



BIP, 1999, 3, Juillet, 5-6

## PHARMACODEPENDANCE

### Benzodiazépines et accidents de la route

Le risque d'accidents de la route augmente chez les utilisateurs de psychotropes. Une étude anglaise rétrospective a été réalisée chez des sujets âgés de plus de 18 ans victimes d'un accident de la route entre août 1992 et juin 1995, certains ayant utilisé des psychotropes entre juin 1992 et la date de leur accident.

Parmi les 19.386 conducteurs impliqués dans un accident de la circulation durant la période de l'étude, 1.731 étaient consommateurs de médicaments (psychotropes et autres) le jour de l'accident, 189 prenaient des antidépresseurs imipraminiques (OR = 0,93 [0,72-1,21]), 84 prenaient des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (OR = 0,85 [0,55-1,33]), 235 des benzodiazépines (OR = 1,62 [1,24-2,12]) et 47 d'autres psychotropes (OR = 0,82 [0,62-1,25]). Le risque d'accident est apparu plus élevé chez les utilisateurs de benzodiazépines de moins de 45 ans (OR = 3,29 [1,70-6,39]). Il se majore lors de la prise concomitante d'alcool (OR = 9,55 [1,80-50,7]). Ce risque augmente lors de la prise de benzodiazépines à demi-vie longue ou d'hypnotiques à demi-vie courte (zopiclone), alors qu'il n'est pas plus important pour les benzodiazépines à demi-vie intermédiaire.

Ainsi, les utilisateurs de benzodiazépines à demi-vie longue et de zopiclone paraissent exposés à un risque majoré d'accident de la circulation.

Les auteurs proposent une information des utilisateurs. "Prendre des médicaments ou conduire, il faut choisir !" (d'après Barone et al. Lancet 1988, 352, 1331).

J.L. MONTASTRUC

### Méthémoglobinémie et "Poppers"

Les "poppers" regroupent des nitrites aliphatiques, substances volatiles et odorantes en vente dans les sex shops, certaines discothèques ou par correspondance, sur Internet. Parfois présentes sous l'appellation de "parfums d'ambiance" ou "désodorisants", on les consomme soit dans le cadre d'une activité sexuelle (volontiers dans le milieu homosexuel), soit pour leurs effets *euphorisants*. Ils se présentent sous forme de liquide jaunâtre conditionné dans des petits flacons de 5 à 10 ml. Ils s'utilisent par inhalation (d'où leur nom évoquant le bruit lié à la rupture de l'ampoule par l'utilisateur!).

Les "poppers" sont des dérivés nitrés: leur utilisation s'accompagne donc d'effets liés à leurs propriétés vasodilatatrices de type bouffées vasomotrices, céphalées, hypotension artérielle, palpitations, vision trouble, lipothymie... et bien sûr érection. A forte dose, leur ingestion et leur inhalation peuvent s'avérer à l'origine de troubles de la conscience et de *méthémoglobinémie*. Le diagnostic de méthémoglobinémie doit s'envisager devant un patient présentant une cyanose intense et diffuse en l'absence de pathologie cardiaque ou pulmonaire. Il peut s'évoquer en présence d'une couleur brun chocolaté du sang.

**Comité de Rédaction:** Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex  
 Fax : 05 61 25 51 16  
 Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament. Tel: 05 61 25 51 12  
 E-Mail: [pharmvig@cict.fr](mailto:pharmvig@cict.fr)  
 Centre d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances. Tel: 05 62 26 06 90  
 E-Mail: [pharmdep@cict.fr](mailto:pharmdep@cict.fr)

La gazométrie montre une pression partielle d'oxygène normale ou élevée contrastant avec une saturation mesurée abaissée. Le diagnostic est confirmé par le dosage de la méthémoglobinémie. Cette cyanose ne se corrige pas par l'oxygénothérapie. Le traitement spécifique repose sur l'injection intraveineuse du bleu de méthylène qui est un piègeur de monoxyde d'azote (NO) (par inhibition irréversible de la guanylate cyclase soluble).

Il convient également de rappeler le danger majeur de l'association sildenafil (Viagra®) plus "poppers" qui, en étant tous les deux des donneurs de NO, font courir le risque d'accident cardiaque et cérébro-vasculaire grave par hypotension artérielle.

M.E. LLAU-BOUSQUET-MELOU et J.L. MONTASTRUC

## PHARMACOVIGILANCE

### Les réactions cutanées sévères d'origine médicamenteuse

Une publication du groupe de dermatologie de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil (Bocquet et Roujeau, Rev Fr Allergol, 1997, 37, 651) fait le point sur les réactions sévères cutanées d'origine médicamenteuse.

1° Le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson sont caractérisés par la nécrose de toute la hauteur de l'épiderme. Ils se manifestent par une éruption cutanée fébrile avec des macules purpuriques, des bulles flasques et un signe de Nikolski (détachement de l'épiderme en périphérie des lésions après pression du doigt en zone érythémateuse) associé à une atteinte muqueuse (oropharyngée, oculaire et anogénitale). Le syndrome de Stevens-Johnson correspond à la forme mineure de la maladie avec une surface décollée inférieure à 10 % de la surface corporelle et une mortalité de 5 %. La mortalité de syndrome de Lyell est de 30 %. Le traitement est symptomatique. Les principaux médicaments responsables sont les antibiotiques (essentiellement les sulfamides antibactériens), les antiépileptiques (de première génération type carbamazépine Tégrétol®, phénobarbital Gardénal®, phénytoïne Dihydan® ou acide valproïque Dépakine®) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (essentiellement de la famille des oxicams : piroxicam Feldene®, Brexin®, Cycladol® ou Olcam®, tenoxicam Tilcotil®).

2° Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Dress Syndrome ("Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms") est une toxidermie d'individualisation récente qui comporte une éruption cutanée associée à une atteinte viscérale (adénopathie, hépatite, pneumopathie interstitielle, myocardite, néphrite...) et à des atteintes hématologiques (hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm<sup>3</sup> et/ou présence de lymphocytes hyperbasophiles). En cas d'atteinte viscérale grave, les corticostéroïdes peuvent s'avérer utiles. La mortalité de ce syndrome est estimée à environ 10 %. Les principaux médicaments responsables du Dress Syndrome sont les antiépileptiques (phénytoïne Dihydan®, phénobarbital Gardénal®, carbamazépine Tégrétol®), les anti-infectieux type sulfamides (en particulier la sulfasalazine dans

Salazopyrine<sup>®</sup>), les antilépreux (dapsoné Disulone<sup>®</sup>) ou les cyclines (minocycline Minocine<sup>®</sup>).

3° Les vascularites d'origine médicamenteuse s'avèrent plus rares représentant 10 % des vascularites. Leur diagnostic est un diagnostic d'exclusion. Les médicaments les plus souvent responsables de vascularite sont les anti-infectieux (pénicillines, sulfamides) et les diurétiques thiazidiques (chlortalidoné Hygotron<sup>®</sup>, hydrochlorothiazide Esidrex<sup>®</sup>, xipamide Chronexan<sup>®</sup>, Lumitens<sup>®</sup>)...

4° La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une toxidermie rare dont l'individualisation remonte au début des années 80. Elle se caractérise par la survenue brutale d'un érythème en nappe oedémateux diffus rapidement couvert d'un semi de pustules superficiel de petite taille (5 mm) prédominant sur le tronc et les grands plis. Cette éruption cutanée débute le plus souvent sur le visage ou dans les plis et se généralise en quelques heures. Une des caractéristiques des PEAG est le délai très court entre le début de l'éruption et le début du traitement, le plus souvent inférieur à 2 jours, quelquefois de quelques heures, correspondant probablement à une sensibilisation préalable. Les médicaments inducteurs sont les antibiotiques (essentiellement pénicillines et macrolides) et plus rarement les inhibiteurs calciques, la carbamazépine (Tegretol<sup>®</sup>), les cyclines, le paracétamol ou encore l'utilisation de topiques comme l'érythème mercuriel ou celui déterminé par certains A.I.N.S. comme le buféxamac (Parfenac<sup>®</sup>, Bufal<sup>®</sup> et autres).

J.L. MONTASTRUC

### Troubles du rythme cardiaque et Antihistaminiques H1

Les données récentes ont clairement établi le risque de troubles du rythme cardiaque à type notamment de torsades de pointe avec certains antihistaminiques H1 comme la terféndine (Teldane<sup>®</sup>) retirée du marché pour cette raison. L'hypokaliémie (spontanée ou d'origine médicamenteuse par les diurétiques hypokaliémisants, les laxatifs stimulants, l'amphotéricine B par voie intraveineuse, les gluco- ou minéralocorticoïdes) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un espace QT long, congénital ou acquis.

Un travail récent de l'équipe de pharmacoépidémiologie de Madrid a cherché à quantifier le risque de troubles du rythme auriculaire associé à l'utilisation des antihistaminiques H1 non sédatifs de nouvelle génération : acrivastine (non commercialisé en France), astémisole (Hismanal<sup>®</sup>), cétirizine (Virlix<sup>®</sup>, Zyrtec<sup>®</sup>), loratidine (Clarityne<sup>®</sup>) et terféndine (Teldane<sup>®</sup>).

A partir de la banque anglaise de données de prescription de médecine générale, les auteurs ont inclus une cohorte de près de 200 000 sujets ayant reçu plus de 500 000 prescriptions. Le risque relatif de survenue de troubles du rythme cardiaque sous ces antihistaminiques H1 est de 4,2 avec un intervalle de confiance allant de 1,5-11,8 par rapport aux sujets ne prenant pas d'anti-H1. Le risque relatif le plus élevé est celui de l'astémisole [19,0 (4,8-76,0)] suivi de la cétirizine [IC à 95%, 7,9 (1,6-39,3)]. Le risque relatif n'est significatif pour la loratidine [3,2 (0,4-26,9)] ni curieusement pour la terféndine [2,1 (0,5-8,5)]. Cet effet indésirable est plus fréquemment retrouvé chez les sujets âgés [risque relatif : 7,4 (2,6-21,4)].

Les auteurs concluent que l'utilisation des antihistaminiques non sédatifs anti-H1 majore le risque de troubles du rythme cardiaque par un facteur de 4 dans la population générale. On peut encore exprimer ce risque en indiquant qu'il survient une fois pour 57 000 prescriptions ou nécessite un traitement de 5 300 personnes/année. (De Abajo and Garcia Rodriguez, Br J Clin Pharmacol, 1999, 47, 307-313).

Ces données confirment la nécessité de vigilance à propos de ce risque de troubles du rythme cardiaque avec les

antihistaminiques H1 de nouvelle génération. Cette obligation est confirmée par la récente description de survenue d'un trouble du rythme cardiaque de ce type avec la fécéfénadine (Telfast<sup>®</sup>).

J.L. MONTASTRUC

### Actualités en Pharmacovigilance

• **Anti H1:** Continuons l'histoire des anti-H1 avec le retrait d'Hismanal<sup>®</sup> (astémisole) à l'échelon mondial officiellement pour des raisons commerciales!

• **Spécialités à base d'Hydroxyethylamidons (Elohes):** Une enquête de pharmacovigilance a permis d'identifier 12 cas de troubles de l'hémostase dont 8 cas de maladie de Willebrand acquise (de 1994 à 1998) en particulier lors d'une durée de traitement supérieur à 4 jours ainsi que 9 cas de surcharge des cellules de Kupffer (en 1998) lors d'une administration itérative d'Elohes<sup>®</sup>. Aucun cas n'a été retenu avec les autres spécialités de cette classe (Lomol<sup>®</sup> ou Hesténil<sup>®</sup>). Cette différence peut s'expliquer par les caractéristiques physico-chimiques d'Elohes<sup>®</sup> favorisant l'accumulation tissulaire et plasmatique. Ainsi, la dose administrée doit être strictement limitée à 33 ml/kg/j et la durée du traitement inférieure à 4 jours. Il est impératif d'effectuer une surveillance régulière de l'hémostase.

• **Trovan<sup>®</sup> (Trovaflaxacine):** L'Agence Européenne du Médicament a décidé la suspension de mise sur le marché de cette dernière fluoroquinolone (cette spécialité n'était pas encore commercialisée en France). La diminution du risque de photosensibilité par rapport aux autres médicaments de cette classe représentait un argument en faveur du Trovan<sup>®</sup>. Cependant, les données de pharmacovigilance ont mis en évidence un risque d'atteintes hépatiques graves, au caractère imprévisible avec une fréquence supérieure à celle observée avec les autres fluoroquinolones conduisant à un rapport bénéfice/risque jugé défavorable.

• **Clédial<sup>®</sup> (Médifoxamine):** Il s'agit d'un antidépresseur non imipraminique mis sur le marché en 1973. L'analyse des données de pharmacovigilance montre la survenue de 36 atteintes hépatiques dont 3 hépatites fulminantes (suivies d'une greffe de foie et deux décès). Par ailleurs, selon les résultats des essais cliniques, il n'existait pas de preuve d'efficacité de la médifoxamine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Le rapport efficacité/sécurité étant jugé insatisfaisant, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a décidé la suspension de l'AMM de la spécialité Clédial<sup>®</sup>.

*Exemples illustrant la nécessité de pharmacovigilance aussi bien sur les nouveaux que sur les vieux médicaments !*

H. BAGHERI

**Nous vous rappelons l'OBLIGATION LEGALE (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (c'est-à-dire entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (non signalé dans le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...).**

**Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance. (Coordonnées page 1)**