

PUBLICATION 22

Bigot Cedric, Adjagba Philipe, Osseni Razack, Seidou Falilatou, Ahomadégbe Christelle, Houénassi Martin. Implications du mésusage du citrate sildénafil dans un cas de mort subite au Benin.

J Société Biol Clin Bénin. 2019;(32):61–4.



Le Journal de la **SOCIÉTÉ
DE BIOLOGIE
CLINIQUE-BENIN**

Organe Officiel d'information de la Société de Biologie Clinique du Bénin - N° 032 - Année 2019

- **INTERRUPTION DE L'ARCHE AORTIQUE CHEZ LE NOURRISSON : A PROPOS D'UN CAS AU CNHU-HKM, COTONOU, BENIN**
- **HEPATITE C EN REPUBLIQUE DU BENIN : REVUE ACTUALISEE SUR LES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINICO-BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES**
- **PROFIL HISTOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHIMIQUE DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME À POINTE-NOIRE**
- **ADENOME GONADOTROPE FONCTIONNEL AVEC HYPERSECRETION SECONDAIRE DE TESTOSTERONE**
- **PROFIL HISTOLOGIQUE ET EXPRESSION DE LA PROTEINE HMGA2 DANS UNE SERIE DE MYOMES UTERINS A COTONOU**

COMITE DE LECTURE (REFEREES)



Professeur I. ZOHOUN	(Bénin)
Professeur M. SOSSO	(Cameroun)
Professeur S.A. AKPONA	(Bénin)
Professeur S.Y. ANAGONOU	(Bénin)
Professeur D. THIAM	(Sénégal)
Professeur M. TOURE	(Sénégal)
Professeur S. ABDOU BA	(Sénégal)
Professeur E. NGOU MILAMA	(Gabon)
Professeur K. KOUMARE	(Mali)
Professeur J. AKA	(Côte d'Ivoire)
Professeur A. MASSOUGBODJI	(Bénin)
Professeur S. LATOUNDJJI	(Bénin)
Professeur J. NGOGANG	(Cameroun)
Professeur A. LALEYE	(Cotonou)
Professeur B. AWEDE	(Cotonou)

COMITE DE REDACTION

Directeur de publication : Raphaël Darboux
Directeur Adjoint : Marcellin Amoussou-Guenou

Membres : Simon Akpona
Séverin Anagonou

Composition et mise en page :

Centre de Réalisation de Matériels de Communication
Champ de Foire 01 BP 188 Cotonou
Tél : 229/21301236

E-mail : jbcbenin@gmail.com

ISSN 1840-7587

Dépôt légal numéro 7075 du 03 février 2014
Bibliothèque nationale 1^{er} trimestre



IMPLICATION DU MÉSUSAGE DU CITRATE DE SILDÉNAFIL DANS UN CAS DE MORT SUBITE AU BÉNIN

Bigot Cedric⁽¹⁾ ; Adjagba Philippe⁽²⁾ ; Osseni Razack⁽¹⁾ ; Seidou Fallilatou⁽⁴⁾ ; Ahomadégbé Christelle⁽⁴⁾ ; Houénassi Martin⁽²⁾ ; Hougbe Fabien⁽¹⁾ .

1- Unité de médecine légale, Département de médecine et spécialités médicale, FSS - Cotonou

2- Service de cardiologie – CNHU HKM- Cotonou

3- Laboratoire de Toxicologie – ISBA- Cotonou

4- Laboratoire d'anatomie-Pathologie – FSS- Cotonou

Auteur correspondant : Bigot Cedric Egnonwa Unité de Médecine Légale – FSS, BP87 Abomey Calavi E-mail : bigot.ce@gmail.com Téléphone : 00229 97180898

RÉSUMÉ

Le mésusage du sildénafil peut causer la mort. Nous apportons un cas de mort subite imputée à une mauvaise utilisation du sildénafil. Il est relatif au décès d'un sujet de 62 ans retrouvé mort dans un hôtel. L'examen de la scène, l'autopsie médico-légale et les explorations médico-légales complémentaires ont permis de conclure qu'il s'agissait d'un décès causé par une consommation excessive de sildénafil associé à une prise de dérivé nitré. Ce cas pose le problème de l'automédication et de l'approvisionnement en médicament via des circuits de contrebande.

Mots clés : Mort subite; Sildénafil; autopsie médico-légale; faux médicaments ;

ABSTRACT

IMPLICATION OF MISUSE OF CITRATE OF SILDENAFIL IN A SUDDEN DEATH CASE (BENIN)

Misuse of sildenafil can cause death. We report a case of sudden death attributed to the misuse of sildenafil. A man of 62 years old was found dead in a hostel. Police investigation, forensic autopsy and others exams conclude to a death caused by excessive consumption of sildenafil associated to nitrate intake. This case raises the problem of self-medication and drug supply in the black market.

Keywords: Sudden death; sildenafil, forensic autopsy; Fakes drugs

INTRODUCTION

La dysfonction érectile (DE) est définie comme l'incapacité persistante ou récurrente pour un homme à obtenir ou maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une activité sexuelle [1]. Le traitement de première ligne de cette affection est assuré par les inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase (PDE5i). La plus célèbre des molécules de ce groupe thérapeutique est le sildénafil. Il s'agit d'un médicament à prise orale qui est relativement bien tolérée par les patients et qui présente une certaine sécurité à l'usage [2]. Ce médicament est très connu du public et répond à une véritable demande de santé [3].

Au Bénin il n'est pas nécessaire de présenter une ordonnance pour se le faire délivrer en pharmacie. Le sildénafil existe sous de multiples formes génériques. On le retrouve également facilement dans le circuit pharmaceutique informel (parallèle) et de contrebande parfois à des dosages excessifs. Dans le circuit de la contrebande, il n'est pas possible pour l'utilisateur de recevoir l'information pharmaceutique adéquate surtout celles relatives aux contres indications du produit. Nous rapportons un cas de mort subite d'origine cardiaque en rapport avec un mésusage du sildénafil acheté dans un circuit informel du médicament.

OBSERVATION

Contexte

Un homme âgé de 62 ans a été découvert décédé dans une chambre d'hôtel. Il y aurait entretenu des rapports sexuels avec une femme quelques heures plus tôt. Les officiers de police judiciaire dépêchés sur les lieux pour procéder aux constatations d'usages, ont découvert 2 plaquettes de médicament estampillé Sildénafil 120 mg sur la table de chevet. Sur l'une des plaquettes, il manquait 4 comprimés. D'autres médicaments ont également été retrouvés dans un sac de voyage dans la pièce. Parmi ces médicaments, il y avait une boîte de dérivé nitré (molsidomine). Les dépositions faites devant les officiers de police judiciaire par les membres de sa famille ont révélé qu'il avait un antécédent d'hypertension artérielle, et qu'il avait une forte tendance à l'auto-médication.

Autopsie médico-légale

L'autopsie médico-légale a été réalisée 2 jours après la découverte du corps. Elle a mis en évidence, une absence de lésion traumatique. Il y avait également une cardiomégalie avec un cœur pesant 695 g. À l'ouverture on note la présence de caillots fibrino-cruoriques intra cavitaires. Les valves cardiaques avaient des dimensions dans la limite de la normale. La paroi du ventricule droit mesurait 0,4 cm d'épaisseur, celle du ventricule gauche 1,3 cm et le septum

interventriculaire avait une épaisseur de 1,1 cm. À la dissection des coronaires, on notait la présence de quelques plaques athéromateuses réalisant par endroit une sténose d'environ 40 %. Le poumon droit (610 g) et le poumon gauche (655 g) étaient très congestifs. Au cours de l'autopsie médico-légale des prélèvements de contenu gastrique, d'urine et de sang périphérique ont été faits. Les viscères ont été également prélevés dont une tranche de section du cœur.

Anatomie-pathologie

Les viscères prélevés au cours de l'autopsie ont été traités avec les techniques anatomo-pathologiques habituelles avec inclusion en paraffine, coupe au microtome suivie d'une coloration à l'hématéine éosine. L'examen du myocarde a mis en évidence des foyers fibrineux sous-endocardiques. L'examen des coronaires a identifié une athérosclérose modérée. Les poumons présentaient une alvéolite œdémateuse et une importante congestion vasculaire. Les autres viscères ne présentaient pas de lésion particulière.

Toxicologie

Un screening toxicologique a été réalisé sur le sang périphérique prélevé au cours de l'autopsie. La méthode de séparation utilisée était celle de la chromatographie liquide à haute pression (HPLC). Elle a été réalisée avec le système Alliance Waters 2695[®]. Le lecteur utilisé était un détecteur à barrettes d'iodes (PDA Detector Waters 2996[®]). Il a été mis en évidence la présence de sildénafil. Le dosage quantitatif du sildénafil a été réalisé avec les mêmes outils (1080 µg/l).

DISCUSSION

Les différentes investigations policières et médico-légales réalisées sur le corps de ce sujet de 62 ans ayant des antécédents cardio-vasculaires ont permis de recueillir les informations suivantes :

- le décès est survenu quelque temps après des rapports sexuels associés à une consommation de citrate de sildénafil.
- le défunt était porteur d'une pathologie cardiaque traitée avec un dérivé nitré.
- les analyses toxicologiques ont retrouvé une importante quantité de sildénafil dans le sang périphérique.

Il a été conclu que la mort était d'origine cardio-vasculaire et elle a été imputée à un surdosage en sildénafil. Le citrate de sildénafil, tout comme la plupart des PDE5i a une action vasodilatatrice ou niveau des corps caverneux du

pénis [4]. Il inhibe la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui est responsable du relâchement des fibres musculaires lisses et de l'afflux du sang dans le pénis nécessaire au maintien d'une érection.

L'autopsie macroscopique couplée aux résultats d'examen anatomo-pathologiques du cœur du défunt indiquent qu'il avait une hypertrophie cardiaque avec une fibrose myocardique et insuffisance coronarienne modérée. Des lésions cardiaques de ce type ont été observées dans d'autres cas de décès associés au sildénafil [5]. Ces lésions entrent dans le tableau de fonds de l'atteinte cardiaque sur laquelle vient se greffer la prise de sildénafil. Plusieurs études ont rapporté des cas de mort subite d'origine cardiaque ou arythmie grave suite à la prise de sildénafil [6-8]. Ces différentes études mettent en exergue le rôle pro-arythmogène du citrate de sildénafil. Cet effet pro-arythmogène serait lié au blocage dose-dépendant de la composante rapide du courant de potassium qu'induit le citrate de sildénafil [9]. Ces effets sont observés à des concentrations que l'on peut trouver en cas d'altération de l'élimination des drogues telles que l'insuffisance rénale ou hépatique, lors de l'administration concomitante d'un autre inhibiteur du CYP3A4, ou même de surdosage. Malgré ces données sur les effets pro-arythmogène du citrate de sildénafil, certaines études ont montré des résultats contradictoires rapportant une sécurité d'utilisation du citrate de sildénafil. Kaya et al., ont rapporté que le sildénafil n'affecte pas les propriétés dynamiques de l'intervalle QT [10]. Vardi et al., ont constaté que le sildénafil n'augmente pas le taux d'arythmies ventriculaires chez les hommes atteints de dysfonction érectile et de maladies cardiovasculaires [11].

Au plan épidémiologique, il n'a pas été démontré que l'utilisation à dose thérapeutique du sildénafil induisait une surmortalité cardio-vasculaire [12].

Par contre, des effets nocifs en rapport avec des surdosages ont été décrits chez les sujets présentant des facteurs de risques cardio-vasculaires [13]. Les dosages toxicologiques ont révélé la présence de sildénafil dans le sang du défunt à une dose de 1080 µg/l. La biodisponibilité du sildénafil, selon les études varie de 23% à 60% [14,15]. La dose minimale de sildénafil ingérée est comprise dans l'intervalle 172 – 432 mg soit à minima près de 2 comprimés de 120 mg et donc près de 2,5 fois la dose journalière maximum recommandée en une prise. Ce résultat indique donc qu'il y a eu effectivement

consommation d'une importante dose de citrate de sildénafil.

L'effet nocif du surdosage en sildénafil a potentiellement été majoré par la consommation de dérivés nitrés. En effet, les dérivés nitrés prescrits dans le cadre de la prise en charge des maladies coronariennes et de l'insuffisance cardiaque gauche induisent également une vasodilatation par le biais de l'inhibition de la dégradation du GMPc. Le sildénafil potentialise l'action des dérivés nitrés en entraînant une hypotension majeure surtout s'ils sont utilisés à forte dose [16]. C'est pour cette raison que l'association du sildénafil avec les dérivés nitrés est contre-indiquée [16]. Le surdosage et le couplage du sildénafil avec un traitement à base de dérivés nitrés sont à l'origine du décès.

Ce décès aurait sûrement pu être évité si l'intérêt d'une prise de sildénafil avait été discuté avec le médecin traitant et si le médicament avait été acheté en pharmacie. Le recours au secteur informel de distribution des médicaments n'assure pas la protection du patient. Car il le prive de deux opportunités d'avoir la bonne information sur l'utilisation du médicament. Le recourt à des circuits non formels pour acquérir des médicaments a des conséquences sur la mortalité au Bénin. Ce cas en est une illustration.

Le continent africain est celui qui est le plus affecté par la vente de médicaments falsifiés ou de faible qualité [17]. Ces médicaments représentent 1,1 à 8,5% des médicaments retrouvés sur les points de ventes privées [18].

Seules des présentations pharmaceutiques du sildénafil dont le dosage n'excède pas 100 mg par comprimés sont autorisées par la direction des médicaments du Bénin et vendues en pharmacie. En effet, la dose journalière admise est de 100 mg maximum par jour. La plaquette estampillée citrate de sildénafil 120 mg retrouvée sur la table de chevet du défunt n'avait aucune autorisation de mise sur le marché au Bénin et elle n'est commercialisée par aucune des grossistes-répartiteurs opérant sur le territoire du Bénin. Elle provenait très probablement du circuit informel. La vente de tels produits constitue une infraction pénale au Bénin. La lutte contre ces médicaments qualifiés de contrefaçons ou de médicaments de moindres qualités est une préoccupation majeure des autorités béninoises. Au cours des trois dernières années, de nombreuses opérations de police ont été conduites au Bénin à l'encontre des réseaux de distributions des faux médicaments. Ces opérations ont eu des succès quantitatifs en termes de saisie de médicaments falsifiés [19]. Ce cas

indique qu'il persiste des filières de vente de médicaments falsifiés. En plus de la poursuite pour exercice illicite de la profession de pharmacien, le vendeur du produit s'expose à une poursuite pour empoisonnement.

CONCLUSION

Le traitement de la dysfonction érectile avec un PDE5i devrait se faire sous contrôle médical et les patients devraient acheter les médicaments à la pharmacie. L'utilisation du sildénafil doit se faire en tenant compte des antécédents cardiovasculaires et des interactions médicamenteuses. Le passage en pharmacie permet également de prévenir le mésusage des médicaments qui peut parfois être mortel.

RÉFÉRENCES

1. Baka KH, Moudouni SM, Sanda G, Sadiqi B, Lakmichi AM, Dahami Z, et al. Prévalence de la dysfonction érectile en urologie. *Afr J Urol.* 2017 ;23(4):327–30.
2. Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Les traitements oraux de la dysfonction érectile aujourd'hui, pour quel patient ? *Sexologies.* 2018 ;27(1):37–46.
3. Campbell N, Clark JP, Stecher VJ, Goldstein I. Internet-Ordered Viagra (Sildenafil Citrate) Is Rarely Genuine. *J Sex Med.* 2012 ;9(11):2943–51.
4. Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgrad Med J.* 2017 ;93(1105):679–85.
5. Cohen JS. Comparison of FDA Reports of Patient Deaths Associated with Sildenafil and with Injectable Alprostadil. *Ann Pharmacother.* 2001 ;35(3):285–8.
6. Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol.* 2000 ;86(2):57–61.
7. Kobayashi M, Takata Y, Goseki Y, Mizukami H, Hara S, Kuriwa F, et al. A sudden cardiac death induced by sildenafil and sexual activity in an HIV patient with drug interaction, cardiac early repolarization, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015 ;179:421–3.
8. Rasmussen JG, Toft E, Frøbert O. Ventricular tachycardia after administration of sildenafil citrate: a case report. *J Med Case Reports [Internet].* 2007 [cited 2019 Jul 29];1(1). Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-1>
9. Geelen P, Drolet B, Rail J, Bérubé J, Daleau P, Rousseau G, et al. Sildenafil (Viagra) Prolongs Cardiac Repolarization by Blocking the Rapid Component of the Delayed Rectifier Potassium Current. *Circulation.* 2000 ;102(3):275–7.

10. Kaya D, Guler C, Esen AM, Barutcu I, Dincel C. Sildenafil citrate does not alter ventricular repolarization properties: novel evidence from dynamic QT analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* 2004 ;9(3):228–33.
11. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, Nassar S, Aboud L, Sprecher E, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2003;43(5):544–51.
12. Kloner RA, Goldstein I, Kirby MG, Parker JD, Sadovsky R. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. *Sex Med Rev.* 2018 ;6(4):583–94.
13. Gong B, Ma M, Xie W, Yang X, Huang Y, Sun T, et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017 ;49(10):1731–40.
14. Tracqui A, Miras A, Tabib A, Raul JS, Ludes B, Malicier D. Fatal overdose with sildenafil citrate (Viagra1): first report and review of the literature. *Hum Exp Toxicol.* 2002;21(11):623–9.
15. Matheussen V, Maudens KE, Anseeuw K, Neels H. A Non-Fatal Self-Poisoning Attempt with Sildenafil. *J Anal Toxicol.* 2015 ;39(7):572–6.
16. Jackson G, Montorsi P, Cheitlin MD. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra®): An updated perspective. *Urology.* 2006 ;68(3):47–60.
17. Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Tomizu N, Endo J, Miyu O, et al. The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature. *Trop Med Int Health TM IH.* 2018;23(12):1294–303.
18. Petersen A, Held N, Heide L, Difäm-EPN Minilab Survey Group. Surveillance for falsified and substandard medicines in Africa and Asia by local organizations using the low-cost GPHF Minilab. *PloS One.* 2017;12(9):e0184165.
19. Smolka K, Gronwald K. Operation Pan-gea - standing together in combat against international pharmaceutical crime. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2017 ;60(11):1233–9.