

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

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

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

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 1 an de commercialisation

Rapport fait à la demande de l’Afssaps

Novembre 2008

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 : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), 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, réalisée par Gaëtan Guyodo, a permis de vérifier l'exhaustivité des données

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : GT médicament, Philippe Saviuc (CTV Grenoble), Irène Bidault (Afssaps), Robert Garnier CAP TV Paris), Amandine Cochet (InVS)
- validé par le GT médicament le 15 septembre 2008
- validé par la cellule opérationnelle le :

Diffusion

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

Résumé	4
Introduction	5
Matériel et méthodes.....	5
Résultat	6
1. Données générales.....	6
2. Intoxications volontaires.....	7
2-1. Age et sexe des patients (comparés à l'enquête 1998-2004).....	7
2-2. Formes pharmaceutiques concernées.....	7
2-3. Gravité globale des cas	9
2-4. Signes cliniques de gravité spécifique	9
2-5. Quantité ingérée comparée à la gravité.....	10
2-6. Evolution	11
2-7. Comparaison avec les chiffres de vente.....	11
3. Intoxications accidentelles	11
3-1. Accident domestique.....	11
3-2. Les erreurs thérapeutiques	11
3-3. Les accidents indéterminés	13
4. Discussion	14
5. Conclusion.....	14
6. Références	15

Résumé

Pour diminuer les risques d'intoxication aiguë par buflomédil, constatés après plusieurs enquêtes, 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 de risque. Durant l'année 2007, une étude prospective des cas d'intoxication par buflomédil a été réalisée à partir de l'activité des centres antipoison et de toxicovigilance français, et les résultats comparés à ceux de l'évaluation rétrospective concernant la période 1998-2004 (étude de référence). Le nombre de cas répertorié est de 54, voisin des 49 cas annuels moyens de l'étude de référence. Cette constatation doit être modulée par le fait qu'il s'agit pour 2007 d'une étude prospective pour laquelle le nombre de centres antipoison participants est plus élevé et pour laquelle on peut espérer un recueil plus exhaustif.

La répartition en fonction des circonstances d'intoxication n'est pas superposable. Le nombre de tentatives de suicide (TS) est moindre (24 en 2007 versus 32 dans l'étude de référence) et le nombre d'erreurs thérapeutiques (ET) est supérieur (26 versus 7).

Le nombre moindre de TS est à interpréter avec prudence, la répartition annuelle des TS dans l'étude de référence étant hétérogène (23 à 41 cas par an). Les TS sont survenues majoritairement avec des comprimés dosés à 150 mg. Les doses ingérées sont moindres que celles retrouvées dans l'étude de référence ($p=0,03$). Le nombre de cas graves est moindre, 25% versus 45% et les cas graves moins sévères, avec absence d'état de mal convulsif, d'arrêt cardiorespiratoire et de décès. Ces chiffres n'atteignant cependant pas la significativité, ils sont à interpréter avec prudence (défaut de puissance, hétérogénéité des données de l'étude de référence).

Le nombre d'ET est bien supérieur à celui de l'étude précédente, mais dans cette dernière, un nombre non négligeable (5/an) de cas d'intoxication enregistrée comme accidentelle était non étiquetée en terme de circonstances de survenues. Là encore, le meilleur recueil des cas dans l'étude prospective de 2007 a pu jouer un rôle, ces cas peu graves pouvant avoir été mal répertoriés dans l'enquête de référence, la préoccupation étant alors très clairement tournée vers les intoxications graves dans le cadre de TS. Les erreurs thérapeutiques étaient sans gravité dans la totalité des cas. Les circonstances précises de survenue étaient superposables à ce que l'on observe usuellement dans les centres. Il est surprenant de constater dans cette série d'ET que plus de la moitié des cas impliquaient des comprimés dosés à 300 mg, notamment au cours du deuxième semestre 2007.

La proposition de poursuivre l'étude prospective est faite pour permettre 1) d'atteindre la significativité statistique des réductions observées, 2) de conclure à l'efficacité 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.

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. 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 [1,2]), avait été conduite afin d'évaluer l'impact de ces mesures et des mesures supplémentaires, résumées dans une lettre aux professionnels de santé, avaient été prises 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 décisions.

La présente enquête vise donc à assurer la partie Toxicovigilance de ce PGR en impliquant le réseau des CAPTV. Son objectif principal est d'évaluer l'impact de ces mesures.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective de suivi des cas d'intoxication volontaire ou accidentelle par une spécialité à base de buflomédil, conduite entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2007. La définition de cas répondait à une exposition aiguë au buflomédil seul ou associé à d'autres agents, à l'exclusion des effets indésirables et des mésusages entrant dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV de Lyon.

Un protocole d'étude et une feuille de recueil ont été validés au préalable. 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 et des laboratoires pharmaceutiques commercialisant le buflomédil. Une recherche de doublon a été réalisée à partir des initiales du patient, de la date d'appel, l'âge et le sexe.

Les indicateurs mesurés 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 troubles cardiaques (troubles du rythme, arrêt cardiaque...) à l'exclusion d'une tachycardie isolée, de convulsions ou d'un état de mal convulsif. Ces indicateurs ont été comparés avec ceux de l'étude de référence 1998-2004. Les comparaisons de variables qualitatives et quantitatives ont été effectuées respectivement avec un test du Chi2 (test exact de Fisher le cas échéant) et de Mann et Whitney.

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. 62 cas enregistrés entre le 1^{er} janvier 2007 et 31 décembre 2007 ont été répertoriés. Un cas a été recueilli par l'un des Centre régionaux de pharmacovigilance. Au total 63 cas ont été recensés (Tableau 1). Une hétérogénéité géographique est à noter. Une sur-représentation des cas recensés au CAPTV de Lille peut être relevée. Ce seul centre rassemble 33% des cas d'exposition. Le département de survenue de l'intoxication n'ayant pas été recueilli, il est difficile de vérifier s'il s'agit 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.

Provenance	Nombre
CAP Angers ¹	6
CAP Bordeaux	2
CAP Grenoble	0
CAP Lille ²	19
CAP Lyon	7
CAP Marseille	9
CAP Nancy	9
CAP Paris	3
CAP Rennes ³	1
CAP Strasbourg	1
CAP Toulouse	2
CRPV de Marseille ⁴	3
CRPV de Nancy ⁵	1
Industrie	0
Total	63

¹ dont 1 doublon avec Rennes ; 2 cas concernant des effets indésirables qui ont été confiés au CRPV ; 1 cas survenu en 2006 mais enregistré en 2007 a été exclu

² dont 1 doublon (intra centre)

³ dont 1 doublon avec Angers

⁴ dont 2 doublons avec CAP Marseille

⁵ doublon avec CAP de Nancy

Deux 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. Un dossier n'appartenant pas à la période d'enquête et 5 doublons (1 intra CAP, 1 inter CAP et 3 CAP-CRPV) ont par ailleurs été exclus. Finalement 55 observations répondant à la définition de cas ont été incluses. Ces observations se répartissent en intoxication accidentelle (31) – qu'il s'agisse d'un accident domestique (5) ou d'une erreur thérapeutique (26) –, et en intoxication volontaire (24), réparties selon les circonstances et le mois de l'intoxication respectivement Tableau 2 et 3.

Tableau 2. Répartition des cas selon les circonstances.

Exposition	Circonstances	Nombre
Accidentelle	domestique	5
	erreur thérapeutique	26
total		31
Volontaire	toxicomanie	0
	tentative de suicide	24
total		24
Total		55

Tableau 3. Répartition mensuelle des cas.

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

2. Intoxications volontaires

2-1. Age et sexe des patients (comparés à l'enquête 1998-2004)

Il s'agit d'une population à prédominance féminine (54,2% versus 57%) avec un âge médian de 41,5 ans (versus 35 ans) (Tableau 4). Un quart de la population a moins de 17 ans (versus 19 ans) et 75% ont moins de 55 ans (versus 50 ans).

Tableau 4. Répartition par âge et sexe des intoxications volontaires (2007).

Classe d'âge	Féminin	Masculin	Cas (n)
10-14	1	0	1
15-19	7	1	8
20-29	0	2	2
30-39	0	0	0
40-49	2	2	4
50-59	2	2	4
60-69	1	3	4
70-79	0	0	0
80-89	0	1	1
Total	13 (54,2%)	11 (45,8%)	24

} 45,8%

Les cas d'intoxication volontaire chez la femme concernent les tranches d'âge de moins de 30 ans dans 8 cas sur 13 alors que seulement 3 hommes sur 11 ont moins de 30 ans. Ces résultats sont conformes aux données épidémiologiques connues pour les tentatives de suicide [3].

2-2. Formes pharmaceutiques concernées

Toutes les observations concernent les formes orales du buflomédil ; le Fonzylane[®] est le plus souvent en cause (Tableau 5). La forme à 300 mg n'est présente que dans un cas soit 4% (versus 77% des cas où le dosage était précisé pour la période 1998-2004). Dans un autre cas le patient a associé des comprimés à 150 et 300 mg (Tableau 6).

Tableau 5. Répartition par spécialités des agents impliqués (enquête 2007).

Produit	Cas (n)	%
Buflomédil (non spécifié)	3	12,5
Buflomédil Biogaran	2	8,3
Buflomédil EG	3	12,5
Buflomédil GNR	1	4,2
Buflomédil Irex	2	8,3
Buflomédil Téva	1	4,2
Fonzylane	11	45,8
Inconnue	1	4,2
Total	24	100,0

Tableau 6. Répartition par forme galénique des spécialités impliquées (enquête 2007 et enquête 1998-2004).

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

Le nombre de comprimés ingérés (quel que soit le dosage) est connu dans 21 cas. Il n'excède pas 20 dans plus de 81% des cas (versus 82 % pour la période antérieure) et se situe majoritairement entre 10 et 20 (62%). Il n'y a aucune prise de plus de 40 comprimés (Tableau 7).

Tableau 7. Répartition des intoxications selon le nombre de comprimés ingérés (enquête 2007 et enquête 1998-2004).

Nombre de comprimés	enquête 2007		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%
1 à 9	4	19,0	28	19,7
10 à 20	13	61,9	89	62,7
30 à 40	4	19,0	18	12,7
50 à 120	0	0	7	4,9
Total	21	100,0	142	100,0

La dose supposée ingérée (DSI) est connue dans 19 cas et inconnue dans 5 cas (Tableau 8). Dans l'enquête 2007, elle est en moyenne de 2542 mg versus 4380 mg pour la période antérieure (les médianes sont de 3000 mg dans les 2 séries) ; la DSI dépasse 3 g dans 15,8% des cas (versus 36,6% en 1998-2004 ; p = 0,08). Dans aucun cas la DSI ne dépasse 6 g (0% versus 14,3% en 1998-2004 ; p = 0,08).

Tableau 8. Répartition des intoxications par quantités ingérées (enquête 2007 et enquête 1998-2004).

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

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 2 enquêtes).

Tableau 9. Répartition des intoxications par gravité

Signes de gravité	enquête 2007		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%
Inconnu	0	0	2	1
Non	18	75	121	54
Oui	6	25	100	45
Total	24	100	223	100

Le nombre de cas graves est de 6 (soit 25%, (IC 95% [9,8-46,7]) versus 100 dans l'étude de référence (soit 45%; IC 95% [36,8-55,0]). La gravité semble moindre dans cette étude prospective, mais la différence n'est pas significative ($p=0,08$; chevauchement des intervalles de confiance). De plus, les données de l'étude de référence traduisent une fluctuation importante du nombre annuel de cas d'intoxication volontaire grave, ce qui doit rendre prudente l'interprétation (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

* Deux cas graves datant du début de l'année 2005 avaient été intégrés à cette enquête rétrospective.

2-4. Signes cliniques de gravité spécifique

Le nombre de cas graves étant faible (6 cas), les observations sont résumées dans le Tableau 11.

Tableau 11. Résumés des 6 cas d'intoxication volontaire graves (enquête 2007).

Num. cas	Dosage	Indication	Quantité mg	Clinique	Association	Evolution
AN240632	150	Inconnue	1950	Crise convulsive généralisée à domicile. A l'admission : tachycardie 103 bpm, tremblements (myoclonies probables) ; (concentration sérique : 11 mg/L H3)	Aucune a priori	Guérison
ST1930	150	Inconnue	3000	Convulsions ; (concentration sérique : 21 mg/L)	Aucune a priori	Guérison
LY202349	150	Raynaud Patient lui-même	4350	Convulsions supposées à domicile, perte d'urines, myoclonies à l'hôpital, tachycardie à 120 bpm, bloc incomplet D et discret allongement de QT	alcool éthylique alcoolémie = 1,8g/L	Guérison
LY318022	150	Inconnue Patient lui-même	4500	Prise en charge H12, agitation, tachycardie 150 bpm, bloc antérieur G, coma (GCS=8), pneumopathie d'inhalation, SDRA, CPK=57 UI/L, réanimation 10 jours ; (concentration sérique : 19,8 mg/L > H12)	10 Seropram°	Guérison
MA320589	150-300	Vasculopathie Patient lui-même	6000	Prise en charge H16, rhabdomyolyse après convulsions, acidose (pH=7,1), hypothermie=35°5 C ; réa. 6 jours	Plavix° et Metformine°	Guérison
LL706330	Inconnu	Inconnue Patient lui-même	6000 à 12000	Choc, TA< 50 mmHg, bradycardie sinusale, hypotonie, coma (GCS=3), FC=40 bpm	Plavix° et Doliprane°	Guérison

Pour mémoire, les signes et l'évolution de l'enquête 1998-2004 sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Résumés des cas d'intoxication volontaire graves (enquête 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	9
					Séquelles	2
Troubles cardiaques isolés	17	12		Arrêt cardiaque	Guérison	2
					Décès	10
		1		Troubles du rythme + arrêt cardiaques	Décès	1
		3		Troubles du rythme cardiaque	Inconnue	2
					Guérison	1
		1		Tachycardie sinusale + QT allongé	Guérison	1
Troubles neuro cardio associés	45	3		Arrêt cardiaque + convulsions	Guérison	1
					Décès	2
		2		Arrêt cardiaque + état de mal convulsif	Inconnue	1
					Guérison	1
		3		Arrêt cardiaque + troubles du rythme cardiaque + convulsions	Décès	3
		4		Arrêt cardiaque + troubles du rythme cardiaque+ état de mal convulsif	Guérison	1
					Décès	3
		3		Troubles du rythme + convulsions	Guérison	3
		8		Troubles du rythme cardiaque + état de mal convulsif	Guérison	7
					Complications	1
5		Elargissement de QRS + convulsions	Guérison	4		
			Décès	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

Lorsque la dose supposée ingérée (DSI) de buflomédil et la gravité sont connues (20 cas), on constate que 30% des cas sont graves (versus 50% pendant la période précédente). La mise en parallèle de la gravité avec la DSI montre une gravité qui augmente parallèlement à la dose (Tableau 13). En particulier, on note 2 intoxications graves sur 16 (12,5%) quand la DSI est inférieure ou égale à 3 g de buflomédil, et 4/4 (100%) quand la DSI dépasse 3 g ($p=0,003$).

Tableau 13. Gravité de l'intoxication volontaire selon la dose supposée ingérée (enquête 2007).

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

Lorsque la DSI est inconnue du fait de la méconnaissance du dosage de la spécialité incriminée, mais que le nombre de comprimés est connu, on peut estimer la DSI par une fourchette. La comparaison de ces fourchettes avec la gravité conduit aux mêmes conclusions.

Des dosages toxicologiques ont été pratiqués dans 3 cas. Les concentrations sériques étaient de 11, 19,8 et 21 mg/L. Dans ces trois cas, un ou plusieurs critères de gravité étaient présents. Les quantités alléguées étaient de 1950, 4500 et 3000 mg respectivement. Le délai de prélèvement est court dans le premier cas (environ 3 heures), non connue dans le deuxième et long dans le troisième (> à 12 heures).

2-6. Evolution

Dans l'enquête 2007, l'évolution est favorable dans la totalité des cas (Tableau 14). On ne note pas de décès (IC 95% [0-14,3]) versus 24 décès dans l'enquête 1998-2004 (soit 10,7%; IC 95% [7,6-17,6] ; différence non significative ; $p=0,11$) ; il n'y a pas non plus de complications / séquelles (versus 3 en 1998-2004).

Tableau 14. Evolution des cas d'intoxication volontaire (enquête 2007).

Signes de gravité	enquête 2007		enquête 1998-2004	
	n	%	n	%
Guérison	23	96	176	79%
Complications/séquelles	0	0	3	1%
Décès	0	0	24	11%
Inconnue	1	4	20	9%
Total	24		223	100

2-7. Comparaison avec les chiffres de vente

La comparaison du nombre de cas avec les chiffres de vente du buflomédil (Fonzylane oral + Buflomédil générique) montre une incidence de 0,3 cas pour cent mille boîtes vendues. Cette même estimation réalisée pour l'enquête rétrospective 1998 à 2004 (Fonzylane oral + Loftyl + Buflomédil générique) montre une incidence de 0,2 pour cent mille boîtes vendues significativement différente ($p=0,014$).

La comparaison avec le nombre de prescriptions est de 0,021 cas par millier de prescriptions pour 2007 et de 0,023 cas par millier de prescriptions pour la période 1998-2004 ($p=0,08$).

3. Intoxications accidentelles

3-1. Accident domestique

L'exposition concerne un enfant dans 4 cas sur 5. La quantité ingérée est usuellement faible dans cette circonstance, entre 0 et 1 comprimé et demi dosé à 150 mg. Le dernier cas concerne un adulte dément, traité par 4 comprimés dosés à 150 mg/jour, qui a ingéré son pilulier de 5 jours soit 3000 mg. Le patient a vomi 15 minutes après l'ingestion. La surveillance hospitalière n'a pas mise en évidence de signe clinique d'intoxication.

Dans 4 cas, l'évolution s'est faite vers la guérison. Dans un cas, le comprimé qui avait disparu a été retrouvé.

3-2. Les erreurs thérapeutiques

Vingt six dossiers sont la conséquence d'une erreur thérapeutique (versus 51 soit 7 cas/an). Cette disparité peut être expliquée par un biais de notification propre à une enquête prospective (versus rétrospective). En effet dans l'enquête rétrospective la catégorisation des intoxications accidentelles n'était pas toujours précisée. La forme comprimé était impliquée dans 23 cas. Les quantités sont connues dans 24 cas. Dans la totalité des cas dont l'évolution est connue (17), celle-ci s'est faite vers la guérison. Les patients sont restés asymptomatiques ou ont présenté des signes mineurs d'intoxication.

Le nombre de cas est faible, ils sont résumés ci-dessous (Tableau 15).

Tableau 15. Résumés des 26 observations d'erreur thérapeutique.

Num cas	Dosage	Indication	Quantité mg	Circonstances	Evolution
LY311867	400	Fonzylane perfusion	400	Perfusion passée en 45 minutes, tremblements généralisés, 1 vomissement, TA 21, T° 39°C, hémoculture positive	Guérison
AN243558	400	Fonzylane perfusion	1200	Septicémie sur infection d'un pied. Reçoit une poche sur 4 heures, toutes les 4 heures depuis 12 heures	Guérison
MA310590	perf	Fonzylane perfusion	1200	3 jours de traitement perfusé en 3 heures	Guérison
LL779796	150	Fonzylane EG	150		Guérison
LL735722	150	Fonzylane	150	A reçu 1 comprimé à 150 mg du voisin	Guérison
MA328975	150	Fonzylane	600/j, 2j	4 comprimés 150 au lieu de 2, depuis 2 jours	Guérison
MA311485	150	Fonzylane	900/j, 15j	6 comprimés à 150 mg au lieu des 3 prescrits, depuis 15 jours	Guérison
BX301171	300	Fonzylane	300	A pris 1 Fonzylane 300 mg retiré du marché !	Inc.
NC100131212	300	Fonzylane	300		
TO320082	300	Fonzylane	300	Erreur avec Spasfon	Guérison
PA424439	Inc.	Fonzylane	Inc.	A pris 1 comprimé à ? de sa femme	Inc.
BX302541	Inc.	Fonzylane	Inc.	A pris 2 comprimés à ? au lieu d'1	Inc.
MA317266	150	Buflomédil Merck	300	2 comprimés à 150 mg au lieu d'1	Guérison
NC100122124	300	Buflomédil Merck	300		
NC100126543	300	Buflomédil Merck	300		
LL753146	150	Buflomédil EG	150	1 comprimé à 150 mg de la famille donné à l'enfant,	Guérison
LL761117	300	Buflomédil Biogaran	300	A pris le comprimé à 300 mg du mari	Guérison
LL686522	300	Buflomédil Biogaran	450	A pris 1,5 comprimé à 300 mg du frère	Guérison
LL694665	300	Buflomédil Biogaran	600	2 comprimés à 300 mg soit 600 mg	Guérison
LL711350	300	Buflomédil Biogaran	600	2 comprimés à 300 mg au lieu d'1	
NC100140598	150	Buflomédil Biogaran	150	A pris le comprimé à 150 mg du mari, préparé à l'avance	
NC100135881	150	Buflomédil Biogaran	150	Erreur de délivrance pharmacie, à la place de phloroglucinol Biogaran	
MA307496	300	Buflomédil	300	1 comprimé à 300 mg de son ancien traitement arrêté en novembre 2006	Guérison
LL687415	300	Buflomédil	900	A pris 3 comprimés à 300 mg de son propre traitement	Guérison
MA20070682	150	Buflomédil Biogaran	150	Erreur de délivrance pharmacie, à la place de phloroglucinol Biogaran	Guérison
TO327654	Inc.	Buflomédil	Inc.	Dosage non précisé	Guérison

D'une manière inattendue, les formes pharmaceutiques en cause sont principalement les comprimés à 300 mg (Tableau 16). Les erreurs thérapeutiques regroupent : perfusion passée trop rapidement par inadvertance ; perfusions de plusieurs jours passées le même jour ; ingestion, par inadvertance, des comprimés d'un autre patient, prise de 2 comprimés au lieu d'un ; prise du buflomédil 300 mg, retiré du marché et qui n'avait pas été supprimé de la pharmacie familiale ; erreur avec un autre médicament. Il est à noter deux erreurs de délivrance d'une pharmacie, Buflomédil Biogaran* à la place de Phloroglucinol Biogaran*, les boîtes se ressemblant. Ces erreurs ne sont pas différentes de celles motivant habituellement un recours à un centre antipoison.

Tableau 16. Répartition par forme galénique des spécialités impliquées (enquête 2007).

	n	%
Comprimés à 300 mg	11	42,3
Comprimés à 150 mg	9	34,6
Comprimés dosage inconnu	3	11,5
Poches pour perfusion	3	11,5
Total	26	100,0

La répartition mensuelle des erreurs thérapeutiques est réalisée selon le dosage du comprimé (Tableau 17).

Tableau 17. Répartition des erreurs thérapeutiques selon le mois de l'année 2007.

Mois	Comp. 150	Comp. 300
Janvier	0	3
Février	0	2
Mars	1	0
Avril	1	2
Mai	0	1
Juin	0	0
Juillet	2	1
Août	0	0
Septembre	1	0
Octobre	0	2
Novembre	2	0
Décembre	2	0

L'hypothèse de la poursuite d'un traitement en cours renouvelé à la fin de l'année 2006 ou de la présence de quelques boîtes d'avance peut expliquer la présence de comprimés à 300 mg dans les cas recensés durant les premiers mois de 2007. A moins d'envisager un stockage considérable, il est difficile d'expliquer le cas de juillet et les 2 cas du mois d'octobre.

3-3. Les accidents indéterminés

Dans l'étude 2007, les circonstances sont connues dans la totalité des 55 cas (versus 37/341 intoxications accidentelles indéterminées, dans l'étude 1998-2004). L'enquête est prospective ce qui explique sans doute une meilleure précision dans le recueil des données. Ces accidents indéterminés de l'enquête rétrospective étaient peut être des erreurs thérapeutiques.

4. Discussion

Mise en place après la prise de mesures de réduction de risque, cette étude prospective a permis de colliger en 2007 les cas d'intoxication par buflomédil. Elle a montré un nombre de cas proche du nombre moyen annuel constaté entre 1998 et 2004 durant une enquête rétrospective prise comme référence (respectivement 55 et 49 cas).

La répartition en fonction du type d'intoxication n'est pas superposable à celle de l'enquête de référence. Le nombre de tentatives de suicide est moindre (24 versus 32). Cependant dans l'étude de référence les tentatives de suicide par buflomédil avaient une répartition annuelle hétérogène (23 à 41 cas par an) et cette diminution pourrait être en partie être due aux fluctuations annuelles.

Les tentatives de suicide sont survenues quasi exclusivement avec des comprimés dosés à 150 mg (23 cas sur 24). Les doses ingérées sont en moyenne moindres que celles retrouvées dans l'étude de référence. Le nombre de cas graves est moindre, 25% versus 45%. Ces résultats sont à la limite de la significativité et un manque de puissance lié à de petits effectifs est vraisemblable. Les cas graves ont une sévérité moindre. Il n'y a eu ni état de mal convulsif ni arrêt cardiaque ni décès durant cette enquête.

Cependant, la comparaison du nombre de cas d'intoxication par buflomédil aux nombres de boîtes vendues ou de prescriptions ne semble pas permettre, aux biais d'interprétation près, de soutenir cette hypothèse de réduction : les chiffres de vente de buflomédil diminuent plus que le nombre d'intoxiqués. Parmi ces biais, il y a la comparaison réalisée entre les résultats d'une étude rétrospective et ceux d'une étude prospective pour laquelle le nombre de centre antipoison participants est plus élevé et pour laquelle le recueil était probablement plus exhaustif.

Le nombre d'erreurs thérapeutiques est bien supérieur à celui observé dans l'enquête rétrospective de référence (26 cas versus 7). Mais dans l'enquête de référence, un nombre non négligeable de cas accidentels (5 /an environ) était mal étiqueté en terme de circonstance de survenue. Le meilleur recueil des cas d'une étude prospective peut donc là aussi expliquer cette différence. Ces erreurs thérapeutiques étaient sans gravité dans la totalité des cas. Les circonstances précises de survenue étaient superposables à celles que l'on observe dans les centres antipoison avec tous les médicaments.

En revanche, il est surprenant dans cette série d'erreurs thérapeutiques de constater que dans plus de la moitié des cas sont impliqués des comprimés dosés à 300 mg que l'on n'aurait pas dû retrouver, notamment au cours du deuxième semestre 2008.

5. Conclusion

Cette étude a montré globalement une diminution du nombre absolu des intoxications volontaires par buflomédil, mais probablement pas de l'incidence relative (après ajustement sur les chiffres de vente). Les doses ingérées de buflomédil, le nombre de cas graves, la sévérité des intoxications graves et le nombre de décès semblent tous en diminution, mais la plupart des variations n'atteignent pas la significativité statistique. Le nombre d'erreurs thérapeutiques plus important pourrait être un artefact, directement lié au caractère prospectif de l'étude. La fréquente implication des comprimés à 300 mg dans ces erreurs semble témoigner d'un important stockage du médicament.

La proposition de poursuivre l'étude une seconde année peut être justifiée pour permettre d'atteindre la significativité statistique des réductions observées et de conclure en l'efficacité des mesures de réduction du risque prises, enfin pour vérifier une fois écoulé les stocks de la forme 300 mg l'absence d'une gravité résiduelle inacceptable.

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.