Page 4 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et tramadol

Est-il dangereux de prescrire du tramadol à un patient traité par un antidépresseur inhibant la recapture de la sérotonine ?

Outre ses effets agonistes sur les récepteurs aux opiacés, le tramadol (Topalgic® et autres) exerce un effet inhibiteur sur la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Ce dernier effet, probablement mal connu des prescripteurs, pose légitimement la question du risque potentiel de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des psychotropes qui augmentent les taux intracérébraux de sérotonine. Alors que le tramadol est contre-indiqué en association avec les IMAO non sélectifs (Marsilid®) ou sélectifs A (Humoryl®, Moclamine®), aucune mention n'est signalée pour l'association aux antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, ou IRS (Anafranil®, Deroxat®, Effexor®, Floxyfral®, Laroxyl®, Prozac®, Séropram®, Zoloft®).

Trois observations récemment publiées et une analyse de 12 cas rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) suggèrent que cette association médicamenteuse pourrait être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique. Chez ces patients, des symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique

sont survenus dans un délai rapide (quelques heures à 10 jours) après le début du tramadol ou l'augmentation de sa posologie chez des patients tolérant bien jusque là l'antidépresseur. Les IRS impliqués étaient le citalopram (2), la fluoxétine (4), la fluvoxamine (2), la paroxétine (4), et la sertraline (3). On notera surtout qu'il s'agissait de patients âgés (80 ans en moyenne), et que la sévérité des symptômes était modérée dans la plupart des cas.

Si ce petit nombre de cas confirme le risque potentiel de syndrome sérotoninergique avec cette association, il est à mettre en regard d'une coprescription tramadol-IRS probablement non négligeable. La rareté des cas notifiés après 5 ans de commercialisation du tramadol ne justifie donc pas une contre-indication. En revanche, nous pensons que cette association devrait être prescrite avec réserve chez des patients âgés qui semblent représenter une population plus à risque.

T. Vial

Antirétroviraux et lipodystrophie

Depuis environ 1997 sont décrits des syndromes lipodystrophiques chez les patients HIV+ traités par trithérapie. Il n'existe pas de définition précise de ce syndrome. Les principales manifestations cliniques des lipodystrophies sont une une lipo-atrophie et une lipohypertrophie. Ces modifications ne s'accompagnent pas obligatoirement d'une variation de poids, ce qui oriente vers un phénomène de redistribution des graisses. La lipo-atrophie, diminution du tissu adipeux, est essentiellement périphérique. Sur le visage elle se traduit par un creusement des joues, des tempes, une possible énophtalmie. Sur le tronc et les membres elle se traduit par une visibilité accrue des reliefs anatomiques et une pseudo-phlébomégalie, amaigrissement des membres, perte de la rotondité des fesses. La lipohypertrophie, accumulation de graisses à certains endroits, se traduit au visage par une hypertrophie parotidienne, à la face postérieure du cou sous forme de « bosse de bison », sur le tronc, par un comblement des creux sus-claviculaires, une augmentation du volume des seins et de la face antérieure de l'abdomen « gros ventre ».

Trois formes cliniques sont décrites : la lipo-atrophie pure ou très prédominante, l'obésité tronculaire pure et une forme mixte. Des anomalies biologiques concernant le métabolisme lipidique

(hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) et le métabolisme glucidique (diabète, hyperinsulinémie à glycémie normale, intolérance au glucose), sont souvent associées au syndrome clinique. Les éventuelles répercussions des anomalies métaboliques, notamment comme facteur de risque cardio-vasculaire, restent à évaluer. Les répercussions psychologiques entraînées par les modifications corporelles ne sont pas à négliger.

La prise en charge des syndromes lipodystrophiques n'est pas codifiée. Il paraît toutefois logique de surveiller et de prendre en charge les perturbations métaboliques. La lipo-atrophie peut être traitée par chirurgie esthétique. Le mécanisme d'apparition des lipodystrophies est inconnu. L'origine médicamenteuse est une des hypothèses physiopathologiques suspectées.

C. Liautard

Appelez-nous

Centre Antipoison 04 72 11 69 11

Toxicovigilance 04 72 11 01 89

Pharmacovigilance 04 72 11 69 97

Pharmaco Dépendance 04 72 11 69 92

Pharmaco Epidémiologie 04 72 66 64 38

Ecrivez-nous
Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
Hôpital Edouard Herriot
Pavillon N
Place d'Arsonval
69437 Lyon cedex 03
Tél: 04 72 11 00 12 Fax: 04 72 11 69 85

N°18

Juin 2002

VIGItox

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Pulce

C. Rioufol

F. Testud E. Van Ganse

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03

Editorial

Dès le numéro 14 de novembre 2000, nous affirmions notre volonté de participer à l'organisation des vigilances et à la mise en place de leurs réseaux. Aujourd'hui la réflexion sur la mission des correspondants régionaux de toxico- et pharmacovigilance conduit à des actions concrètes aux HCL et dans les établissements de soins de la région. Aux HCL, le renforcement des collaborations existantes s'accompagne du développement de nouveaux projets transversaux avec à l'Hôpital Edouard Herriot le laboratoire de Pharmacotoxicologie (identification des intoxications à partir des dosages), la Pharmacie (aide à la déclaration par les étudiants en pharmacie), les services cliniques (nomination de médecins référents), et à l'Hôpital de la Croix-Rousse, le service d'Infectiologie (recueil des effets indésirables sous antibiotiques et antirétroviraux, suivi des enfants nés de mères HIV+ traitées) et la Pharmacie (activité de pharmacie clinique mise au service de la pharmacovigilance). Hors HCL, une dizaine d'établissements de la région, à l'exemple du Centre Médical de l'Argentière, démarrent une collaboration. Une aide à la déclaration leur est proposée sous forme de vacations sur site par le CAP-CRPV (recueil des notifications, animation d'une réunion médicale). Enfin, nous devrions prochainement diffuser sur le site internet de l'UPML (Union Professionnelle des Médecins Libéraux) de Rhône Alpes des informations et formulaires de déclaration. En corollaire une convention de coopération élaborée avec le Département Conseil en Stratégie des HCL permet d'officialiser ces collaborations, de les valoriser et d'obtenir le soutien des directions d'établissements, éléments indispensables à la longévité du système et à son bon fonctionnement. Il ne nous reste plus qu'à souhaiter que ce jeune réseau de correspondants se renforce et s'étende de façon pérenne à notre territoire d'intervention régional avec le même dynamisme et la même volonté de s'inscrire transversalement à la gestion des risques des établissements de soins et des professionnels de santé.

C. Rioufol et J. Descotes

Question-Réponse : Exposition professionnelle au Round-Up®

Question

Un horticulteur-pépiniériste de 40 ans a pulvérisé pendant deux jours, sans protection particulière, du RoundUp® dans ses serres ; aucune symptomatologie n'est survenue pendant l'application ni dans les suites immédiates. Trois jours plus tard est apparu un état pseudo-grippal avec sensation de malaise général et myalgies diffuses, sans fièvre. L'examen clinique est normal, le bilan biologique sans anomalie. Peut-on incriminer son exposition professionnelle dans l'étiologie de ce tableau ?

Réponse

RoundUp® est une préparation phytosanitaire dont la matière active est le *glyphosate*, un herbicide non sélectif du groupe des aminophosphonates mis sur le marché en 1971. Absorbé par les feuilles et véhiculé par la sève, le glyphosate inhibe une enzyme - absente chez les mammifères - indispensable à la biosynthèse des acides aminés aromatiques, provoquant le dessèchement et la mort du végétal. Plusieurs centaines de spécialités sont disponibles sur le marché français, pour les agriculteurs comme pour

les jardiniers amateurs, à des dosages divers. Dans ces préparations, le glyphosate est en solution aqueuse, sous forme de sels d'ammonium, de sodium ou d'isopropylamine ; la plupart contiennent près de 15 % d'un tensioactif anionique type polyoxyéthylène-amine destiné à favoriser l'adhérence foliaire et optimiser ainsi l'absorption. Du point de vue chimique, le glyphosate correspond à l'acide phosphonométhylamino-2-acétique, substance non volatile dépourvue de toute activité anticholinestérasique.

Expérimentalement, la toxicité aiguë du glyphosate s'avère extrêmement faible, comme en témoigne la valeur très élevée de sa DL50 par voie orale chez le rat, voisine de 5000 mg/kg. En revanche, celle des formulations herbicides est importante et revient, pour l'essentiel, au surfactant. Ainsi, les ingestions suicidaires de Round-Up®, fréquentes à Taiwan et au Japon, sont responsables d'intoxications sévères, dont la mortalité est de l'ordre de 10-15 %. L'absorption de plus de 100-150 ml d'une formulation non diluée se traduit par des lésions caustiques digestives, des troubles hémodynamiques pouvant aller jusqu'au choc, une acidose

Dans ce numéro:

Question-Réponse Exposition professionnelle	
au Round-Up® 1-	2
Les intoxications	
par gyromitres	2
Prise en charge de l'asthme	
par les médecins généralistes	
en France	2
Darbépoétine,	
vers quels risques	
dans le dopage ?	3
Erythroblastopénie	
sous époétine	3
Inhibiteurs de la recapture	
de la sérotonine et tramadol	4
Antirétroviraux	
et lipodystrophie	4
Fiche technique de	
Toxicovigilance	
Intoxication aiguë	

par buflomédil

Page 2

métabolique et une insuffisance rénale aiguë (IRA). La prise en charge nécessite l'admission en soins intensif pour mise en œuvre d'une réanimation symptomatique et parfois d'une hémodialyse ; celle-ci permet l'épuration du toxique et traite l'IRA.

Pour l'utilisateur de préparations phytosanitaires à base de glyphosate, les effets indésirables signalés se limitent à des signes irritatifs cutanéomuqueux : picotements oculaires, rhinite, toux avec gêne respiratoire lors de l'inhalation d'aérosols concentrés ou en milieu clos. La projection accidentelle sur la peau du produit pur peut provoquer une brûlure du premier degré en cas de retard à la décontamination. En milieu agricole, la manipulation répétée sans protection est susceptible d'entraîner une dermite irritative, rarement une réaction phototoxique. Aucun effet systémique n'a été décrit malgré la diffusion extrêmement large de cet herbicide à l'échelle mondiale. Outre sa

faible toxicité intrinsèque, l'innocuité du glyphosate est en relation avec sa mauvaise biodisponibilité en dehors de la voie orale: l'absorption percutanée est minime, portant sur 2 à 5 % de la dose déposée sur les téguments, la substance n'est pas volatile et les gouttelettes d'aérosols générées par les pulvérisateurs sont trop grosses pour atteindre les alvéoles pulmonaires.

Au vu de ces données, l'exposition professionnelle de ce patient n'explique donc pas sa symptomatologie, très probablement virale. Il reste que des plaintes telles que céphalées, vertiges, sensations de malaise général ou troubles digestifs mineurs sont fréquemment rapportées par les utilisateurs, professionnels ou non, de produits phytosanitaires, sans qu'une explication pathogénique puisse toujours être avancée

F. Testud

Les intoxications par Gyromitres

La gyromitre est un champignon qui pousse au printemps, dans les forêts de conifères, en terrain siliceux. Son chapeau de 6 à 10 cm de diamètre est enflé, difforme, ondulé et présente des plis contournés en circonvolutions cérébrales. L'odeur et la saveur en sont agréables, bien que moins délicates que la morille véritable avec laquelle elle peut être confondue.

Le syndrome gyromitrien, rare en France, fréquent en Europe centrale, est provoqué par Gyromitra esculenta (fausse morille), plus rarement par Gyromitra helvella, Gyromitra gigas. Les intoxications surviennent si les gyromitres sont consommées crues, mal cuites ou avec l'eau de cuisson. La cuisson avec ébullition pendant 10 mn et la dessication entraînent l'extraction de plus de 99 % des toxines.

Le principe toxique, la gyromitrine (N-méthyl-N-formylhydrazone), est hydrolysé dans l'organisme en méthylhydrazine. La méthylhydrazine, antagoniste de l'action de la pyridoxine (vitamine B6) sur les nombreuses réactions cellulaires dont elle est le cofacteur, est responsable des manifestations observées. Les troubles neurologiques (convulsions) peuvent être expliqués par un défaut de synthèse de l'acide γ -aminobutyrique (dépendant de la pyridoxine) qui induit une diminution du taux intracérébral en GABA, avec abaissement du seuil épileptogène. L'atteinte hépatique s'explique par la formation

intracellulaire de radicaux libres. Environ 1 kg de gyromitrine contient une dose de toxine mortelle pour l'homme. L'intoxication subaiguë est possible par consommation rapprochée et répétée de faibles doses. Les acétyleurs lents seraient prédisposés à l'accumulation. L'incubation est longue (6 à 8 heures le plus souvent, parfois 2 à 24 heures). Le début des troubles est brutal, marqué par une asthénie, des vertiges, des céphalées, des douleurs abdominales, des vomissements et parfois des diarrhées. Ces signes persistent 1 à 2 jours puis s'amendent progressivement.

Les formes graves sont caractérisées par des troubles neurologiques (convulsions), des troubles métaboliques (hypoglycémie, acidose métabolique), et par l'apparition, au 2° ou 3° jour, d'une atteinte hépatique cytolytique qui peut être sévère. L'atteinte rénale est indirecte. Des cas d'hémolyse intravasculaire aiguë sont rapportés, associés à un déficit enzymatique érythrocytaire.

Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique des troubles digestifs et de l'atteinte hépato-rénale, associée à l'administration IV de vitamine B6 (1 à 2 grammes par 24 heures). Une E.E.R. est indiquée dans les formes anuriques.

C. Pulce

Prise en charge de l'asthme par les médecins généralistes en France

L Laforest, G Pietri, JP Boissel, F Gormand, P Ernst, E Van Ganse.

La prise en charge de l'asthme est un enjeu majeur de santé publique et certains auteurs rapportent une prescription courante d'antibiotiques lors des crises d'asthme. Nous avons étudié, à partir de la base informatisée Thalès et d'une enquête complémentaire, la prise en charge des patients asthmatiques par les médecins généralistes (MG) et les facteurs associés à la survenue de contacts hospitaliers pour asthme (CH) et ceux liés à la prescription d'antibiotiques. En 12 mois, sur les 1,038 patients asthmatiques de l'étude, âgés de 18 à 50 ans et suivis par 327 MG, 82.6% ont reçu au moins une fois des prescriptions de béta mimétiques à courte durée d'action, 3.0% de cromoglycate, 16.4% de xanthines orales, 5.0% de OBA, 61.6% de corticostéroïdes inhalés, 25.4% de corticostéroïdes oraux et 31.3% de béta mimétiques à durée d'action prolongée. Les taux de prescription pour antibiotiques, expectorants, antihistaminiques, antitussifs et corticoïdes nasaux sont respectivement 57.6%, 42.0%, 33.0%, 19.9%, et 14.4%. 15% des

patients ont des CH pour l'asthme et 46.4% ont fait des cures de corticostéroïdes oraux. En analyse multivariée, un CH pour asthme est associé à l'utilisation de cures de corticostéroïdes oraux (OR= 4.5) à un mauvais contrôle de l'asthme (OR= 3.3), à la prescription de béta mimétiques durée d'action prolongée (OR=1.9), mais pas à la prescription d'antibiotiques. La prise d'antibiotiques est liée à la prescription d'expectorants (OR= 11.5) et d'antitussifs (OR= 6.3). Ces résultats suggèrent que la qualité de cette prise en charge n'est pas optimale. Les antibiotiques, expectorants, antitussifs et antihistaminiques sont couramment prescrits par les MG et contrairement aux recommandations thérapeutiques, 48 patients sur les 325 qui avaient des prescriptions de béta mimétiques à durée

d'action prolongée n'avaient pas de corticostéroïdes inhalés.

E. Van Ganse

Page 3

Darbépoétine, vers quels risques dans le dopage?

En 1989, le Comité International Olympique crée une nouvelle classe de produits dopants regroupant les hormones peptidiques et analogues, dont l'érythropoïétine ou époétine (EPO), les gonadotrophines chorioniques humaines et apparentées, l'ACTH, l'hormone de croissance et ses facteurs de sécrétion. Le dépistage de ces substances a longtemps été impossible et il fallut attendre 2000 pour l'EPO recombinante humaine (rHu-EPO).

D'abord utilisée dans l'anémie de l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'époétine est indiquée dans les anémies des cytotoxiques et certaines hémopathies. Deux dérivés qui ne diffèrent que par leur glycosylation sont commercialisés : l'époétine α (Eprex®) et l'époétine β (Néorécormon®). L'identification des structures régulant l'affinité de l'Hu-EPO pour son récepteur et sa demi-vie plasmatique a conduit au développement de la darbépoétine α (Aranesp®), récemment commercialisée pour le traitement de l'anémie de l'IRC. Sa principale caractéristique est une demi-vie 3 fois plus longue que celle de l'époétine α , autorisant une seule injection hebdomadaire, mais en faisant aussi un candidat au dopage.

Outre les rashs cutanés et symptômes grippaux non spécifiques, les effets indésirables de la r-HuEPO sont dominés par le risque hypertensif. Chez l'insuffisant rénal, on peut noter une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension pré-existante, des crises hypertensives avec céphalées et confusion mentale, des convulsions tonico-cloniques généralisées et une thrombose de la fistule. Une cinquantaine de cas d'immunisation à la r-HuEPO ont été recensés. Toute pathologie vasculaire sévère ainsi qu'une contre-indication à une prophylaxie anti-thrombotique appropriée en interdisent a priori l'utilisation. Les antécédents d'épilepsie, d'insuffisance hépatique et d'hyperkaliémie imposent des précautions d'emploi.

Dès les années 90, l'EPO a été impliquée dans le décès de cyclistes professionnels hollandais par complications thrombo-emboliques liées à des hématocrites très élevés dans un contexte de déshydratation à l'effort. En stimulant l'activation endothéliale et la réactivité plaquettaire, l'EPO augmente le risque thrombo-embolique, en cas de dopage ou d'usage thérapeutique, particulièrement en cas de

prédisposition génétique à la thrombocytose ou d'hémoglobinopathie. Elle augmente la pression artérielle systolique au cours d'un effort soutenu. L'analyse par la justice italienne de cyclistes mis en examen retrouverait très souvent une surcharge en fer comparable à celle d'une hémochromatose (ferritine >1 ng/ml). Initialement capté par les cellules réticulo-endothéliales, le fer administré avec l'EPO est redistribué aux cellules parenchymateuses. Un risque lésionnel avec évolution vers le carcinome hépatique serait possible. Quelques observations suggèrent que l'abus d'EPO comporterait un risque d'altération de la production endogène d'érythropoïétine avec anémie sévère. Se pose aussi la question de l'incapacité à développer une réponse érythropoïétique adéquate en cas de stress. D'une façon générale, on ne sait rien de ses effets à long terme, mais les données expérimentales seraient en faveur d'un risque myéloprolifératif. Le problème des impuretés d'un produit fabriqué clandestinement mérite également d'être pris en compte.

La darbépoétine paraît un « bon » candidat au dopage avec la même efficacité clinique malgré une seule injection par semaine, voire tous les 15 jours. Elle a déjà été dépistée lors des Jeux Olympiques de Salt Lake City. Il est donc légitime de s'interroger sur ses risques. Les sportifs de disciplines déjà impliqués par le dopage à l'EPO sont les premiers visés. Lors des essais cliniques, les complications de la darbépoétine étaient superposables à celles des époétines. On peut se demander si sa demi-vie plus longue ne modifiera pas l'incidence et la sévérité de ces complications en cas de dopage. Un risque d'immunisation supérieur peut être invoqué. Des fédérations sportives se sont dotées de bornes supérieures autorisées pour l'hématocrite et/ou l'hémoglobine (cyclisme : 50 % et 17 g/dl ; ski : 18,5 dg/dl). Le dépistage de la darbépoétine semble opérationnel. De nouvelles modalités de dopage visent à échapper au dépistage le jour de la compétition, ce qui souligne l'intérêt de tests indirects basés sur la modélisation mathématique de l'hématocrite, des réticulocytes, des macrocytes, des dosages de l'EPO sérique, du récepteur soluble à la transferrine et de la ferritine. Les premières publications laissent entendre que ces méthodes pourraient être un atout dans l'amélioration de la maîtrise du dopage à l'EPO et à la darbépoétine.

B. Bellemin

Erythroblastopénie sous époétine

Des cas d'érythroblastopénie (aplasie de la lignée rouge) se traduisant par une anémie résistante à l'érythropoiétine ont été récemment observés chez des patients insuffisants rénaux chroniques traités, très majoritairement par Eprex® (époétine alfa), et exceptionnellement par Néorecormon® (époétine béta).

Des auteurs français ont montré que cette complication était liée à la production d'anticorps antiérythropoiétine. Ces patients deviennent alors résistants à toutes les érythropoiétines et nécessitent des transfusions régulières. Le diagnostic d'érythroblastopénie doit être évoqué chez des patients insuffisants rénaux chroniques qui présentent un échappement.

Dans les cas répertoriés, la durée médiane du traitement par

l'érythropoiétine au moment du diagnostic est de 7 mois, mais varie considérablement (1 mois à 5 ans).

En cas de suspicion, le traitement par érythropoiétine doit être interrompu, et une recherche d'anticorps antiérythropoiétine peut être demandée au laboratoire central d'hématologie de l'Hôtel Dieu à Paris. Cette complication reste encore exceptionnelle, et a été évaluée à moins de 1 cas pour 10 000 patients insuffisants rénaux chroniques traités en France.

A ce jour, aucun cas ne semble avoir été répertorié pour les autres utilisations de l'érythropoiétine.

T. Vial

La Fiche Technique de VIGItOX

VIGItox n°18, Juin 2002

Fiche Technique de Toxicovigilance

Intoxication aiguë par buflomédil

Le buflomédil est un vasodilatateur musculotrope préconisé dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs et le phénomène de Raynaud. Si l'intoxication aiguë par cette molécule est rare, sa gravité, trop souvent méconnue, est redoutable.

Pharmacologie et indications

Le chlorhydrate de buflomédil (Fonzylane®, Loftyl®) est une

butyrophénone commercialisée depuis 1976. Il est absorbé rapidement au niveau intestinal. Sa biodisponibilité est de 50 à 80 %. Ses concentrations sanguines sont maximales 2 à 3 heures après administration orale. A dose thérapeutique (150 à 450 mg), les Cmax se situent entre 0,5 et 4,5 mg/l. Distribution et élimination sont indépendantes de la voie d'administration. Le métabolisme est essentiellement hépatique. L'élimination, rapide, est principalement urinaire. La demi-vie d'élimination plasmatique est courte, de l'ordre de 2 à 4 heures, allongée en cas d'insuffisance rénale.

Le buflomédil a un tropisme vasculaire lié à deux composantes pharmacologiques : un effet alpha-1 et alpha-2 adrénolytique et une action directe sur les structures myocytaires microcirculatoires. Un impact microcirculatoire spécifique lié à un effet sur les mouvements calciques, au niveau des myocytes

périvasculaires, lui permet d'ouvrir les sphincters pré-capillaires spasmés et de restaurer une microcirculation musculo-cutanée fonctionnelle. Il a un effet relaxant sur le muscle lisse vasculaire entraînant une augmentation du débit artériel et veineux fémoral, musculaire et cutané, avec restauration d'une microcirculation fonctionnelle.

La forme orale est préconisée dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) et l'amélioration du phénomène de Raynaud. La forme injectable est préconisée dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable ou n'est pas indiquée après confirmation médico-radio-chirurgicale. La posologie maximum chez l'adulte est de 600 milligrammes par jour. Une insuffisance rénale ou hépatique sévère fait encourir un risque d'accumulation et nécessite de diminuer les doses et/ou d'espacer les prises et/ou d'allonger le temps de perfusion.

Les effets indésirables sont peu fréquents, la molécule est usuellement bien supportée lorsque les règles de prescription sont respectées. On peut noter des bouffées vasomotrices (sensation de chaleur, picotement...), des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhées), cutanés (éruptions, rash, urticaires), neurologiques (céphalées, vertiges, tremblements, myoclonies, convulsions exceptionnellement). Un cas de réaction anaphylactique associant urticaire, prurit et hypotension avec tests cutanés positifs est décrit.

Toxicologie

Une quarantaine de cas d'intoxication aiguë a été publiée. Par ailleurs, une enquête multicentrique effectuée par le centre antipoison de Lille, avait permis de recenser 61 intoxications graves entre 1984 et 1996. En 25 ans, le centre antipoison de Lyon a été sollicité 86 fois pour ce produit. Il s'agissait d'une tentative de suicide dans 34 cas.

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, le tableau typique permet d'observer rapidement (15 à 90 minutes) des manifestations neurologiques à type de convulsions, souvent récidivantes, pouvant conduire à un état de mal convulsif. Le tableau peut s'amender en quelques heures, si la prise en charge est précoce, ou se compléter très rapidement par une symptomatologie cardio-vasculaire (tachycardie sinusale, hypotension, troubles graves du rythme ventriculaire ou de la conduction, notamment intra-ventriculaire, choc cardiogénique). L'intoxication pourra alors évoluer vers le coma et/ou l'arrêt cardio-vasculaire et/ou des signes cliniques d'origine post-anoxique pouvant évoluer vers un décès. Toutefois, si la chronologie la plus typique reste la survenue initiale des convulsions, la séquence exacte des événements est souvent difficile à reconstituer.

La dose toxique est classiquement située à 50 mg/kg. Cependant, des convulsions sont survenues pour des doses supposées ingérées de 35 mg/kg, des troubles du rythme ou de la conduction dès 4,5 g (~60 mg/kg). Un décès a été décrit, chez l'adulte, pour une dose ingérée de 3 g (~40 mg/kg). Le risque de convulsions est favorisé par l'association à des médicaments abaissant le seuil épileptogène, comme les antidépresseurs tricycliques. Le dosage dans les liquides biologiques fait appel à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Des complications cardio-circulatoires ont été décrites avec un taux de 16 mg/l. Le décès est généralement associé à un taux plasmatique supérieur à 30 mg/ml, mais une survie a été rapportée avec un taux de 93,7 mg/l.

La survenue de convulsions, voire d'un état de mal, et de complications cardiaques étant précoce et brutale, il est indispensable, même en l'absence de signe clinique, d'hospitaliser immédiatement le malade par transport médicalisé d'urgence dans un service spécialisé, afin d'instaurer une surveillance neurologique et électro-cardiographique continue. Le traitement est essentiellement symptomatique : benzodiazépines pour contrôler les convulsions, perfusion de lactate de sodium molaire en cas de troubles de la conduction intraventriculaire, substances inotropes positives pour corriger un choc. Le traitement évacuateur est le plus souvent illusoire. La rapidité d'installation des signes ne laisse espérer un bénéfice que lorsqu'il est effectué très précocement (dans l'heure qui suit l'ingestion). Il faut mettre en balance un bénéfice discutable avec le risque de déclencher une crise convulsive favorisée par geste traumatisant. De même, l'administration de charbon végétal activé n'aura une utilité que si elle est précoce, au vu de l'absorption rapide et la demi-vie courte. Il faut aussi reconnaître que son efficacité n'a iamais été formellement démontrée dans ces intoxications. Le risque de fausse route au cours de crises convulsives devra être pris en

Les troubles neurologiques seraient imputables à une toxicité neurologique directe du buflomédil, les données du laboratoire mettant en évidence le potentiel convulsivant de la molécule chez le chien. La toxicité cardiaque serait liée aux effets vasodilatateurs, agoniste adrénergique non spécifique et calcium bloquant de la molécule. La cardiotoxicité directe est contestée par certains auteurs qui attribuent les troubles cardio-circulatoires à une complication de l'état de mal convulsif et de l'anoxie cérébrale. Cependant la survenue non exceptionnelle de troubles de conduction intra-ventriculaire, l'efficacité dans ce cas du lactate de sodium molaire et les données expérimentales retrouvant un effet anesthésique local et un possible blocage des canaux sodiques semblent établir la contribution d'une cardiotoxicité directe dans la survenue de troubles du rythme et de la conduction ainsi que des arrêts circulatoires constatés. Le tableau clinique est, dans ce cas, proche de celui d'une intoxication par antidépresseur imipraminique pour certains auteurs, d'un surdosage en anesthésiques locaux pour d'autres. Un effet neuroleptique-like a été évoqué, en relation avec sa structure butyrophénone du buflomédil qui serait responsable du blocage des récepteurs post-synaptiques dopaminergiques, alpha 1-adrénergiques, cholinergiques, muscariniques, H1 et H2 histaminiques, et sérotoninergiques. Pour d'autres, les troubles de la conduction pourraient être liés à un effet stabilisant de membrane et le choc cardiogénique à un effet inotrope négatif. L'observation d'une détérioration cardio-circulatoire avec collapsus, bradycardie sinusale et asystolie chez une patiente intubée et ventilée ayant eu des crises convulsives brèves, spontanément résolutives, plaide, elle-aussi, en faveur d'un mécanisme cardiaque direct et non de l'origine anoxique, souvent avancée. Les complications cardiaques (tachycardie sinusale, hypotension artérielle parfois sévère, troubles de l'excitabilité et de la

conduction, arrêt cardiaque), surviennent globalement pour des doses supérieures à celles avec lesquelles on observe des convulsions ou pour des concentrations sanguines élevées ce qui serait en faveur de réactions dose-dépendantes telles qu'on les observe avec les antidépresseurs tricycliques.

Conclusion

Le buflomédil est responsable de surdosage rapidement atteint du fait de son indice thérapeutique très étroit. La dose critique est de 50 mg/kg. Cette intoxication met très rapidement en jeu le pronostic vital par des manifestations neurologiques et cardio-vasculaires. Le traitement relève de l'urgence extrême, même s'il n'est que symptomatique. La gravité de ces intoxications devrait conduire à réévaluer le rapport bénéfice/risque de ce médicament.

C. Pulce

Bibliographie

- Clissold S.P, Lynch S. , Sorkin M. ; Drugs 1987 ; 33 : 430-460.
- Treves R., Desproges-Gotteron R., Encéphalopathie myoclonique chez une malade traité par une dose excessive de buflomedil. Presse Méd. 1983; 12 · 645
- Otmane-Telba M., Gury B. Paulien R., Feret J.,
 Nouailhat F.; Toxicité neurologique réversible du surdosage au buflomédil. Presse Méd. 1985 14: 286
- Scala E., Guerra E. C., Pirotta L. Giani M., De Pita O.; Anaphylactic reactions to buflomedil. Allergy 1999; 54:288-289.
- Athanaselis S., Maravalias C., Michalodimitrakis M., Koutselinis A.; Buflomedil concentrations in blood and viscera in a case of fatal intoxication. Clinical Chemistry; 1984, 1, 157.
- Medernach Ch., Garnier R., Efthymiou M.L.; Intoxication aiguë par le buflomedil. Nouvelle Presse Méd 1981; 10: 3496.
- Gueugniaud P.Y., Roux H., Petit P.; Acute buflomedil intoxication: a criticallylife-threatening condition (letter). Intens. Care Med.; 1995; 21:463.

Classez la Fiche Technique de chaque numéro de VIGItox