu E, Wulwik A, Caspard H, Lopez A. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1997;64:825-34.
- [10] Maheu E, Mazières B, Valat JP, Loyau JP, Le Loet X, Bourgeois P. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial with a six-month treatment period and two-month follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81-91.
- [11] Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:399-408.
- [12] Little CV, Pearsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2001;1:CD002947.
- [13] Amaye LG, Chee WSS. Osteoarthritis nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R127.
- [14] Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C *et al*. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 2006;73(6):629-32.
- [15] Tysk C. Drug-induced enterocolitis: important differential diagnosis in the investigation of diarrhea and intestinal hemorrhage. *Lakartidningen* 2000;24(97):2606-10 ([abstract]).
- [16] Beaugerie L, Luboinski J, Brousse N, Cosnes J, Chatelet FP, Gendre JP *et al*. Drug induced lymphocytic colitis. *Gut* 1994;35:426-8.
- [17] Pierrugues R, Saingra B. Colite lymphocytaire et Cyclo 3 fort : 4 nouvelles observations. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:916-7.
- [18] Maechel H. Diarrhée chronique secondaire au Cirkan<sup>®</sup>. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:373.
- [19] Mennecier D, Saloum T, Roycourt AM, Nexon MH, Thiolet C, Farret O. Diarrhée chronique secondaire à la prise de Daflon<sup>®</sup> associée à une colite lymphocytaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:1101.
- [20] Maheu E. Les insaponifiables d'avocat-soja dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Synoviale* 1992;9:31-8.
- [21] Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis – a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003;22:285-8.
- [22] Soeken KL. Selected CAM therapies for arthritis-related pain: the evidence from systematic reviews. *Clin J Pain* 2004;20:13-8.
- [23] Avis de la Commission de la Transparence du 15/02/2006; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032522.pdf>.
- [24] Avis de la Commission de la Transparence du 26/11/2008; [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/piasclinede\\_-\\_ct-5536.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/piasclinede_-_ct-5536.pdf).