

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

BUFLOMEDIL – Plan de gestion des risques Bilan à 2 ans

Rapport fait à la demande de l’Afssaps

octobre 2009

Rapporteur :

Corine Pulce, CAPTV de Lyon ;

tél. 04 72 11 93 95 ; méil : corine.pulce@chu-lyon.fr

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Vincent Gazin, Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Bouchet (CEIP Lyon), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille), Luc Ferrari (CAP Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Henri Mondor), Michel Mallaret (CEIP de Grenoble), Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Fernand Widal).

Contributions

Ce travail a été rendu possible grâce à l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers des centres antipoison et de toxicovigilance

Une interrogation de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) du SICAP, a permis de vérifier l'exhaustivité des données.

Une interrogation de la base informatique des CRPV a permis de retrouver d'autres cas compatibles enregistrés au niveau des CRPV.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par :
- GT médicament : Philippe Saviuc (CTV Grenoble), Anne Castot, Vincent Gazin, Sylvie Lerebours et Irène Bidault (Afssaps), Claudine Cabot (CAPTV de Toulouse), Alexandra Boucher (CEIP Lyon)
Cellule opérationnelle : Robert Garnier (CAPTV de Paris).
- validé par le GT médicament le : 22 octobre 2009
- validé par la cellule opérationnelle le : 6 novembre 2009
- validé par le comité de coordination de la toxicovigilance le : 16 décembre 2009

Diffusion

CAPTVs, Afssa, Afsset, Afssaps, MSA
Sites des CAPTVs

Sommaire

Principales abréviations	4
Résumé	5
Summary	6
Introduction	7
Matériel et méthodes	7
Résultat	8
1. Données générales	8
2. Intoxications médicamenteuses volontaires 2008	9
2-1. Âge et sexe des patients	9
2-2. Formes pharmaceutiques concernées	10
2-3. Gravité globale des cas	11
2-4. Signes cliniques de gravité spécifique	12
2-5. Quantité ingérée comparée à la gravité	15
2-6. Evolution	15
2-7. Ajustements	16
3. Intoxications accidentelles	17
3-1. Accident domestique	17
3-2. Les erreurs thérapeutiques	18
4. Discussion	18
5. Conclusion	19
6. Références	20
7. Annexes	21
7-1. résumé des cas d'accidents domestiques	21
7-2. résumé des cas d'erreurs thérapeutiques	21
7-3. résumé des cas d'intoxications volontaires non graves	22

Principales abréviations

AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
BNCI	: Banque Nationale de Cas d'Intoxication
BNPC	: Base Nationale des Produits et Compositions
CAPTV	: Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: Comité de coordination de toxicovigilance
CPK	: Créatine phosphokinase
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
CTV	: Centre de toxicovigilance
DSI	: Dose supposée ingérée
ECG	: Electrocardiogramme
ER	: Etude de Référence concernant la période 1998-2004
FC	: Fréquence cardiaque
GCS	: Score de Glasgow
GT	: Groupe de travail
IMV	: Intoxication médicamenteuse volontaire
IV	: Intraveineux
K	: Kaliémie
MCE	: Massage cardiaque externe
PA	: Pression artérielle
PGR	: Plan de gestion des risques
PV	: Pharmacovigilance
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
RTU	: Réponse téléphonique à l'urgence
SA	: Semaines d'aménorrhées
SAMU	: Service d'Aide Médicale d'Urgence
SAT	: Saturation
SICAP	: Système d'Information des centres antipoison
TV	: Toxicovigilance

Résumé

Plusieurs enquêtes réalisées par les CAPTV ont montré le risque d'intoxication grave voire mortelle des tentatives de suicide par buflomédil. Des mesures de réduction de risque ont été prises, notamment la suppression de la forme comprimé 300 mg (retrait de lot en date du 28 novembre 2006), des restrictions d'indications ainsi que l'inscription du suivi dans un plan de gestion des risque (PGR). Durant l'année 2007, une étude prospective des cas d'intoxication par buflomédil a été réalisée dans le cadre du PGR à partir de l'activité des centres antipoison et de toxicovigilance français et ses résultats ont été comparés à ceux de l'évaluation rétrospective antérieure, concernant la période 1998-2004 (étude de référence ou ER). Le nombre de cas répertoriés était de 54, voisin des 49 cas annuels moyens de l'ER. Cette discrète augmentation était à moduler par le fait qu'il s'agissait pour 2007 d'une étude prospective pour laquelle le nombre de centres antipoison participants était plus élevé avec un recueil vraisemblablement plus exhaustif. Le nombre moindre de cas d'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) (24 en 2007 versus 32/an dans l'ER) était à interpréter avec prudence, la répartition annuelle des IMV dans l'ER étant hétérogène (23 à 41 cas par an). Les IMV étaient survenues majoritairement avec des comprimés dosés à 150 mg. Les doses ingérées étaient moindre que celles retrouvées dans l'ER ($p=0,03$). Le nombre de cas graves était moindre (25% versus 45%) et les cas graves moins sévères (absence d'état de mal convulsif, d'arrêt cardiorespiratoire et de décès). Ces différences n'atteignaient cependant pas la significativité (défaut de puissance, hétérogénéité des données de l'ER).

Durant cette année supplémentaire de suivi (2008), 46 cas ont été recensés. Les cas d'intoxication accidentelle (majoritairement de l'enfant) restent peu nombreux et peu graves. Il en est de même pour les erreurs thérapeutiques, mais un non respect des prescriptions est détecté dans 3 cas sur 10. Le nombre de cas d'IMV (27), situation d'intérêt, est en augmentation par rapport à 2007. Ils concernent majoritairement la femme jeune. Les comprimés dosés à 300 mg restent impliqués dans 33% des cas où le dosage est connu. La dose supposée ingérée (DSI) n'excède pas 20 comprimés dans plus de 85 % de ces cas. La DSI moyenne est de 3,8 g. Elle dépasse 3 grammes dans 23% des cas pour laquelle elle est évaluable (15,8% en 2007 et 36,6% pour l'ER).

Le nombre de cas graves est de 14, soit 52% (25% en 2007, et 45% pour l'ER). Comme attendu, la gravité augmente parallèlement à la dose. Parmi les 16 cas dans lesquels la DSI ne dépasse pas 3 grammes, on observe 5 intoxications graves (31%), mais il s'agit alors de signes neurologiques isolés sauf dans un cas de co-ingestion. Lorsque la DSI atteint 6 grammes, tous les cas sont graves. Globalement 3 décès (11 % des cas) sont à déplorer, ainsi que 3 arrêts cardiaques réanimés, sans séquelle dans deux cas et avec des séquelles neurologiques dans le troisième.

Les résultats des 2 études réalisées après la réduction du dosage à 150 mg par comprimé ont été regroupés. En terme de dénombrement, les ajustements au nombre de boîtes vendues (0,22 cas pour 100 000 boîtes vendues versus 0,20 / 100 000 dans l'étude de référence ; $p=0,27$) comme au nombre de prescriptions (1,9 cas pour 100 000 prescriptions versus 2,1 / 100 000 dans l'étude de référence ; $p=0,58$) ne montre pas de différence de l'incidence du nombre de cas.

En terme de gravité, la différence entre l'étude de référence (45% d'intoxications graves) et l'étude réalisée après la réduction de dosage à 150 mg et limitée aux intoxications par la forme 150 mg (30% d'intoxications graves) n'est pas significative ($p=0,09$; défaut de puissance) ; cette différence peut être une mesure du bénéfice de la mesure de réduction de risques. La gravité mesurée dans l'ensemble des études seulement à partir des intoxications par la forme 150 mg reste stable (33% dans l'étude de référence, 30% dans l'étude 2007-2008) ; cette mesure permet d'estimer le risque résiduel de gravité après la réduction du dosage à 150 mg.

Plus de deux ans après les mesures de réduction de risque, ce suivi permet de conclure à la persistance d'une gravité résiduelle, non expliquée par la persistance d'intoxication avec les comprimés dosés à 300 mg, et donc inacceptable.

Summary

Several inquiries conducted by the French poison and toxicovigilance centres have shown the severe - even lethal - risk after suicide attempts by poisoning using buflomédil. Measures of risk reduction were taken, particularly the removal of the 300 mg tablets (withdrawal of the lot on November 28th, 2006), the limitations of indications as well as including the follow-up in a plan of risk management (PGR).

During the year 2007, a forecast of the cases of poisoning by buflomédil was conducted within the framework of the PGR based on the activity of French poison and toxicovigilance centres, and the results were compared with those of the previous retrospective evaluation, concerning the period 1998-2004 (reference study RS). The number of cases was 54, close to the annual average of 49 cases of the RS. This slight increase had to be adjusted because the 2007 study was a prospective study for which the number of participating poison units was higher with a probably more exhaustive collection. The lower number of suicides (24 in 2007 versus 32 per year in the RS) had to be interpreted with caution due to the heterogeneity of the annual distribution of suicides in the RS (between 23 and 41 cases per year). The suicides had arisen mainly with 150 mg tablets.

The ingested doses were lower than those found in the RS ($p=0,03$). The number of severe cases was lower (25 % versus 45 %) and the severe cases less serious (no convulsive status epilepticus, no cardiorespiratory arrest or death). These results did not however reach significance (defect of power, heterogeneity of the RS data).

In 2008, during the supplementary follow-up year, 46 cases were notified. The accidental poisonings (mainly children) remain few and not severe. The same goes for the therapeutic errors, but a non compliance with the prescription is detected in 3 cases out of 10. The number of suicides (27), under focus, increased compared with 2007. These suicides concern mainly young women. Tablets of 300 mg each remain involved in 33 % of the cases where the dosage is known. The supposed ingested dose (SID) does not exceed 20 tablets in more than 85 % of these cases. The average SID is 3,8 g. It exceeds 3 grams in 23 % of the cases in which it is assessable (15,8 % in 2007 and 36,6 % for the RS).

The number of severe cases is 14, that is 52 % (25 % in 2007, and 45 % for the RS). As expected, the severity increases together with the dose. Among 16 cases in which the SID does not exceed 3 grams, we observe 5 severe poisonings (31 %), but then the neurological signs are isolated except in a case of co-ingestion. When the SID reaches 6 grams, all the cases are severe. On the whole there were 3 deaths (11 % of the cases), and 3 resuscitated cardiac arrests, with no after-effects in two cases and with neurological after-effects in the third one.

The results of the two studies carried out after the reduction of the dosage to 150 mg per tablet were put together. In terms of the number of cases, the adjustments among sold boxes (0,22 cases for 100 000 sold boxes versus 0,20 / 100 000 in the RS; $p=0,27$) as among prescriptions (1,9 cases for 100 000 prescriptions versus 2,1 / 100 000 in the RS; $p=0,58$) do not show difference of the incidence. In term of severity, the difference between the RS (45 % of severe poisonings) and the study carried out after the reduction of dosage to 150 mg per tablet and limited to the poisonings by these sole tablets (30 % of severe poisonings) is not significant ($p=0,09$; defect of power); this difference can be considered as a measure to evaluate the reduction of risks. The gravity measured in the whole studies only from the poisonings by the 150 mg tablets remains stable (33 % in the RS, 30 % in the 2007-2008 study); this measure allows to estimate the residual risk of severity after the reduction of the dosage at 150 mg per tablet.

More than two years after the risk reduction measures, this follow-up allows to conclude that the residual gravity, not explained by the residual poisoning with the 300 mg tablets, remains and thus is unacceptable.

Introduction

L'intoxication par le buflomédil est caractérisée par sa gravité particulière (convulsions, troubles de conduction intraventriculaire, trouble du rythme cardiaque) et le nombre important de décès qu'elle occasionne pour des prises le plus souvent dépassant 3 grammes (20 comprimés à 150 mg, soit le contenu d'une boîte). Suite à une première enquête ayant permis d'identifier ces risques, différentes mesures préventives avaient été proposées en 1997 (réduction du conditionnement des formes orales à 3 g de buflomédil, lettre d'information aux urgentistes, modification de la rubrique "surdosage" du RCP). Une nouvelle enquête, répertoriant les cas survenus de 1998 à 2004 (étude de référence ou ER [1,2]), avait été réalisée afin d'évaluer l'impact de ces mesures et avait conduit à des mesures supplémentaires, résumées dans une lettre aux professionnels de santé, en date du 13 novembre 2006. Elles associaient : le retrait de l'autorisation de mise sur le marché du dosage 300 mg (retrait de lot en date du 28 novembre 2006), le maintien du dosage 150 mg pour l'indication « artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs de stade 2 », la suppression de l'indication « amélioration du phénomène de Raynaud », le renforcement du RCP et, dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR), un suivi national de Pharmacovigilance et de Toxicovigilance afin de mesurer l'impact de ces nouvelles dispositions.

La présente enquête vise donc à assurer la partie Toxicovigilance de ce PGR en impliquant le réseau des CAPTV. Son objectif principal était d'évaluer l'impact de ces mesures. Par comparaison avec les enquêtes précédentes, la première année de surveillance (rapport 2007) avait mis en évidence un nombre moindre de conduites suicidaires, des doses ingérées inférieures ($p=0,03$), un nombre de cas graves plus faible (25% versus 45%) et des cas graves moins sévères, avec absence d'état de mal convulsif, d'arrêt cardiorespiratoire et de décès. Ces résultats n'atteignant pas la significativité (défaut de puissance associé à une hétérogénéité des données de l'étude de référence), il avait été proposé de poursuivre pendant une année supplémentaire l'étude prospective pour permettre 1) d'atteindre la significativité statistique des réductions observées, 2) d'évaluer l'impact des mesures de réduction du risque prises, 3) de vérifier, une fois écoulés les éventuels stocks de la forme 300 mg, l'absence d'une gravité résiduelle inacceptable.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective de suivi des cas d'exposition volontaire ou accidentelle par une spécialité à base de buflomédil, conduite entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2008. La définition de cas répondait à une exposition unique ou non au buflomédil seul ou associé à d'autres agents, à l'exclusion des effets indésirables et des mésusages ; ces derniers entraient dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV de Lyon.

Le protocole d'étude et la feuille de recueil étaient superposables à ceux utilisés en 2007. Chaque centre antipoison devait renseigner cette feuille de recueil et l'adresser au centre pilote dès la clôture du dossier. L'exhaustivité a été vérifiée en recherchant à partir de la base informatique des CRPV d'autres cas compatibles enregistrés au niveau des CRPV. Une recherche de doublons a été réalisée à partir de l'âge, du sexe et des initiales du patient, ainsi que de la date d'intoxication.

Les indicateurs à mesurer étaient le nombre global de cas, le nombre de cas graves et le nombre de décès. La gravité a été définie par la présence de convulsions, d'un état de mal convulsif et de troubles cardiaques (troubles du rythme, arrêt cardiaque...) à l'exclusion d'une tachycardie isolée. Ces indicateurs ont été comparés avec ceux du rapport 2007 et de l'étude de référence 1998-2004. Les comparaisons de variables qualitatives et quantitatives ont été effectuées respectivement avec le test du Chi2 (test exact de Fisher le cas échéant. Stata Corporation™).

La comparaison avec les chiffres de vente du buflomédil (nombre de boîtes vendues, nombre de prescriptions) devait permettre d'estimer une incidence des cas notifiés et de la comparer avec celle de l'étude de référence [1,2]. Les tests de comparaison d'incidence ont utilisé la loi de Poisson. La significativité a été retenue pour $p < 0,05$.

Résultat

1. Données générales

Onze des treize centres antipoison et centres de toxicovigilance ont participé à cette enquête. 52 cas enregistrés entre le 1^{er} janvier 2008 et 31 décembre 2008 ont été répertoriés. L'interrogation de la base des CRPV a mis en évidence un cas supplémentaire. Au total, 53 cas ont été recensés (Tableau 1).

Une hétérogénéité géographique est à noter. Une sur-représentation des cas recensés par le CAPTV de Lille peut être relevée. Ce seul centre rassemble plus de 25% des cas d'exposition. Cette surreprésentation avait déjà été notée en 2007 (33%). Les CAPTV de Marseille et Angers semblent également surreprésentés. Selon les pratiques propres à certains centres, il est vraisemblable qu'aux cas issus de la RTU (recueil *passif* lié au recours à un système de soins) ont pu s'ajouter des cas n'ayant pas donné lieu à un appel spontané à la RTU, mais recueillis de façon *active* en partenariat avec des services d'urgences, de réanimation, des laboratoires d'analyses toxicologiques, dans le cadre de la TV. En fait, les CAPTV de Marseille et Lille n'ont inclus que leurs dossiers recueillis de façon passive, de façon superposable aux enquêtes précédentes. Il en est de même pour les CAPTV de Bordeaux et Lyon. Les CAPTV d'Angers et Strasbourg, ayant une pratique ancienne de recueil passif, ont fourni la totalité de leurs cas, sans discernement afin de transmettre des données superposables aux enquêtes précédentes. Il semble donc que la base de recrutement ait peu ou pas évolué d'une étude à l'autre ; il est peu probable que le recrutement constitue une source de biais. Le département de survenue de l'intoxication n'ayant pas été recueilli, il est difficile de vérifier s'il s'agit d'une particularité géographique ou d'un artefact lié au lieu de recueil. Nous ne disposons pas de chiffres de ventes régionaux qui pourraient expliquer la disparité des données géographiques. Par ailleurs le buflomédil est commercialisé dans des pays limitrophes, Belgique, Allemagne, Suisse, Italie, mais un approvisionnement à l'étranger n'est noté dans aucun des cas recensés.

Tableau 1. Répartition des cas par centres en 2008.

Provenance	Nombre
CAP Angers ¹	8
CAP Bordeaux	2
CAP Lille	12
CAP Lyon ²	3
CAP Marseille	9
CAP Nancy ³	3
CAP Paris ⁴	7
CAP Rennes ⁵	2
CAP Strasbourg	3
CAP Toulouse	3
CRPV de Montpellier	1
Total	53
Total sans doublon	46

¹ dont 2 doublons avec Rennes et 2 cas concernant des effets indésirables qui ont été confiés au CRPV

² dont 1 effet indésirable

³ dont 1 doublon avec Paris et 1 accident domestique pour lequel les comprimés ont été retrouvés ultérieurement

⁴ dont 1 doublon avec Nancy

⁵ 2 doublons avec Angers

Trois dossiers concernaient un effet indésirable survenu ou non dans un contexte de mésusage. Ces dossiers ont été intégrés aux dossiers de pharmacovigilance et ont été exclus de cette synthèse. Trois doublons inter CAP ont par ailleurs été exclus. Un cas d'accident domestique pour lequel les comprimés ont été retrouvés ultérieurement a lui aussi été exclu. Finalement, 46 observations répondant à la définition de cas ont été retenues. Ces observations se répartissent en intoxication accidentelle 19 cas (31 en 2007), qu'il s'agisse d'un accident domestique 9 cas (5 en 2007) ou d'une erreur thérapeutique 10 (26 en 2007), et en intoxication volontaire 27 (24 en 2007), réparties selon les circonstances et le mois de l'intoxication respectivement (tableaux 2 et 3). Si en comparaison avec

l'année 2007 le nombre global de cas d'intoxication diminue en 2008, celui des cas d'intoxication suicidaire, situation d'intérêt, a augmenté.

Tableau 2. Répartition des cas selon les circonstances en 2007 et 2008.

Exposition	Circonstances	2007	2008
		Nombre	
Accidentelle	domestique	8	9
	erreur thérapeutique	26	10
total		31	19
Volontaire	toxicomanie	0	0
	tentative de suicide	24	27
total		24	27
Total		55	46

Tableau 3. Répartition mensuelle des cas en 2007 et 2008.

Mois	Nombre 2007	Nombre 2008
Janvier	5	6
Février	6	9
Mars	2	3
Avril	8	4
Mai	3	5
Juin	4	4
Juillet	5	3
Août	2	3
Septembre	1	1
Octobre	6	2
Novembre	7	4
Décembre	6	2
Total	55	46

2. Intoxications médicamenteuses volontaires 2008

Elles sont au nombre de 27, soit 3 cas de plus qu'en 2007 ; c'est moins que le nombre annuel moyen de l'ER (31 cas).

2-1. Âge et sexe des patients

La prédominance féminine (56%) est superposable à celle rencontrée auparavant (54% en 2007, 57% pour ER) avec un âge médian de 22 ans (41,5 ans pour 2007 et 35 ans pour l'ER) (Tableau 4). Comme en 2007, un quart de la population a moins de 16 ans (19 ans pour l'ER) et 75% ont moins de 48 ans (55 ans en 2007, 50 ans pour l'ER). L'âge n'est pas précisé dans un cas, le patient étant dit âgé. Près de 60% des patients ont moins de 30 ans (46% en 2007). La population exposée dans ces intoxications volontaires est donc jeune.

Tableau 4. Répartition par âge et sexe des IMV (2008).

Classe d'âge	Féminin	Masculin	Inconnu	Total (n)
10-14	2	0		2
15-19	6	2		8
20-29	3	3		6
30-39	2	0		2
40-49	1	1		2
50-59	0	3		3
60-69	1	1		2
70-79	0	1		1
Patient âgé	0	0	1	1
Total	15 (56%)	11 (41 %)	1 (4%)	27

} 61%

Les cas d'intoxication volontaire chez la femme concernent les tranches d'âge de moins de 30 ans dans 11 cas sur 15 (73%) alors que seulement 5 hommes sur 11 (45%) ont moins de 30 ans (en 2007 : F=8/13 (61 %), M=3/11 (27 %)).

2-2. Formes pharmaceutiques concernées

Toutes les observations concernent les formes orales du buflomédil ; le Fonzylane[®] est en cause dans la moitié des cas (Tableau 5). La forme à 300 mg est présente dans 26 % des cas (versus 8 % pour 2007 et 37 % des cas pour la ER), soit 33 % des cas où le dosage est précisé (versus 10 % pour 2007 et 77 % pour la ER). (Tableau 6).

Tableau 5. Répartition par spécialités des agents impliqués (2008).

Produit	Cas (n)	%
Buflomédil (non spécifié)	7	26
Buflomédil Biogaran	2	7
Buflomédil Merck	4	15
Buflomédil EG	0	0
Buflomédil GNR	1	4
Buflomédil Irex	0	0
Buflomédil Téva	0	0
Fonzylane	13	48
Total	27	100,0

Tableau 6. Répartition par forme galénique des spécialités impliquées

Comprimé dosé à :	enquête 2008		enquête 2007		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%	n	%
150 mg	14	52	19	79	24	11
300 mg	7	26	1	4	82	37
Association des 2	0	0	1	4	0	0
Inconnu	6	22	3	13	117	52
Total	27	100	24	100	223	100

Le nombre de comprimés supposés ingérés (quel que soit le dosage) est connu dans 21 cas. La prise n'excède pas 20 comprimés dans plus de 85 % des cas (versus 81 et 82 % pour les périodes antérieures) et se situe majoritairement entre 10 et 20 (71 %). Contrairement à ce qui a été observé en 2007, il y a une prise de plus de 40 comprimés (Tableau 7).

Tableau 7. Répartition des intoxications selon le nombre de comprimés ingérés

Nombre de comprimés	enquête 2008		enquête 2007		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%	n	%
1 à 9	3	14	4	19,0	28	20
10 à 20	15	71	13	61,9	89	63
30 à 40	2	10	4	19,0	18	13
50 à 120	1	5	0	0	7	5
Total	21	100,0	21	100,0	142	100,0

La dose supposée ingérée (DSI) est connue dans 20 cas et inconnue dans 5 cas (Tableau 8) ; dans les 2 derniers cas, le nombre de comprimés (20 et 40) est connu mais pas le dosage, ce qui a néanmoins permis d'estimer une fourchette, respectivement 3000-6000 et 6000-12000 mg.

La DSI moyenne est de 3807,5 mg (2542 mg en 2007 et 4380 mg pour l'ER). Les médianes sont à 3000 mg dans les 3 séries. Dans les cas pour lesquels on ne dispose que d'une fourchette, les doses sont élevées. Si l'on intègre ces estimations par fourchette aux DSI connues, on constate que la DSI dépasse 3000 mg dans au moins 5 cas sur 22 soit 23 % des cas pour lesquels la DSI est connue (15,8 % en 2007 et 36,6 % pour l'ER). Dans au moins trois de ces cas, elle dépasse 6000 mg (14% versus 0 % et 14,4 %).

Tableau 8. Répartition des intoxications par quantités ingérées

Quantité (mg)	enquête 2008		enquête 2007		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%	n	%
< 3000	8	40,0	9	47	32	28,6
3000	8	40,0	7	37	39	34,8
3100-5900	0	0,0	2	11	12	10,7
6000	1	5,0	1	5	13	11,6
9000	1	5,0	0	0	7	6,3
9100-12000	1	5,0	0	0	4	3,6
≥ 15000	1	5,0	0	0	5	4,5
Total	20	100	19	100	112	100,0

En regroupant les 2 années de l'étude prospective, la DSI moyenne est de 3161 mg (médiane 3000 mg) versus 4262 mg (médiane 3000) pour l'étude de référence. Cette différence est significative ($p=0,03$). Elle s'explique, malgré l'égalité des médianes, par le nombre important de valeurs de 3000 mg dans les 2 séries : le percentile 50 est la première valeur de 3000 mg dans la première série, et parmi les dernières dans la 2^e série.

2-3. Gravité globale des cas

Les observations ont été classées (Tableau 9) selon la gravité définie dans le chapitre Matériel et méthodes (définition identique pour les 3 enquêtes).

Tableau 9. Répartition des intoxications par gravité

Signes de gravité	enquête 2008		enquête 2007		total 2007-2008		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%	n	%	n*	%
Non	13	48	18	75,0	31	60,8	121	54,8
Oui	14	52	6	25,0	20	39,2	100	45,2
Total	27	100,0	24	100,0	51	100,0	223	100,0

* la gravité n'a pas pu être établie dans 2 cas

Le nombre de cas graves est de 14, soit 52% (25% en 2007 et 45,2% pour l'ER). La gravité globale semblait moindre en 2007 comparativement à l'ER, mais sans différence statistiquement significative ; ceci pouvait être la traduction de la fluctuation importante du nombre annuel de cas d'intoxication volontaire grave, comme le montre le détail annuel de l'ER (tableau 10). Le pourcentage de cas graves en 2008 qui est identique à celui de certaines années de l'ER semble aller dans ce sens et valider la prudence des conclusions antérieures.

En rassemblant les données des 2 années de l'étude prospective (2007-2008), la fréquence des cas graves (39%) n'est pas différente de celle observée dans l'étude de référence (45,2%, $p=0,49$). Sous cette hypothèse, on peut considérer que les résultats 2007 et 2008 s'inscrivent dans les limites des fluctuations annuelles de ces fréquences, constatées dans l'étude de référence (entre 28,1 et 61,0%, cf. Tableau 10).

Tableau 10. Répartition par années des intoxications volontaires graves.

Gravité		non	oui	% grave	Total
enquête 1998- 2004*	1998	12	11	47,8	23
	1999	10	13	56,5	23
	2000	23	9	28,1	32
	2001	26	15	36,6	41
	2002	16	25	61,0	41
	2003	17	15	46,9	32
	2004	17	10	37,0	27
	Total	121	98*	44,7	219
enquête 2007	2007	18	6	25,0	24
enquête 2008	2008	13	14	52,0	27

* deux cas graves datant du début de l'année 2005 avaient été intégrés l'ER.

A terme, les comprimés dosés à 300 mg devant disparaître définitivement des pharmacies familiales, l'analyse a aussi considéré les intoxications graves liées à l'ingestion de comprimés dosés à 150 mg. Cette approche est en accord avec l'objectif d'évaluation du risque de toxicité résiduelle (morbidity, gravité), une fois prises les mesures de réduction de risque.

Dans l'enquête 2008, 6 cas d'intoxication grave sont imputables à des comprimés dosés à 150 mg soit 43% des 14 intoxications avec ce dosage.

Dans l'étude 2007, 4 cas d'intoxication grave étaient le fait de comprimés à 150 mg soit 21% des 19 cas d'intoxication par comprimés à 150 mg et 8 cas dans l'ER, soit 33% des 24 cas d'intoxication par comprimés à 150 mg. Ainsi :

- en se limitant aux seules cas d'intoxication par comprimés à 150 mg, il n'existe pas de différence significative de gravité entre l'étude de référence (33%) et le cumul des résultats des 2 études réalisées après la réduction du dosage unitaire (30% après regroupement, $p=0,75$). Ce résultat cohérent entre 1998 et 2008 paraît être une bonne estimation du risque résiduel lié à la seule présence de comprimés à 150 mg ;
- en considérant la comparaison de la gravité entre l'étude de référence (1998-2004 ; dosage à 150 mg et à 300 mg ; 45% de cas graves) et le cumul des 2 études réalisées après la diminution du dosage, mais en se limitant dans ces dernières aux intoxications par comprimés à 150 mg (30% de cas graves), il n'existe pas de différence significative de gravité ($p=0,09$), mais un défaut de puissance lié aux effectifs réduits d'une analyse de sous groupe est vraisemblable. Cette comparaison peut permettre de mesurer, à terme (c'est-à-dire en l'absence de comprimé dosé à 300 mg), le bénéfice de la mesure de réduction de risque.

Tableau 11. Répartition des intoxications volontaires et des formes graves en fonction de la forme galénique des spécialités impliquées

Dosage	enquête 2008				enquête 2007				enquête 1998-2004			
	n	%	n grave	%	n	%	n grave	%	n	%	n grave	%
150 mg	14	52	6	43	19	79	4	21	24	11	8	33
300 mg	7	26	4	57	1	4	0	-	82	37	44**	54
Association des 2	0	0	0	-	1	4	1	100	0	0	0	-
Inconnu	6	22	4*	67	3	13	1	33	117	52	48	41
Total	27	100	14	52	24	100	6	25	223	100	100	45

* 1 intoxication survenue en décembre 2008 ; ** deux cas graves datant du début de l'année 2005 avaient été intégrés l'ER.

2-4. Signes cliniques de gravité spécifique

Les 14 cas d'intoxication grave de l'étude 2008 sont résumés dans le Tableau 12 ; les cas d'intoxication non graves sont résumés en annexe (annexe 7.3). Les cas d'intoxication grave de l'étude 2007 sont rappelés dans le Tableau 13, et ceux de l'étude de référence dans le Tableau 14.

Tableau 12. Résumés des 14 cas d'intoxications volontaires graves (enquête 2008).

Num. cas	Dosage	Indication	Quantité mg	Clinique	Association	Evolution
Angers 20 ans M	300	Famille péremption 2005	3000	Sans antécédent, a présenté : tachycardie sinusale à 110/min, convulsion à H1, GCS=9, lactates=9 mmol/L, CPK=113UI/L. Date de péremption du bufloédil : 2005. A reçu Rivotril® IV. Dosage demandé non fait. Hospitalisé 2 J	Pas d'association connue	Guérison
Angers 44 ans F	300	Inconnue	6000	Coma à domicile, GCS=10, intubée et sous noradrénaline pendant 24 heures. Pas de dosage, pas d'alcoolémie	Alcool	Guérison
Angers 39 ans H	150	Patient	Inconnue	Alcoolique et hypertendu. A la prise en charge, somnolent, arrêt cardiaque dans l'ambulance, récupéré par 2mg d'adrénaline. ECG : QT long (600ms). En réanimation : pH=7,24, lactates=6,5mmol/L, PA=80/60mmHg, hémodynamique stable, ECG sinusal, pneumopathie d'inhalation, intubé ventilé. 17 J en réanimation. Bufloédil urinaire = 41 mg/L	Stablon® Alcool	Guérison

Lille 20 ans F	300	Autre (travail : en aide aux personnes âgées)	3000	Enceinte (9 SA), a présenté tachycardie sinusale=140/min, modifications ECG (T aplatie diffus), convulsions à H2 récidivant à H3. Pas de dosage	Pas d'association connue	Guérison
Lille 21 ans F	Inconnu	Inconnue		A présenté des convulsions	Pas d'association connue	Guérison
Marseille 16 ans F	150	Inconnue	3000	Une seule crise tonico-clonique, traitée par Rivotril®	Pas d'association connue	Guérison
Marseille 35 ans F	300	Inconnue	9000	55 kg, antécédents inconnus. Prise en charge pompiers : conscient, vomissement, PA=18/13mmHg, FC=92/min, SAT=98%, puis hypotension et coma. Appel SAMU, intubé-ventilé, choc, arrêt cardiaque sur asystolie, reprise d'activité sous adrénaline avec PA=80/30mmHg et FC=117/min. A l'arrivée en réa : mydriase aréactive (sans sédation), collapsus, pneumopathie d'inhalation, rythme sinusal, QRS élargi, hyperdébit avec résistances effondrées, noradrénaline, lactates=17mmol/L, K=2 mmol/L. Décès J2.	Pas d'association connue	Décès
Marseille 54 ans H 02/05/08	150	Inconnue	Inconnue	Sans antécédent, retrouvé en coma (GCS=3), mydriase, HTA, vomissements, pneumopathie d'inhalation, intubation ventilation, lavage gastrique. Dosage carbamate 64 mg/L. 3 jours en réanimation	Solian®, Mepronizine®, Tanakan®	Guérison
CRPV Montpellier 18 ans H	150	Inconnue	15 000	Retrouvé décédé à domicile avec courrier annonçant la TS et nombreuses boîtes vides (100 cp), analyse toxicologique : buflomédil=25mg/L, clobazam=1200 mg/L, hydroxychloroquine=17mg/L	Urbanyl® (30), Plaquenil® (7) paracétamol (8)	Décès
Nancy Paris H	150	Inconnue	1500	Héroïnoman sevré depuis 5 mois, sous Subutex 1mg/j, aurait pris 1500 mg de buflomédil, crise clonique à la prise en charge, CPK=238UI/L, ECG : rythme sinusal, FC=100/min, QRS fins, pas de troubles de la repolarisation. 2 Jours en réanimation avec anticonvulsivants		Guérison
Paris 15 ans F	150	Inconnue	3000	Retrouvée inconsciente par ses parents. SMUR : coma (GCS 5-6), convulsions, mydriase unilatérale, désaturation. Arrêt cardio-respiratoire à l'intubation à domicile. Reprise d'activité cardiaque en fibrillation ventriculaire, choc. Choc électrique externe : passage en TV. Mise sous Cordarone et Glucagon, retour à un rythme sinusal et état hémodynamique satisfaisant ; Intubée ventilée, sous Fentanyl et Hypnovel. Pas de récidive des convulsions. J2 : extubation, conscience normale, toujours sous Glucagen=4 mg/h. PA 109/54mmHg, FC : 96/min ECG normal. 4 jours en réanimation	Seloken® (14)	Guérison
Strasbourg 72 ans H	Inconnue	Patient (AOMI)	3000 à 6000	Antécédent de DNID, HTA, AOMI, retrouvé comateux à domicile (GCS=8), bradypné- ique avec myoclonies diffuses. Puis choc (PA=35/14mmHg), bradycardie à 35/min, BAV1, coma (GCS à 8), bradypnée, myoclo- nies diffuses. Traité par amines pressives. Acidose métabolique et insuffisance rénale. Pas de dosage	Tarka LP®(30) Metformine (15) Daonil® (20)	Guérison
Strasbourg patient âgé H	Inconnue	Inconnue	6000 à 12 000	Insuffisant rénal, retrouvé décédé à domi- cile, avec sur sa table de nuit, alcool et buflomédil, 40 comprimés manquants. Le généraliste veut savoir comment déclarer le décès. Evolution J15 : médecin sans nou- velles, affaire suivie par police et médecine légale.	Alcool	Décès
Toulouse 53 ans H	Inconnue	Patient (AOMI)	10000	DSI 10 g (+ 3g d'Aspégic), trouvé conscient. Transport ambulance : arrêt cardiorespi- ratoire. MCE et bouche à bouche, relais SMUR : intubation-ventilation, reprise	Aspégic (3g)	Séquelles

				d'activité cardiaque après 45mn. Aux urgences : PA : 91/55mmHg, FC=113/min, T=35°C, Satu=99% sous 100% FiO ₂ , mydriase bilatérale réactive, clonies isolées des membres supérieurs. Réanimation : HypoTA à 90/40mmHg (malgré remplissage), bonne saturation. J1 myosis, une crise comitiale régressive sous Dépakine, syndrome extrapyramidal à type de mouvements anormaux athétosiques, discrète paralysie faciale gauche (scanner cérébral normal) : J2 surinfection pulmonaire. Patient extubé à J5. Sortie J15, syndrome extrapyramidal en cours régression		
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 13. Résumés des 6 cas d'intoxication volontaire graves (enquête 2007).

Num. cas	Dosage	Indication	Quantité mg	Clinique	Association	Evolution
Angers	150	Inconnue	1950	Crise convulsive généralisée à domicile. A l'admission : tachycardie 103/min, tremblements (myoclonies probables) ; (concentration sérique : 11 mg/L H3)	Aucune a priori	Guérison
Strasbourg	150	Inconnue	3000	Convulsions ; concentration sérique : 21 mg/L	Aucune a priori	Guérison
Lyon	150	Raynaud Patient lui-même	4350	Convulsions supposées à domicile, perte d'urines, myoclonies à l'hôpital, tachycardie à 120/min, bloc incomplet D et discret allongement de QT	alcool éthylique alcoolémie = 1,8g/L	Guérison
Lyon	150	Inconnue Patient lui-même	4500	Prise en charge H12, agitation, tachycardie 150/min, bloc antérieur G, coma (GCS=8), pneumopathie d'inhalation, SDRA, CPK=57 UI/L, réanimation 10 J ; concentration sérique : 19,8 mg/L > H12	10 Seropram°	Guérison
Marseille	150-300	Vasculopathie Patient lui-même	6000	Prise en charge H16, rhabdomyolyse après convulsions, acidose (pH=7,1), hypothermie=35,5°C ; réa. 6J	Plavix° et Metformine°	Guérison
Lille	Inconnu	Inconnue Patient lui-même	6000 à 12000	Choc, PA< 50mmHg, bradycardie sinusale (40/min), hypotonie, coma (GCS=3)	Plavix° et Doliprane°	Guérison

Tableau 14. Résumés des cas d'intoxication volontaire graves (étude de référence 1998-2007).

Signes de gravité	Total	n	Signes cliniques	Evolution	N
Troubles neurologiques isolés	34	23	Convulsions	Guérison	23
		11	Etats de mal convulsif	Guérison Séquelles	9 2
Troubles cardiaques isolés	17	12	Arrêt cardiaque	Guérison Décès	2 10
		1	Troubles du rythme + arrêt cardiaques	Décès	1
		3	Troubles du rythme cardiaque	Inconnue Guérison	2 1
		1	Tachycardie sinusale + QT allongé	Guérison	1
Troubles neuro cardio associés	45	3	Arrêt cardiaque + convulsions	Guérison Décès	1 2
		2	Arrêt cardiaque + état de mal convulsif	Inconnue Guérison	1 1
		3	Arrêt cardiaque + troubles du rythme cardiaque + convulsions	Décès	3
		4	Arrêt cardiaque + troubles du rythme cardiaque + état de mal convulsif	Guérison Décès	1 3
		3	Troubles du rythme + convulsions	Guérison	3
		8	Troubles du rythme cardiaque + état de mal convulsif	Guérison Complications	7 1
		5	Elargissement de QRS + convulsions	Guérison Décès	4 1
		1	Elargissement de QRS + état de mal convulsif	Guérison	1
		1	Allongement de QT + convulsions	Guérison	1
		15	Tachycardie + convulsions	Guérison	15
Décès (signes inconnus)	4			Décès	4

2-5. Quantité ingérée comparée à la gravité

Dans les intoxications pour lesquels la DSI de buflomédil et la gravité sont connues (20 cas + 1 cas chez lequel la DSI a pu être estimée entre 6000-12000 mg), on constate que 50 % de ces cas sont graves (versus 30 % en 2007 et 50 % pour l'ER). Comme attendu, la mise en parallèle de la gravité avec la DSI montre une fréquence de cas graves qui augmente parallèlement à la dose (Tableau 15) :

- quand la DSI ne dépasse pas 3 grammes de buflomédil, on dénombre 5 intoxications graves sur 16 (31 % [3 avec la forme 150 mg], versus 12,5 % en 2007 [1 avec la forme 150 mg]). Dans 4 de ces cas, les signes de gravité sont neurologiques (convulsions) [2 avec la forme 150 mg]. Dans le cinquième cas (comprimés à 150 mg), un arrêt cardio-circulatoire a suivi l'apparition des convulsions ; le rôle participatif de la co-ingestion de Seloken (18 comprimés) est indéniable ;
- quand la DSI dépasse 3 g, les 5 sont graves (2 avec la forme 150 mg), comme en 2007.

Cette différence est significative ($p=0,01$).

Tableau 15. Gravité de l'intoxication volontaire selon la dose supposée ingérée (enquête 2008).

Gravité Quantité (mg)	Non grave (NG)	Grave (G) [cp. 150 mg]	Rapport G/(G+NG)	Total
< 3000	7	1 [1]	12,5%	8
3000	4	4 [2]	50%	8
4350-4500	0	0 [-]		0
6000-12000	0	4 [-]	100%	4
> 12000	0	1 [1]	100%	1
Inconnu	2	4 [2]	100%	6
Total	13	14 [6]	51,8%	27

Tableau 16. Gravité de l'intoxication volontaire selon la dose supposée ingérée (enquête 2007).

Gravité Quantité (mg)	Non grave (NG)	Grave (G) [cp. 150 mg]	Rapport G/(G+NG)	Total
< 3000	8	1 [1]	11%	9
3000	6	1 [1]	14%	7
4350-4500	0	2 [2]	100%	2
6000-12000		2 [-]	100%	2
Inconnu	4	0 [1]		4
Total	18	6 [4]	25%	24

Des dosages toxicologiques ont été pratiqués dans 2 cas. Les concentrations sériques étaient de 1,1 et de 25 mg/L (TIAFT 2004 : taux thérapeutiques entre 0,2 et 0,5 mg/L). Dans le premier cas, l'absence de signe de gravité est cohérente avec une concentration thérapeutique ; la quantité ingérée était inconnue. Le deuxième cas correspond à un décès. Les quantités alléguées étaient de 100 comprimés à 150 mg.

2-6. Evolution

Trois décès (11% des intoxications [1 avec forme à 150 mg]) ont été dénombrés dans l'enquête versus 0 dans l'enquête 2007 dans laquelle l'évolution était favorable dans la totalité des cas (Tableau 17) et versus 24 décès (10,76%) dans l'ER ; il y a 1 cas de complications / séquelles (versus 0 en 2007 et 3 en 1998-2004).

Tableau 17. Evolution des cas d'intoxication volontaire (enquête 2007).

Signes de gravité	enquête 2008		enquête 2007		total 2007-2008		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Guérison	22	81	23	96	45	88	176	78,9
Complications/séquelles	1	4	0	0,0	1	2,0	3	1,3
Décès	3	11	0	0,0	3	6	24	10,8
Inconnue	1	4	1	4	2	4	20	9,0
Total	27	100,0	24	100,0	51	100,0	223	100,0

La comparaison statistique de la fréquence des décès de l'étude prospective 2007-2008 (6%) et de celle de l'étude de référence (10,8%) ne montre pas de différence significative ($p=0,44$).

2-7. Ajustements

• Sur les chiffres de vente de boîtes

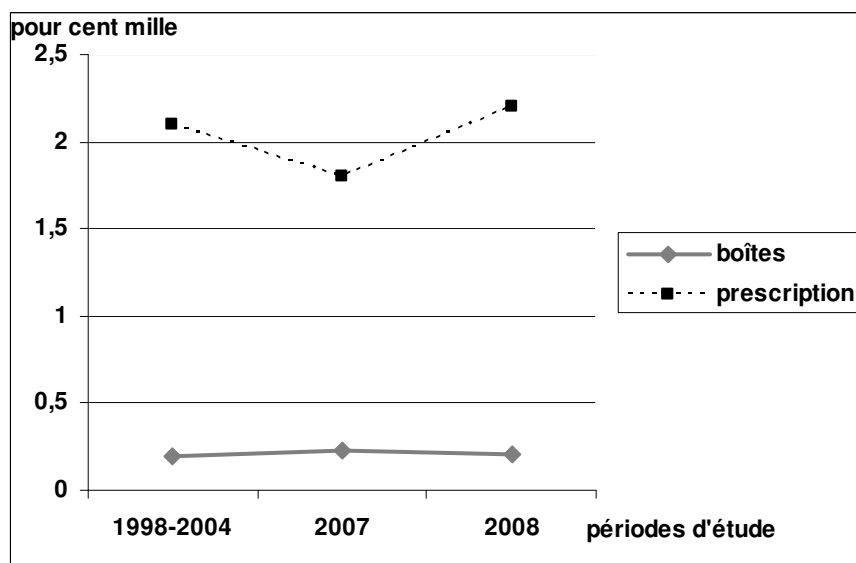
Le nombre de cas d'intoxication rapportés au volume des ventes de buflomédil (nombres de boîtes de Fonzylane oral et de Buflomédil générique) a permis de calculer pour l'étude 2008 une incidence brute de 0,39 cas pour cent mille boîtes vendues. Cette incidence était de 0,30 / 100 000 pour l'enquête 2007 et 0,20 / 100 000 pour l'étude de référence (Tableau 18 et Figure 1). Mais ces taux bruts d'incidence pour les études 2007 et 2008 ont été calculés par construction à partir des chiffres de vente de la seule forme à 150 mg actuellement disponible, alors que 8 cas d'intoxication impliquaient des comprimés à 300 mg (Tableau 11). Les taux d'incidence des intoxications volontaires ont donc été recalculés en se limitant aux cas d'intoxication concernant des comprimés dosés à 150 mg. L'incidence est alors de 0,20 en 2008, de 0,24 pour l'année 2007, et de 0,22 pour les 2 années cumulées.

La comparaison entre l'étude de référence et les 2 études 2007 et 2008 cumulées ne montre pas de différence significative. En effet, la probabilité calculée à partir de la loi de Poisson, permettant d'obtenir durant ces 2 années au moins 33 intoxiqués alors que 29,5 était attendu sur la base de l'étude de référence, est de 0,27.

Tableau 18. Ajustement avec le volume de vente de boîtes

Période	boîtes (n, en millier)	cas (n)	Incidence (pour 100 000)
1998-2004	113 137	223	0,20
comprimés 150 et 300 mg			
2007	8 067	24	0,30
2008	6 917	27	0,39
comprimés 150 mg			
2007	8 067	19	0,24
2008	6 917	14	0,20

Figure 1. Incidence des cas d'intoxications pour 100 000 boîtes et prescriptions dans l'étude de référence (1998-2004) et les études 2007 et 2008 (ces dernières limitées aux cas d'intoxications par la forme comprimé à 150 mg).



* établie sur 11 mois pour l'année 2008

• Sur le nombre de prescriptions

Une estimation analogue, utilisant le nombre de prescriptions, n'a pu être établie que pour les 11 premiers mois de l'année 2008. L'incidence brute est de 4,0 cas d'intoxication pour cent mille prescriptions en 2008. Elle est de 2,3 / 100 000 pour l'étude 2007 et de 2,1 / 100 000 pour l'étude de référence (Tableau 19 et Figure 1).

(NB : les valeurs des incidences 2007 et 1998-2004 avaient été interverties dans le précédent rapport concernant l'étude 2007).

En se limitant aux cas impliquant des comprimés à 150 mg, l'incidence est de 1,8 / 100 000 en 2007, 2,2 / 100 000 en 2008, et de 1,9 / 100 000 en cumulant les 2 années. La comparaison avec l'étude de référence, réalisée en regroupant les 2 années de l'étude prospective ne montre pas de différence significative. En effet, la probabilité calculée à partir la loi de Poisson, permettant d'obtenir durant ces 2 années au moins 33 intoxiqués alors que 36,1 était attendu sur la base de l'étude de référence, est de 0,58.

Tableau 19. Ajustement avec les chiffres de prescription

Période	prescription (n, en millier)	cas (n)	Incidence (pour 100 000)
1998-2004	10 491	223	2,1
comprimés 150 et 300 mg			
2007	1 050	24	2,3
janv.-nov. 08	650	26*	4,0
comprimés 150 mg			
2007	1 050	19	1,8
janv.-nov. 08	650	14	2,2

* 1 intoxication survenue en décembre 2008 a été ôtée du total de 27 pour cette estimation,

3. Intoxications accidentelles

3-1. Accident domestique

L'exposition concerne un enfant dans 8 cas sur 9. La quantité ingérée est usuellement faible dans cette circonstance, entre 0,5 et 2 comprimés dosés à 150 mg dans 6 cas et de dosage inconnu dans 2

cas. Le dernier cas concerne un adulte dément, traité par Tanakan et Fonzyane dosés à 150 mg, qui aurait ingéré, dans la nuit, entre 15 et 17 comprimés de Fonzyane et un flacon de Tanakan. Le patient n'a pas présenté de signe clinique d'intoxication.

Dans 3 cas, l'évolution s'est faite vers la guérison. Elle reste inconnue pour les autres cas

3-2. Les erreurs thérapeutiques

Dix dossiers (versus 26 en 2007 et 7 cas / an pour l'ER) sont la conséquence d'une erreur thérapeutique. La forme comprimé était impliquée dans la totalité des cas. Le nombre de comprimés est connu dans les dix cas (1 à 4 comprimés). L'erreur est ponctuelle dans 9 cas, répétitive dans l'un d'entre eux (4 comprimés par jour pendant 4 jours). Le dosage est connu dans 8 cas sur 10, il s'agit de comprimés à 150 mg. Dans la totalité des cas dont l'évolution est connue (7), celle-ci s'est faite vers la guérison. Les patients sont restés asymptomatiques ou ont présenté des signes cliniques mineurs.

D'une manière attendue et contrairement à l'enquête 2007, les formes pharmaceutiques en cause sont les comprimés à 150 mg. Les erreurs thérapeutiques regroupent : ingestion du comprimés d'un autre patient (2 cas), prise de 2 comprimés au lieu d'un (4 cas dont un patient épileptique) ; prise de 4 comprimés au lieu de deux (4 patients : les 4 comprimés du pilulier dans un cas ; 4 comprimés au lieu des 2 comprimés du soir chez un épileptique ; 4 comprimés par jour pendant 4 jours chez un troisième patient ; le dernier patient, traité pour suspicion de syndrome de Raynaud par 2 comprimés à 150 mg matin et soir, a repris son traitement le midi soit 600 mg en 4 heures). A la différence de l'étude 2007, il n'y a pas eu d'erreurs de délivrance de Buflomédil Biogaran® à la place de Phloroglucinol Biogaran®. Ces erreurs ne sont pas différentes de celles motivant habituellement un recours à un centre antipoison.

Le non respect de la contre-indication de prescription chez l'épileptique est noté dans deux cas sur dix. Le non respect de l'indication est noté dans un cas (syndrome de Raynaud).

4. Discussion

Mise en place après la prise de mesures de réduction de risque, cette étude prospective a permis de colliger, en 2007 et 2008, les cas d'intoxication par buflomédil. Toutes circonstances d'intoxication confondues, elle a montré pour les 2 années un nombre de cas proche du nombre moyen annuel constaté entre 1998 et 2004 durant une enquête rétrospective prise comme référence (46 en 2008, 55 en 2007 et 49 cas annuels en 1998-2004).

- Le nombre de tentatives de suicide est moindre (27 en 2008, 24 en 2007 versus une moyenne annuelle de 32 cas en 1998-2004). Dans l'étude de référence, les tentatives de suicide par buflomédil avaient une répartition annuelle qui variait de 23 à 41 cas par an. La diminution constatée en 2007 et 2008, statistiquement non significative, s'inscrit dans les limites de la fluctuation annuelle du nombre de cas de l'étude de référence.

Enfin, l'ajustement du nombre de cas d'intoxication par buflomédil au nombre de boîtes vendues ou au nombre de prescriptions durant la même période ne semble pas permettre de soutenir, en 2007 comme en 2008, aux biais d'interprétation près (principalement liés au caractère rétrospectif de l'étude de référence et prospectif des études 2007 – 2008), l'hypothèse d'une réduction de la morbidité.

De ce fait, *il n'est pas possible avec ces résultats de retenir une diminution du nombre de cas de tentative de suicide*, plus de 2 ans après le retrait de la forme comprimé dosé à 300 mg. Le caractère prospectif des études 2007 et 2008, propice à une meilleure exhaustivité peut contribuer en partie à ce constat.

Si en 2007 les tentatives de suicide étaient survenues quasi exclusivement avec des comprimés dosés à 150 mg (23 cas sur 24), on doit constater en 2008 que la forme 300 mg est présente dans 7 cas, soit 33 % des cas pour lesquels le dosage est connu. Les français ont donc stocké dans leur pharmacie familiale des produits qui ne leurs sont plus prescrits et qui de ce fait restent disponibles lors de tentative de suicide. La persistance d'intoxication par comprimés à 300 mg plus de 2 ans après l'application des mesures de réduction de risque interroge sur d'éventuelles mesures accompagnant un retrait à mettre en place lorsque ce retrait est motivé par une menace importante pour la santé publique.

Si les DSI moyennes restent moindres que celles retrouvées dans l'ER (4380 mg, $p=0,03$), il apparaît une nette augmentation entre 2007 (2542 mg) et 2008 (3807 mg).

La fréquence moindre, mais non significative, de cas graves de l'étude de 2007 (25% ; ni état de mal convulsif, ni arrêt cardiaque, ni décès) comparativement à l'étude de référence de 1998-2004 (45%) n'a pas été confirmée dans l'étude 2008 (52% de cas sont graves ; 3 cas avec décès ; 3 cas avec arrêt cardiaque récupéré, sans séquelle dans 2 cas, avec séquelles neurologiques dans le troisième cas).

En comparant en termes de gravité l'étude de référence (45% de cas graves) et les études 2007 et 2008 cumulées, il n'existe pas de différence significative, que la comparaison soit effectuée pour l'ensemble des cas (comprimés à 150 et 300 mg ; gravité : 39% ; $p=0,49$) ou limitée pour la période 2007-2008 aux intoxications par comprimés à 150 mg (gravité : 30%, $p=0,09$). De même, en comparant la fréquence des décès de l'étude de référence (10,8%), et de l'étude prospective 2007-2008 tout comprimé (5,9%, $p=0,44$) ou limitée aux comprimés à 150 mg (3%, $p=1$), la différence n'est pas significative.

Ainsi, *l'hypothèse de diminution de la gravité des intoxications, attendue depuis le retrait de la forme comprimé 300 mg, ne peut pas être à ce jour retenue (à un manque de puissance près).*

La gravité résiduelle a pu être estimée en analysant les cas d'intoxication par comprimés à 150 mg : environ un tiers sont graves, et ce de façon constante dans l'étude de référence et dans les études réalisées en 2007 et 2008. Cette gravité résiduelle n'apparaît pas acceptable.

Par ailleurs, en dehors des cas recueillis selon les méthodes passive (RTU) et active mais stables dans le temps (toxicovigilance) et analysés dans ce travail, un décès survenu en 2008, non rapporté à un CAP ou un CRPV, a fait l'objet d'un abstract dans un congrès récent (4) ; deux autres cas de décès recueillis de façon active en partenariat avec les services de réanimation et les laboratoires d'analyses toxicologiques ont été recensés au centre antipoison de Bordeaux.

- Le nombre d'erreurs thérapeutiques, bien supérieur en 2007 (26 cas) à celui observé dans l'étude de référence (7 cas moyens annuels) se réduit en 2008 avec 10 cas rapportés. Dans l'étude de référence, environ 5 cas par an d'intoxication accidentelle étaient mal étiquetés en termes de circonstances de survenue. Le meilleur recueil des cas propres à une étude prospective pourrait là aussi expliquer cette différence. Les erreurs thérapeutiques étaient sans gravité dans la totalité des cas. Les circonstances précises de survenue étaient proches de celles que l'on observe usuellement dans les centres antipoison avec les autres médicaments.

Il est cependant à noter qu'en 2008, 3 erreurs thérapeutiques sur 10 survenaient dans un contexte de non respect des prescriptions.

En revanche, le constat de 2007 selon lequel plus de la moitié des cas d'erreur thérapeutique impliquaient des comprimés dosés à 300 mg (forme pourtant retirée du marché) ne se confirme pas en 2008 : des comprimés à 150 mg sont impliqués dans 8 cas, et dans les 2 derniers cas le dosage n'était pas connu.

Le nombre d'erreurs thérapeutiques plus important en 2007 et la fréquente implication des comprimés à 300 mg, cette année là, ont diminué en 2008. A l'inverse, l'augmentation en 2008 de la proportion d'IMV avec la forme 300 mg, est évocatrice d'un stockage du médicament dans les pharmacies familiales, peut-être dans le cadre d'arrêt d'utilisation dans les indications n'ayant plus l'AMM.

5. Conclusion

De ces 2 années d'étude prospective dont l'objectif était de surveiller le nombre et la gravité des cas d'intoxication par buflomédil, on retient une faible diminution du nombre absolu des IMV par buflomédil et de leur gravité (diminution non significative). Comme durant cette période le nombre de boîtes vendues et le nombre de prescriptions ont aussi diminué, l'incidence des cas d'intoxication n'apparaît pas différente.

Par ailleurs, plus de 2 ans après le retrait, il persiste des intoxications avec la forme comprimé dosé à 300 mg. Lorsque le retrait du marché d'un médicament est motivé par un risque élevé d'induire des intoxications graves, ce retrait devrait être assorti de mesures visant à limiter le stockage dans les

pharmacies familiales comme l'incitation par exemple à rapporter les boîtes non utilisées à la pharmacie d'officine.

Ce suivi objective la persistance d'une gravité résiduelle qui paraît inacceptable compte tenu de la présence de cas graves (dont 1 décès) directement imputables à l'ingestion de buflomédil sous forme de comprimés à 150 mg.

6. Références

1. Payen C, Pulce C, Vial T. Buflomédil. Effets indésirables graves et surdosages volontaires ou accidentels. Enquête officielle auprès des centres de pharmacovigilance et des centres antipoison, Comité technique de pharmacovigilance, 10 mai 2005.
2. Pulce C, Payen C, Vial T, Descotes J. Enquête de toxicovigilance sur les intoxications aiguës par le buflomédil. 44^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Angers, 23-24 novembre 2006.
3. Badeyan G, Parayre C. Suicides et tentatives de suicide en France : une tentative de cadrage statistique. Drees, Etudes et résultats; 2001; 109; 1-8.
4. Billard M, Barguil Y, Gaulier J-M, Choblet E. A propos d'un cas d'intoxication mortelles par le buflomédil (Fonzylane®). XVIIe congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique, La Rochelle, 10-12 juin 2009.

7. Annexes

7-1. résumé des cas d'accidents domestiques

Num. cas	Dosage	Indication	Quantité mg	Signes de gravité	Association	Evolution
Lille 2 ans F	150	Inconnue	300	Non	Pas d'association connue	Guérison
Lille 84 ans M	150	Inconnue	2250	Non	Tanakan [®] gouttes 1/2 flacon	Guérison
Marseille 2 ans M	150	Grand père Inconnue	Inconnue	Aucun à H3, surveillance hospitalière de 8 heures	A joué avec AMLODIPINE, ZOPICLONE, RISPERIDONE, CYAMEMAZINE	Inconnue
Bordeaux 3 ans F	150	Famille	75	Non	Pas d'association connue	Inconnue
Bordeaux 5 ans M	150	Inconnue	150	Non	Pas d'association connue	Inconnue
Paris 2 ans M	150	Famille	300	Non	Pas d'association connue	Inconnue
Toulouse 14 mois F	Inconnu	Famille	150-300	Non	Pas d'association connue	Inconnue
Angers 3 ans M	150	Ami des parents Artérite et claudication sévère	150	Non, tachycardie isolée à 120 à l'admission	Pas d'association connue	Inconnue
Nancy 4 ans F	Inconnu	Inconnue	150-300	Non	PROPOFAN [®] , RANPLEX [®]	Inconnue

7-2. résumé des cas d'erreurs thérapeutiques

Num. cas	Dosage	Indication	Quantité mg	Signes de gravité	Circonstances Association	Evolution
Lille 83 ans F	150	Intoxiqué	300	Non	Insuffisant rénal Pas d'association connue	Guérison
Lille 58 ans M	150	Intoxiqué	600	Non	syndrome de korsakoff, a pris son traitement du week end en 1 fois Monotilidien [®] LP 200 (2cp), Plavix [®] (2)	Guérison
Lille 51 ans M	150	Inconnue	150	Non	Erreur de délivrance dans un foyer	Guérison
Lille 57 ans F	150	Intoxiqué	300	Non	Vastarel [®] (2), Fenofibrate (2) Lyrica [®] (2), Inexium [®] (2)	Guérison
Lyon 40 ans F	150	Intoxiqué Troubles trophiques	600	Non	Patiente épileptique, qui a pris deux fois son traitement du soir, aucun signe Gardenal (2), Liorsesal [®] (2), Praxilene [®] (2)	Guérison
Strasbourg 74 ans M	150 probable	Intoxiqué	300	Non	2 comprimés au lieu d'un, dosage inconnu, mais prescrit le jour même donc	Guérison

					probablement 150 mg, chez un épileptique, qui a présenté des vertiges	
Marseille 96 ans F	150	Inconnu	2400 en 4 jours	Non	4 comprimés/j (2-0-2) pendant 4 jours	Inconnue
Marseille 86 ans F	150	Autre	150	Non	Erreur ponctuelle Brexin® (1), Fortzaar® (1)	Inconnue
Marseille 78 ans F	Inconnu	Intoxiqué	150-300	Non	Patiente épileptique, qui a pris deux fois son traitement du matin Plavix®, Triatec®, Cardensiel®	Inconnue
Paris 14 ans F	150	Intoxiqué Syndrome de Reynaud	600	Non	Traitée pour suspicion de raynaud par 2 cp à 150 matin et soir. A pris par erreur 2 comprimés à midi soit 600 mg en 4 heures, a présenté vertiges (30 mn) et céphalées (H2)	Guérison

7-3. résumé des cas d'intoxications volontaires non graves

Num. cas	Dosage	Indication	Quantité mg	Signes de gravité	Circonstances Association	Evolution
Lille 13 ans F	150	Inconnu	1500	Non	Oropyvalone®, éosine aqueuse, phlébotomie	Guérison
Lille 14 ans F	150	Intoxiqué	900	Non	Pas d'association connue	Guérison
Lille 52 ans M	150	Intoxiqué	2400	Non	Vasten® 20 (14), Micardis® 80 (25), Amlor® 5 (10), alcool	Guérison
Lille 16 ans M	150	Famille	1500	Non	Dépressif Tilcotil®, Loperamide et benzodiazépine	Guérison
Lyon 24 ans M	Inconnu	Famille	Inconnu Taux de bupflomédil à H4 = 1,1 mg/L (thérapeutique)	Non	Efferalgan®, Tramadol®, Ethanol	Guérison
Marseille 60 ans M	300	Intoxiqué	1500	Non	Josir® (16), Plavix® (5), Monitildiem® (4), Citalopram® (20)	Guérison
Marseille 17 ans F	150	Inconnu	3000	Non	Ketoprofène, miorel® (12)	Guérison
Paris 29 ans F	150	Famille	1950	Non	Pas d'association connue	Guérison
Paris 69 ans F	150	Inconnu	900	Non	Pas d'association connue	Guérison
Paris 15 ans F	Inconnu	Inconnu	Inconnue	Non	Pas d'association connue	Guérison
Toulouse 19 ans M	300	Famille	3000	Non	Pas d'association connue	Inconnue
Angers Rennes 15 ans F	150	Famille	3000	Non	Pas d'association connue	Guérison
Angers Rennes 49 ans M	300	Inconnu	3000	Non	Dépressif Paracétamol 12 g et Dextropropoxyphène 900 mg	Guérison