

► une SaO<sub>2</sub> mesurée abaissée (f). Le diagnostic est confirmé par le dosage de la méthémoglobinémie (11).

Le traitement spécifique de la méthémoglobinémie repose sur l'injection intraveineuse de méthylthioninium, alias bleu de méthylène (11).

©LRP

a- La méthémoglobine est une forme oxydée de l'hémoglobine, inapte au transport de l'oxygène. Les causes de méthémoglobinémie sont essentiellement toxiques (agents oxydants) (réf. 11).

b- Le nitrite d'amyle était jadis utilisé en tant que médicament antian-gineux (réf. 5,6). En France, il reste inscrit sur la liste II des substances vénéneuses (réf. 12). La vente ou la distribution gratuite au public des "poppers" contenant des nitrites de butyle et de pentyle ou leurs isomères est interdite (réf. 13).

c- L'usage des "poppers", censés favoriser le relâchement du sphincter anal, était initialement répandu chez les hommes homosexuels, puis ils ont acquis une réputation d'aphrodisiaques prolongeant la durée de l'orgasme et leur usage

s'est étendu dans la population hétérosexuelle (réf. 6).

d- L'association sildénafil (Viagra<sup>®</sup>) et poppers peut être responsable d'hypotensions sévères (réf. 14).

e- D'autres effets indésirables ont été décrits, tels que dermatose faciale, anémie hémolytique, hypertension oculaire (réf. 5,9).

f- Dans cette situation, les appareils qui calculent la SaO<sub>2</sub> donnent des résultats trompeurs, et les saturomètres transcutanés à infrarouges tendent à surestimer la SaO<sub>2</sub> réelle (réf. 1,2,11).

## Bibliographie

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu du sommaire des principales revues internationales et des Current Contents mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire, ainsi que sur la consultation systématique d'ouvrages de référence en pharmacologie clinique (Martindale The Extra Pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs, etc.). Nous avons consulté sur CD-Rom les

bases de données Medline (1966-décembre 1998), Embase/ Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-septembre 1998), Cochrane (1998, issue 4), Reactions (1983-septembre 1998) et interrogé par minitel la base de données Pascal, le 19 janvier 1999 pour la dernière fois. Nous avons interrogé le site internet de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (<http://www.ofdt.fr>) ainsi que la base de données Toxibase (<http://www.ofdt.fr:80/bulletin/toxicobase/>) le 19 janvier 1999.

1- Staikowsky F et coll. "L'intoxication au "poppers", cause rare de méthémoglobinémie observée aux urgences" *Presse Med* 1997 ; **26** (29) : 1381-1384.

2- Le Cam Y et coll. "Méthémoglobinémie par inhalation de poppers" *Réanim Urgence* 1997 ; **6** (2) : 95-97.

3- Badoual T et coll. "Intoxication volontaire aiguë par inhalation de "poppers"" *Presse Med* 1996 ; **25** (7) : 304.

4- Lockwood B "Poppers : volatile nitrite inhalants" *Pharm J* 1996 ; **257** : 154 - 155.

5- "Amyl nitrite". In : "Martindale The Extra Pharmacopoeia" 31<sup>e</sup> ed. The Pharmaceutical Press, London

1996 ; 975.

6- Haverkos HW et coll. "Nitrite inhalants : History, epidemiology, and possible links to AIDS" *Environ Health Perspect* 1994 ; **102** (10) : 858-861.

7- Webb E et coll. "Alcohol and drug use in UK university students" *Lancet* 1996 ; **348** : 922-925.

8- Schwartz RH et Peary P "Abuse of isobutyl nitrite inhalation (Rush<sup>®</sup>) by adolescents" *Clin Pediatr* 1986 ; **25** (6) : 308-310.

9- Bradberry SM et coll. "Fatal methemoglobinemia due to inhalation of isobutyl nitrite" *Clin Toxicol* 1994 ; **32** (2) : 179-184.

10- Arditti J et coll. "Toxicité et dangers des nitrites volatils vendus en sex-shops" *Toxicological European Research* 1983 ; **5** (4) : 189-192.

11- Coleman MD, Coleman NA "Drug induced methaemoglobinemia. Treatment issues" *Drug Safety* 1996 ; **14** (6) : 394-405.

12- "Substances vénéneuses. Listes et exonérations". Les éditions des journaux officiels, 1998 : 300.

13- "Décret n°90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits "poppers" contenant des nitrites de butyle et de pentyle" *Journal Officiel* du 28 mars 1998 : 3758.

14- "Sildénafil et troubles de l'érection" *Rev Prescr* 1998 ; **18** (187) : 568-571.



## VALVULOPATHIES DUES AUX ANOREXIGÈNES (SUITE)

### Résumé

● Le risque de valvulopathies cardiaques lié aux anorexigènes est confirmé par plusieurs études. Il semble augmenter avec la durée du traitement.

● L'évolution après arrêt du traitement est mal connue.

● La surveillance des patients exposés reste justifiée.

Depuis septembre 1997, en France et dans d'autres pays, les autorisations de mise sur le marché (AMM) de la *dexfenfluramine* (Isoméride<sup>®</sup>) et de la *fenfluramine* (Pondéral<sup>®</sup>, Pondéral<sup>®</sup> longue action) (\*) sont suspendues, en raison de résultats pré-

liminaires d'études américaines faisant craindre un risque de valvulopathies cardiaques parfois graves (1,2). Il s'agissait le plus souvent d'insuffisance mitrale et/ou aortique, chez des patients obèses traités en même temps par un autre anorexigène, la *phentermine* (qui n'est plus commercialisée en France, mais l'a été sous le nom de Linyl<sup>®</sup>).

Un an plus tard, des résultats détaillés sont disponibles.

### Un essai probant

Un essai américain comparant un placebo à la *dexfenfluramine* (non associée à la *phentermine*), sous deux formes (standard et à libération prolongée), a été interrompu prématurément en 1997 du fait de l'arrêt de commercialisation du médicament, après en moyenne 2 mois et demi seulement de traitement (3).

1 072 des 1 212 patients randomisés ont eu une échocardiographie dans les semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement, et ce, avant la levée du double aveugle.

Tous grades confondus, la fréquence des insuffisances mitrales a été de 61,4 % sous *dexfenfluramine* versus 54,3 % sous placebo (p=0,01), et celle des insuffisances aortiques a été respectivement de 16,9 % versus 11,8 % (p=0,03). En excluant les insuffisances minimes, les fréquences ont été respectivement de 10,4 % versus 6,3 % au niveau mitral et de 5,3 % versus 3,6 % au niveau aortique (a).

### En Amérique comme en Europe

Aux États-Unis d'Amérique, une échocardiographie trans-

thoracique a été effectuée chez 233 patients obèses ayant utilisé une association *fenfluramine + phentermine*, ou *dexfenfluramine + phentermine*, ou la *dexfenfluramine* non associée, pendant en moyenne 20 mois, et chez 233 témoins non exposés appariés pour le sexe, l'âge, la taille et l'index de masse corporelle (b)(4). La fréquence des valvulopathies jugées légères à sévères a été de 22,7 % dans le groupe anorexigènes, versus 1,3 % chez les témoins (p<0,001).

Une étude rétrospective menée sur une cohorte britannique sans antécédent cardiovasculaire connu a comparé 6 532 utilisateurs de *dexfenfluramine*, 2 371 utilisateurs de *fenfluramine* et 862 utilisateurs de *phentermine* à 9 281 témoins non utilisateurs appariés pour le sexe, l'âge et le poids (5). Sur 5 ans, l'incidence cumulée des valvulopathies pour 10 000 sujets a été nulle chez les sujets non exposés et les utilisateurs de *phentermine*, versus 7,1 chez

les utilisateurs de *dexfenfluramine* ou de *fenfluramine* durant 1 à 3 mois ( $p=0,02$ ), et 35 chez les utilisateurs de *dexfenfluramine* ou de *fenfluramine* pendant 4 mois ou plus ( $p<0,001$ ) (c).

En France, la situation reste mal connue. L'Agence du médicament a annoncé début 1998 une étude visant à « vérifier l'existence d'atteinte valvulaire chez les patients ayant été exposés à la *fenfluramine* ou à la *dexfenfluramine* et s'il y a lieu d'en déterminer l'importance » (2). Mais interrogé par nos soins, le Directeur général de l'Agence du médicament a indiqué en février 1999 que « cette étude a été suspendue », et que l'Agence « évalue l'intérêt » d'en amender le protocole (6). On sait seulement que « depuis l'arrêt de commercialisation des *fenfluramines*, l'Agence du médicament n'a eu connaissance que de 4 notifications d'atteintes valvulaires, pour lesquelles la responsabilité des *fenfluramines* n'est pas établie » (aucune valvulopathie n'avait été notifiée auparavant) (6).

### En pratique

Le risque de valvulopathies provoquées par les anorexigènes, en particulier la *dexfenfluramine* et la *fenfluramine*, est confirmé, et ce même en l'absence d'association avec la *phentermine*. Le risque semble augmenter avec la durée du traitement. L'évolution après l'arrêt du traitement reste inconnue (d). La surveillance des patients exposés demeure justifiée, ainsi qu'une antibioprophylaxie des endocardites bactériennes en cas de valvulopathie avérée.

©LRP

\* La *dexfenfluramine* et la *fenfluramine* ont aussi été retirées des marchés belge et suisse.

a- Les auteurs n'ont pas présenté de test statistique sur ces sous-groupes. Selon nos calculs, on a  $p<0,04$  au niveau mitral, et absence de différence statistiquement significative au niveau aortique.

b- Tous les cas ont été identifiés à partir d'un seul centre hospitalier où ils avaient consulté.

c- Des auteurs américains ont étudié 46 utilisateurs de *fenfluramine* ou *dexfenfluramine*, pendant une durée médiane de 160 jours, et ayant eu une échocardiographie avant et après le traitement (le motif de l'échographie initiale n'étant pas précisé). Une valvulopathie légère à modérée est apparue ou s'est aggravée chez 2 des 46 patients (réf. 7).

d- Un cas de lente régression, incomplète après un an, a été publié (réf. 8). Les auteurs de l'essai *dexfenfluramine* interrompu en 1997 ont annoncé leur intention de prolonger le suivi des patients inclus (réf. 3).

### Bibliographie

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales et des Current Contents mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire, ainsi que sur la consultation systématique d'ouvrages de référence en pharmacologie clinique (Martindale The Extra Pharmacopoeia, Meyler's Side Effects of Drugs, etc.). Nous avons par ailleurs interrogé sur CD-Rom les bases de données Medline (1995-décembre 1998), Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1993-septembre 1998) et Reactions (1983-septembre 1998).

- 1- "Valvulopathies cardiaques graves sous anorexigènes" *Rev Prescr* 1997 ; 17 (178) : 750-751.
- 2- "Anorexigènes : gérer le risque de valvulopathie et d'endocardite (suite)" *Rev Prescr* 1998 ; 18 (183) : 280-281.
- 3- Weissman NJ et coll. "An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo" *N Engl J Med* 1998 ; 339 (11) : 725-732.
- 4- Khan MA et coll. "The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs" *N Engl J Med* 1998 ; 339 (11) : 713-718.
- 5- Jick H et coll. "A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation" *N Engl J Med* 1998 ; 339 (11) : 719-724.
- 6- Agence du médicament - Direction générale "Courrier adressé à la revue Prescrire" 2 février 1999 : 3 pages.
- 7- Wee CC et coll. "Risk for valvular heart disease among users of fenfluramine and dexfenfluramine who underwent echocardiography before use of medication" *Ann Intern Med* 1998 ; 129 (11) : 870-874.
- 8- Cannistra LB et Cannistra AJ "Regression of multivalvular regurgitation after the cessation of fenfluramine and phentermine treatment" *N Engl J Med* 1998 ; 339 (11) : 771.

## MÉDICAMENTS EN CAUSE ?



### TROUBLES NEUROLOGIQUES APRÈS ZIDOVUDINE + LAMIVUDINE PENDANT LA GROSSESSE ?

● Deux cas troublants de maladie neurologique rare chez des nourrissons exposés in utero à l'association zidovudine (Retrovir®) + lamivudine (Epivir®).

Chez les femmes enceintes infectées par le HIV, la zidovudine (Retrovir®) reste le traitement de première intention pour réduire le risque de transmission mère-enfant du HIV (1). Son efficacité incomplète incite cependant à évaluer d'autres protocoles.

En février 1999, lors de la 6<sup>e</sup> conférence américaine sur les rétrovirus et les infections opportunistes, il a été rapporté 2 cas troublants de maladie neurologique rare observés en France dans une cohorte de 200 nourrissons exposés à l'association zidovudine + lamivudine (Epivir®), in utero (à partir de la 32<sup>e</sup> semaine de grossesse) et pendant les 6 premières semaines de vie (essai ANRS 075) (2à4). Un nourrisson a souffert d'épilepsie réfractaire dès l'âge de 4 mois, puis de tétraparésie, et est décédé à 11 mois. Un autre a présenté des signes d'atteinte du tronc cérébral à l'âge de 4 mois et demi, puis une insuffisance respiratoire, et est décédé à 13 mois. Aucun des deux n'était infecté par le HIV. Dans les deux cas, une maladie mitochondriale rare paraît en cause (a). La toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques, notamment de la zidovudine, est connue (4,5).

Il est trop tôt pour incriminer

formellement l'association zidovudine + lamivudine, mais l'incidence étonnamment élevée d'une maladie rare dans cette cohorte incite à la plus grande vigilance.

L'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments chez la femme enceinte ne se limite pas à la tératogénèse et à la surveillance des premières semaines de vie.

À suivre.

©LRP

a- Diverses maladies neurologiques mortelles rares, associant convulsions, troubles ophtalmologiques, myopathies, atteintes du tronc cérébral, etc., sont liées à des mutations de l'ADN mitochondrial (réf.6).

#### Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- "Bon usage des antirétroviraux pendant la grossesse" *Rev Prescr* 1998 ; 18 (189) : 769-775.
- 2- Blanche S et coll. "Zidovudine-lamivudine for prevention of mother to child HIV-1 transmission" The 6<sup>th</sup> Conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago février 1999 ; (abstr 267) (texte consulté le 09.02.1999 sur internet : <http://www.retroconference.org/99/abstracts/267.htm>) : 1 page.
- 3- Nielsen K "Strategies for reduction of perinatal transmission worldwide" Texte consulté sur internet le 09.02.1999 (<http://www.medscape.com/Medscape/CNO/1999/retroStory>) : 5 pages.
- 4- Delfraissy JF et Blanche S "Note d'information concernant l'essai ANRS 075 - version du 29 janvier 1999" : 6 pages.
- 5- "Zidovudine". In : "Martindale The Extra Pharmacopoeia" 31<sup>e</sup> ed. The Pharmaceutical Press, London 1996 : 664-667.
- 6- Beal FL et Martin JB "Mitochondrial disorders". In : Fauci AS et coll. "Harrison's principles of internal medicine" McGraw-Hill, New York 1998 : 2 454.