



## Cas Clinique

## Imputabilité du Celecoxib dans la Survenue des Troubles du Rythme Cardiaque à Brazzaville

### *Imputability of Celecoxib in the Occurrence of Cardiac Arrhythmias*

Okiemy EK<sup>1,2</sup>, Mouankie JB<sup>2</sup>, Niengo Outsouta G<sup>3</sup>, Angouono Moke SC<sup>1</sup>

#### Affiliations

1. Pharmacie CHU Brazzaville
2. Laboratoire de Pharmacologie, Faculté des sciences de la santé, Université Marien Ngouabi Brazzaville
3. Anesthésie-Réanimation CHU Brazzaville

#### Auteur correspondant :

Dr Evisi-Kouva Okiemy, 234 rue Mayama Ouenzé, Brazzaville, Congo  
Tel: (00242)053548092  
Email : [evi.okiemy@gmail.com](mailto:evi.okiemy@gmail.com)

**Mots clés :** Célecoxib, imputabilité Troubles du rythme cardiaque, Brazzaville

**Key words:** Celecoxib, causality, cardiac arrhythmias, Brazzaville

#### RÉSUMÉ

Le célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien appartenant à la famille des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 communément appelés « coxibs ». Nous rapportons le cas d'un homme de 56 ans hospitalisé en juillet 2023 dans le service de réanimation au CHU de Brazzaville, dont l'unique traitement à domicile était une association d'Irbésartan 150 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg et du célécoxib 400 mg. Des troubles du rythme cardiaque sont constatés à l'électrocardiogramme (ECG). Aucune dyskaliémie n'a été constatée. L'ECG montrait des troubles de la conduction caractéristiques des dysfonctions sinusales. Le lendemain, il montrait un rythme sinusal à 53 battements par minute, des intervalles PR et QT normaux. Le critère chronologique était côté compatible avec le délai d'apparition de l'effet indésirable (C2). Les critères sémiologiques étaient évocateurs du rôle du célécoxib Notre score d'imputabilité extrinsèque était classé B1. Les résultats de notre étude ne sont pas en mesure d'imputer au célécoxib l'apparition de la dysfonction sinusale chez ce patient.

#### ABSTRACT

Celecoxib is a non-steroidal anti-inflammatory drug belonging to the family of cyclooxygenase-2 inhibitors commonly called "coxibs." We report the case of a 56-year-old man hospitalized in July 2023 in the intensive care unit at the University Hospital of Brazzaville, whose only home treatment was a combination of Irbesartan 150 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg and celecoxib 400 mg. Cardiac rhythm disturbances were observed on the electrocardiogram (ECG). No dyskalemia was observed. The ECG showed conduction disorders characteristic of sinus dysfunction. The next day, it showed a sinus rhythm at 53 beats per minute, with normal PR and QT intervals. The chronological criterion was deemed compatible with the onset of the adverse effect (C2). The symptom criteria were suggestive of the role of celecoxib. Our extrinsic imputability score was classified as B1. The results of our study do not allow us to attribute the appearance of sinus dysfunction in this patient to celecoxib.

#### INTRODUCTION

Le célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien appartenant à la famille des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 communément appelés « coxibs ». Il est utilisé dans le soulagement des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante [1]. Il peut également être utilisé dans le soulagement à court terme des douleurs aiguës modérées ou grave lors de traumatismes des tissus musculosquelettiques ou des tissus mous ; dans les douleurs post opératoires orthopédiques ou à la suite d'une extraction dentaire [2]. La posologie usuelle est de 200 mg par jour. La posologie maximale est de 400 mg par jour soit deux comprimés par jour [1]. Les effets indésirables fréquents (1 à 10%) sont la dyspepsie, des troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales), des œdèmes, de l'hypertension artérielle,

des étourdissements, des céphalées, un prurit, une élévation des transaminases [1]. Nous rapportons le cas d'un homme de 56 ans hospitalisé dans le service de réanimation au CHU de Brazzaville à la suite d'un accident de la voie publique en juillet 2023. Peu après son admission, il a ressenti des douleurs thoraciques associées à des palpitations. Des troubles du rythme sont constatés à l'ECG. Le personnel de la pharmacie a été sollicité afin de savoir si la prise de célécoxib pouvait être à l'origine de l'apparition des troubles cardiaques en l'absence d'autres étiologies. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'imputabilité du célécoxib dans l'apparition de l'effet indésirable (EI) à savoir les troubles du rythme cardiaque, survenus chez ce patient.

#### REPÈRES MÉTHODOLOGIQUES

A partir du dossier du patient, nous avons recueilli ses antécédents (âge, poids, maladie existante, traitement

médicamenteux), les observations médicales réalisées à l'admission et pendant l'hospitalisation, les résultats des bilans biologiques si présents et les résultats des bilans de rythmologie.

### RECHERCHE DE L'IMPUTABILITÉ DU CÉLÉCOXIB

L'évaluation de l'imputabilité du célécoxib dans l'apparition des troubles du rythme cardiaque a été réalisée à l'aide d'une méthode réactualisée en 2011 par le Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité français (CRI). Cette méthode est basée sur un algorithme de critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques [3]. Nous avons évalué les critères chronologiques de la survenue de l'EI qui constituaient le délai d'apparition de celui-ci, son évolution et sa réapparition ou non en cas de ré-administration du médicament. Puis nous avons évalué les critères sémiologiques qui reposaient sur la présence ou non d'autres causes non médicamenteuses à la survenue de l'évènement, l'existence d'un tableau clinique ou biologique caractéristique de l'EI avec le médicament suspecté, l'existence de facteurs favorisants à la survenue de cet EI. Afin de calculer un score d'imputabilité intrinsèque (I), les critères chronologiques (C) et sémiologiques (S) côtés selon leur présence et/ou fréquence ont été combinés selon la classification du CRI [3]. Enfin, nous avons évalué les critères bibliographiques en recherchant dans la littérature la survenue de troubles de rythme cardiaque en présence de célécoxib ou de coxibs [2, 4, 5, 6] afin de déterminer un score d'imputabilité extrinsèque. L'association de ce score à celui d'imputabilité intrinsèque permettait de déterminer l'imputabilité ou non de ce médicament à l'apparition de cet EI.

### OBSERVATION

Il s'agissait d'une personne dont les principaux antécédents du patient étaient une hypertension artérielle, une obésité sévère avec un indice de masse corporelle (IMC) à 38 (126 kg pour 1,82 m) et un tabagisme de l'ordre de dix paquets-années. Son traitement médicamenteux à domicile était une association d'Irbésartan 150 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg. Une plaquette de célécoxib 400 mg avait été retrouvée dans les effets personnels du patient. Lorsque le patient a repris conscience, il a signalé prendre depuis quelques jours deux voire quatre comprimés de célécoxib 400 mg par jour pour soulager une douleur musculaire aiguë et constante au niveau du fessier. Plusieurs heures après la prise de Célécoxib du matin, il a été victime d'un malaise avec perte de connaissance précédé de bouffées de chaleur. Le jour même, au volant de sa voiture, il fut de nouveau pris de malaise avec perte de connaissance causant ainsi un accident de la voie publique.

#### Bilan biologique

L'ionogramme sanguin était sans particularités, aucune dyskaliémie n'était constatée. Le bilan cardiaque montrait des valeurs normales de la troponine et des lactates déshydrogénases. Cependant la CPK-MB était au-dessus des valeurs normales (250 UI/L). Lors de la consultation de suivi une dizaine de jours après sa sortie, les valeurs de la CPK-MB étaient dans les normes.

#### Bilan de rythmologie

A l'admission dans le service de réanimation, un électrocardiogramme était réalisé. Celui-ci montrait des troubles de la conduction caractéristiques des dysfonctions sinusales. Le patient en avait présenté à deux reprises avec des pauses sinusales allant jusqu'à 60 secondes. Lors de la première asystolie, un massage cardiaque avait été réalisé. Une pause sinusale de 60 secondes avait été observée. Lors de la deuxième asystolie, une deuxième pause sinusale de 60 secondes avait été observée (figure 1,2).

Le lendemain, l'électrocardiogramme montrait un rythme sinusal à 53 battements par minute, des intervalles PR et QT normaux (210 ms et 434 ms respectivement), un axe de cœur intermédiaire, il ne montrait pas de troubles de conduction intraventriculaire ni de signes de souffrance myocardique aiguë. Une dizaine de jours plus tard, le patient était revenu en consultation externe de cardiologie pour le suivi. L'examen clinique montrait un rythme cardiaque régulier (60 battements par minute). Il n'y avait pas de souffle cardiaque, ni de signe d'insuffisance cardiaque gauche ou droite. L'examen de l'abdomen et l'auscultation pulmonaire étaient sans particularité. Aucune dysfonction du nœud sinusal et aucun déclenchement du trouble du rythme n'était observé.

#### Recherche de l'imputabilité du célécoxib

L'équipe médicale suspectant le traitement personnel d'être à l'origine des dysfonctions sinusales, il était suspendu. Aucune autre étiologie n'avait été retrouvée. Les bilans biologiques et cardiaques de ce patient réalisés avant l'accident n'avaient pas été retrouvés. Le patient a pu reprendre son traitement antihypertenseur (Irbésartan/Hydrochlorothiazide) à la même posologie. Dans le doute, le célécoxib a été arrêté et proscrit. Le suivi à 4 mois n'avait pas révélé de récurrence de malaise ni de perte de connaissance. Le critère chronologique était côté (Tableau I). D'après les observations médicales, l'administration du médicament était compatible avec le délai d'apparition de l'EI puisque le patient a eu une perte de connaissance *a priori* plusieurs heures après une prise de célécoxib. L'évolution de l'effet était classée R (0) car aucune ré-administration du médicament n'avait eu lieu ; et elle était classée suggestive compte-tenu de la régression de l'effet.

Les chiffres suivant font références aux définitions suivantes:

- 1 : Suggestive** : régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant
- 2 : Non concluante** : lésions irréversibles ou décès ; persistance de l'effet et médicament non arrêté ; persistance de l'effet après administration unique
- 3 : Non suggestive** : absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant ; régression complète malgré la poursuite du médicament

**R = Ré administration du médicament**

**Tableau I. Table de décision combinant les critères chronologiques**

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet		
	Suggestif	Compatible	Incompatible
Evolution de l'effet	R+, R0, R	R+, R0, R-	
Suggestive	C3 C3 C1	C3 C2 C1	C0
Non concluante*	C3 C2 C1	C3 C1 C1	C0
Non suggestive	C1 C1 C1	C1 C1 C1	C0

Les critères sémiologiques étaient évocateurs du rôle du célécoxib. Cependant aucun examen complémentaire n'avait été réalisé à notre connaissance, ceci correspondait au critère L (-). Ainsi, le bilan était incomplet, cela correspondait au score S2 (**Tableau II**). Lorsqu'on agrégeait les deux scores d'imputabilité, nous trouvions un score d'imputabilité intrinsèque (C2\*S2) classé I3 (**Tableau III**). Concernant le score d'imputabilité extrinsèque, selon la classification du CRI, il était classé de B1 (effet rarement décrit) à B4 (effets indésirables attendus). Notre score d'imputabilité extrinsèque était classé B1. En effet, nous n'avions retrouvé aucune description de ce type d'évènement indésirable dans la littérature.

**Tableau II. Table de décision combinant les critères sémiologiques**

Sémiologie clinique	Evocatrice du rôle de ce médicament et facteur favorisant bien validé du couple EI/Médicament	Evocatrice du rôle de ce médicament ou facteur favorisant bien validé du couple EI/Médicament	Ni sémiologie évocatrice du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé
Autre cause non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple EI/médicament ou réponse à un antidote spécifique L +, L0, L- / L +, L0, L- / L +, L0, L-		
Absente après bilan approprié	S3, S3, S2	S3, S3, S2	S3, S3, S2
Non recherchée ou bilan incomplet	S3, S3, S1	S3, S3, S2	S3, S3, S2
Présente	S2, S2, S1	S3, S3, S2	S3, S3, S2

**Tableau III. Score d'imputabilité intrinsèque**

Combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S)	Score d'imputabilité intrinsèque (I)
C0 ou S0	10
C1S1	11
C1S2 / C2S1	12
C2S2	13
C1S3 / C3S1	14
C2S3 / C3S2	15
C3S3	16

## DISCUSSION

Le célécoxib présente un profil pharmacocinétique indépendant du temps et de la dose. La demi-vie d'élimination est de 8 à 12 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de 5 jours de traitement [1]. Bhala et al. [6] ont démontré en 2013 que l'administration du célécoxib à des doses quotidiennes supérieures à 200 mg peut être lié à un risque accru d'effets secondaires graves (troubles cardiaques et AVC) de manière comparable aux risques liés à l'utilisation à doses élevées du diclofénac ( $\geq 150$  mg par jour) ou de l'ibuprofène ( $\geq 400$  mg par jour). Dans le rapport du comité technique de pharmacovigilance français de juillet 2017 [4], 511 cas d'EI issus d'une prise de célécoxib ont été analysés. 50 cas cardiovasculaires thrombotiques ont été rapportés dont 16 cas d'infarctus du myocarde, 4 cas de syndrome coronarien aigu, 16 cas d'AVC ischémiques, 4 cas de thrombose veineuse profonde et 2 cas d'embolie pulmonaire durant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 31 août 2016. Nous n'avons pas été en mesure de

déterminer exactement le nombre de prises de célécoxib ni la durée pendant laquelle le médicament a été administré. Cependant, la régression de l'EI correspondant à l'arrêt des traitements médicamenteux, nous n'avons pu les exclure. Le résultat de notre score d'imputabilité intrinsèque est côté I3 par conséquent nous ne sommes pas en mesure de confirmer le rôle du célécoxib dans l'apparition des troubles cardiaques cependant nous ne pouvons l'exclure. Une pause sinusale très brève peut provoquer une perte d'équilibre, une chute sans raison, voire une courte [perte de connaissance](#). Notre patient a expérimenté cette pause sinusale liée à une dysfonction sinusale qui peut être asymptomatique. Nous n'avons retrouvé aucune publication établissant de lien entre la survenue d'une pause sinusale et la prise de « coxibs ». En effet, le type de trouble cardiaque n'est pas décrit. C'est pourquoi le critère d'imputabilité extrinsèque est classé au plus bas niveau B1. Il a été démontré que la prise de célécoxib entraînait un risque statistiquement plus élevé d'apparition d'évènements cardiovasculaires pour des

doses de 800 mg par jour mais pas pour des doses de 400 mg ou 200 mg par jour (IC 99%) [5]. De plus, l'examen des données probantes par Santé Canada [2] conclut à une possibilité de risque accru d'effets secondaires graves (troubles cardiaques et AVC) lorsque le célécoxib est administré à une dose supérieure à 200 mg par jour. Ils se sont appuyés notamment sur les travaux de Bhala et al. [6]. Ainsi les RCP françaises [1] précisent dorénavant la contre-indication absolue lors d'une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV), lors d'une cardiopathie ischémique avérée, d'une artériopathie périphérique et/ou d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire). A noter que le rofécoxib (Vioxx®) a été retiré au niveau mondial à la suite de l'augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde et des AVC.

## CONCLUSION

Nous ne sommes pas en mesure d'imputer au célécoxib l'apparition de la dysfonction sinusale chez ce patient, bien que la prise de célécoxib ait été de courte durée et que les effets indésirables (dysfonction sinusale associée à une pause sinusale) ne sont pas réapparus après l'arrêt du médicament. Une surveillance accrue des effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens disponibles pour la population congolaise devrait être réalisée afin de pouvoir soustraire du marché des médicaments délétères pour les patients. Ainsi, nous proposons qu'un plan national de suivi de ces EI soit mis en place afin de mieux les caractériser et de suspendre l'autorisation de mise sur le marché au besoin.

## Conflits d'intérêt

Aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- ANSM - Résumé des Caractéristiques du Produit Célécoxib 200 mg – mise à jour en 2012. Consulté le 21 novembre 2023.
- 2- Santé Canada. Résumé de l'examen de l'innocuité - Célécoxib (CELEBREX et génériques) - Évaluation du risque d'effets secondaires graves (troubles cardiaques et accident vasculaire cérébral (AVC)) à doses élevées relativement à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - Canada.ca (2016) consulté le 21 novembre 2023.
- 3- Arimoine Y., Bidault I., Dutertre JP. et al. Cercle de réflexion sur l'imputabilité. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 2011 ; 66 :517-25
- 4- ANSM – Direction de la Surveillance. Pôle pharmacovigilance – Addictovigilance. Réunion du comité technique de Pharmacovigilance – CT0120170703. Séance du mardi 4 juillet 2017. Téléchargé le 1<sup>er</sup> décembre 2023.
- 5- Bally M., Dendukuri N., Rich B. et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017 ;357: j1909. Doi: 10.1136/bmj.j1909
- 6- Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013 ;382 (9894):769-79. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
- 7- Bassoum O., Ba M.F., Ndiaye B. et al. Pratique de l'automédication en Afrique subsaharienne dans le contexte de la pandémie de COVID-19 - Étude de la portée (« Scoping review ») In Congrès International d'Épidémiologie et de Santé Publique « La Santé Publique face aux maladies émergentes et ré-émergentes » organisé conjointement par l'Association des Épidémiologistes de Langue Française (ADELF) et par l'Association pour le développement de l'Épidémiologie de TERrain (EPITER) - Lomé, Togo, 15-16 mars 2023. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* Volume 71, Supplément 3, Septembre 2023, 101962.

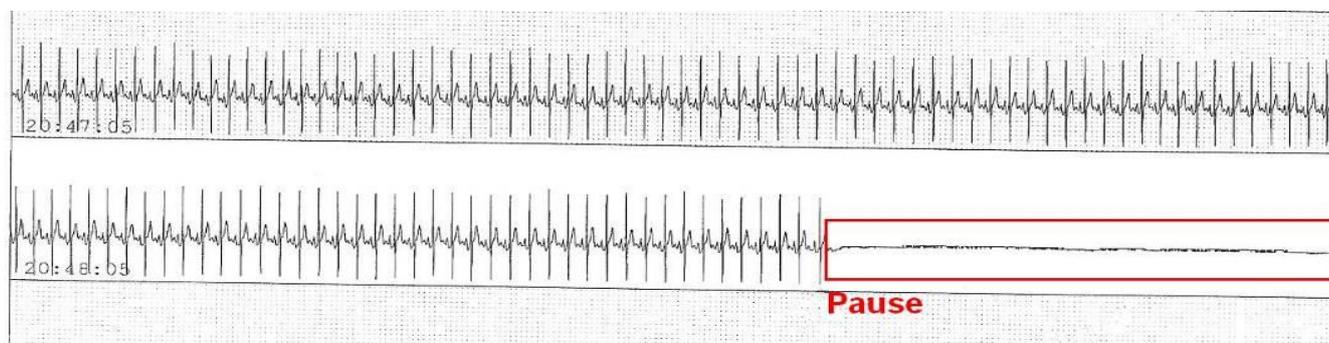


Figure 1. Electrocardiogramme du patient durant la première asystolie

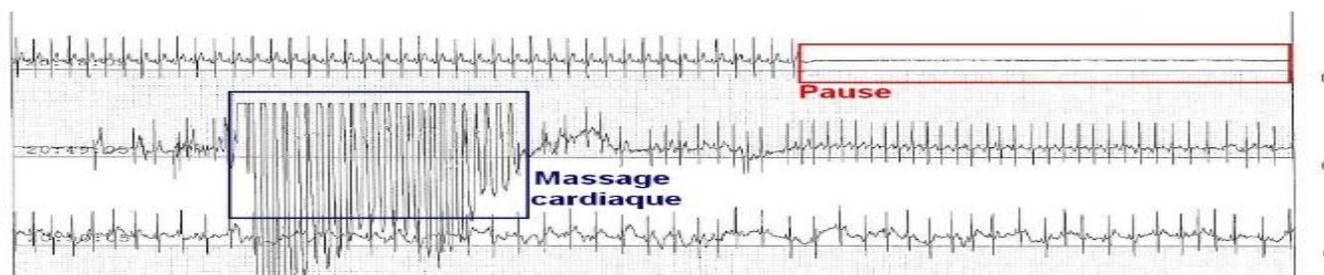


Figure 2. Electrocardiogramme du patient durant la deuxième asystolie