

Prise en compte des cas d'intoxication aiguë notifiés aux centres antipoison et de toxicovigilance dans l'évaluation du bénéfice/risque du buflomédil

Taking into account acute poisonings reported to poison control centres in the risk-benefit evaluation of buflomedil

C. Pulce · P. Saviuc

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le buflomédil a été commercialisé pour ses propriétés vasodilatatrices en 1976. Dès 1981, des cas isolés d'intoxication volontaire grave, voire mortelle ont été publiés. Très tôt, les centres antipoison (CAP) ont signalé ces cas graves. La structuration progressive de la toxicovigilance, ancrée alors essentiellement sur les données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), a permis de proposer une succession de rapports (1997, 2005, 2008) justifiant d'alerter les autorités de santé. Les données collectées ont été déterminantes pour la prise de décisions de minimisation du risque. Celles issues des deux dernières études ont également contribué à l'évaluation des mesures préventives mises en œuvre. Les étapes de la structuration progressive du réseau de toxicovigilance ont été mises en parallèle avec les différentes étapes de l'évaluation propre au buflomédil. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Toxicovigilance · Buflomédil · Intoxication aiguë · Évaluation bénéfice/risque

Abstract Buflomedil was marketed in 1976 in France as an arterial vasodilator. However, since 1981, severe and fatal poisonings were reported, earlier pointed out by the French poison control centres. Supported by the French toxicovigilance network and the poison control centre's database, several studies performed in 1997, 2005, and 2008 alerted the national health authorities to undertake rapid decisions aiming at risk minimization. In addition, among these

studies, the last two helped to evaluate the preventive measures. This article draws a parallel between the organization of the toxicovigilance network and the various stages of the risk evaluation in relation to buflomedil marketing. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Toxicovigilance · Buflomedil · Poisoning · Risk-benefit evaluation

Introduction

Le buflomédil est un vasodilatateur musculotrope commercialisé en France depuis 1976. L'intoxication aiguë par ce médicament est peu fréquente. Sa gravité, restée longtemps méconnue [1], a pourtant été objectivée dès 1981 [2]. Plusieurs enquêtes conduites par les centres antipoison (CAP) français ont confirmé cette toxicité élevée en situation de surdosage [3–5]. On peut donc se demander pourquoi cette molécule est restée aussi longtemps sur le marché.

Les différentes étapes de l'acquisition des connaissances sur la toxicité aiguë du buflomédil, les mesures de gestion prises pour en minimiser le risque et de l'évaluation de ces mesures sont mises ci-après en parallèle avec la structuration progressive du réseau français de toxicovigilance.

De la pharmacodynamie à l'efficacité clinique

Le buflomédil est une butyrophénone qui possède une activité vasculaire liée à des effets α_1 et α_2 adrénolytiques, ainsi qu'une action relaxante sur le muscle lisse vasculaire qui permet une augmentation du débit artériel et veineux et la restauration d'une microcirculation fonctionnelle [6]. Les bénéfices attendus pour le patient traité sont moins évidents : peu d'études cliniques ont démontré un effet thérapeutique [7,8]. Pourtant, le libellé de l'autorisation de mise sur le

C. Pulce (✉)

Centre antipoison et de toxicovigilance de Lyon,
hospices civils de Lyon, 162, avenue Lacassagne,
F-69424 Lyon cedex 03, France
e-mail : corine.pulce@chu-lyon.fr

P. Saviuc

Centre de toxicovigilance, CHU Grenoble, BP 217,
F-38043 Grenoble cedex 09, France

marché (AMM) mentionne, en 1977, pour la forme orale, une indication pour le traitement symptomatique de « l'insuffisance circulatoire artérielle des membres et des troubles vasomoteurs des extrémités (syndrome de Raynaud) » (Vidal 1977).

Premières inquiétudes

À partir de 1981 et pendant les deux décennies suivantes, une quinzaine de publications ont rapporté une quarantaine de cas d'intoxication sévère, parfois mortelle, qui ont permis de définir un tableau clinique typique [2,9–21]. Après l'apparition rapide en 15 à 90 minutes de convulsions souvent récidivantes et pouvant conduire à un état de mal convulsif, le tableau peut être rapidement complété d'une tachycardie sinusale, d'une hypotension artérielle, de troubles de la conduction cardiaque, notamment intraventriculaire, de troubles du rythme ventriculaire graves et d'un choc cardiogénique, avant la possible survenue d'un coma, d'un arrêt cardiovasculaire ou du décès. Des complications graves sont observées pour des prises généralement supérieures à 50 mg/kg [12] (soit dix comprimés de 300 mg pour un adulte de 60 kg), mais des convulsions sont possibles dès 30 mg/kg [14] ; la dose létale minimale rapportée chez un adulte est de 3 g [10]. Durant cette même période, plusieurs textes avaient défini l'organisation et les missions de la toxicovigilance [22], mais en pratique, seule une commission nationale se réunissait occasionnellement.

Enquêtes de toxicovigilance

En 1997, suite à la notification du décès d'un enfant de 13 ans ayant ingéré volontairement une quantité inconnue de buflomédil, une double enquête rétrospective a été réalisée juxtaposant le rapport du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges [23] et celui du CAP de Lille [3]. Le rapport des CRPV (1985–1996) incluait les données de cinq CAP (soit 30 observations). Au total, 47 cas de surdosage (46 à la suite d'une tentative de suicide) et 13 cas de décès avaient été recensés [23]. Le rapport des CAP (1984–1996) comprenait les données de dix des 13 CAP d'alors. Parmi les 382 cas colligés, 61 cas étaient graves (convulsion et/ou complication cardiocirculatoire), dont 59 suite à une conduite suicidaire, et 14 patients étaient décédés [3].

Les résultats de ces deux enquêtes furent présentés devant la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV), puis la commission d'AMM, en octobre 1997. Elles ont justifié le passage du buflomédil en liste II des substances vénéneuses, l'envoi d'une lettre d'information aux urgentistes rappelant la gravité de l'intoxication aiguë, la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP), la diminu-

tion du conditionnement des formes orales afin de limiter les conséquences des intoxications volontaires (20 comprimés de 150 mg par boîte au lieu de 30 et dix comprimés de 300 mg au lieu de 20) et enfin, la réévaluation du rapport bénéfice/risque. La commission d'AMM dans son avis du 6 février 1998 concluait que le rapport bénéfice/risque de cette molécule restait favorable.

Quelques années plus tard, la commission de transparence en a jugé autrement, quand elle a émis, le 25 février 2004, un avis concluant à un service médical rendu insuffisant pour les formes orales du buflomédil dans le traitement des artériopathies des membres inférieurs et du syndrome de Raynaud.

À la fin des années 1990 est paru le décret de toxicovigilance [24], mais la commission nationale et le comité technique définis dans ce décret n'ont jamais été installés. La toxicovigilance était définie dans ce décret comme « ... la surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information ».

Pour mesurer l'impact des décisions prises et réévaluer les conséquences des surdosages volontaires par buflomédil, une nouvelle enquête rétrospective a été réalisée en 2005. Cette enquête conjointe pharmacovigilance–toxicovigilance a porté sur tous les cas sévères enregistrés entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 mars 2005 dans les CRPV, les laboratoires titulaires de l'AMM et les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) [4]. Ainsi, 223 cas d'intoxication aiguë volontaire ont été analysés (dont 209 provenant des CAPTV) et 100 cas sévères ont été identifiés. Dans cette série, 35 % des malades pour lesquels la dose supposée ingérée (DSI) ne dépassait pas 3 g ont eu une intoxication grave (présence de convulsions, d'un état de mal convulsif ou de troubles cardiaques comme des troubles du rythme, un arrêt cardiaque..., à l'exclusion d'une tachycardie isolée) ; 24 intoxiqués (10,8 %) sont décédés pour des DSI comprises entre 1,8 et 15 g. Cette deuxième étude montrait donc que des intoxications graves continuaient d'être observées malgré les mesures de réduction des risques prises en 1998 et que la prise d'un seul conditionnement pouvait toujours être responsable de complications graves ou de décès.

La même année, le laboratoire avait publié une étude d'efficacité demandée par la commission d'AMM. Incluant 2 078 patients atteints d'artériopathie de stade II, cette étude montrait l'amélioration d'un « critère composite »¹ chez les

¹ Combinaison d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus et accidents vasculaires cérébraux non fatals) et de détériorations symptomatiques devant être confirmées par des preuves hémodynamiques ou par l'imagerie (claudication invalidante, douleur ischémique de repos, ulcération ou gangrène, ischémie aiguë ou subaiguë imposant un traitement intraveineux, admission dans un centre spécialisé, revascularisation chirurgicale ou amputation)...

malades traités par le buflomédil. Les instances de régulation ont alors renouvelé en grande partie leurs propositions de 1998, en les complétant par une restriction de l'indication à la seule artériopathie des membres inférieurs, la suppression de la forme 300 mg, la mise en place d'un plan de minimisation du risque et la demande d'une étude d'impact des mesures prises.

C'est aussi en 2005 qu'une lettre de mission de la Direction générale de la santé (DGS) à l'Institut de veille sanitaire (InVS) a abouti à la mise en place d'une organisation transitoire de la toxicovigilance française, avec constitution d'un comité de coordination (CCTV incluant les CAPTV, les agences de sécurité sanitaire, la DGS et coordonné par l'InVS) et des groupes de travail spécialisés dont un groupe de travail « médicament ». C'est ce réseau de toxicovigilance nouvellement mis en place qui a été sollicité en 2007 pour évaluer les décisions prises en 2005. Cette fois, c'est un suivi prospectif des cas d'intoxication aiguë recensés dans les CAPTV qui a été mis en place durant les années 2007–2008 (avec intégration des cas de surdosage notifiés aux CRPV) [5]. Ce suivi a montré l'absence de diminution statistiquement significative du nombre annuel de cas de tentative de suicide, de la fréquence des cas sévères (39 vs 45 %, $p = 0,47$) et de celle des décès (6 vs 10 %, $p = 0,28$). Dans 30 % des cas sévères, c'est la forme 150 mg qui était en cause, démontrant la persistance d'un risque résiduel d'intoxications graves malgré la suppression de la forme 300 mg.

La présentation de ces derniers résultats devant les instances a participé à la décision prise le 17 février 2011 de suspension de l'AMM des spécialités contenant du buflomédil. Mais, la partie n'est pas définitivement terminée : le retrait définitif du buflomédil dépend d'une décision européenne, elle-même conditionnée par les résultats de la réévaluation bénéfice/risque européenne qui a été demandée par l'Afssaps.

Conclusion

Malgré une efficacité thérapeutique discutable et des risques d'intoxication grave et de décès signalés dès le début des années 1980, le buflomédil est resté sur le marché jusqu'en 2011, et plusieurs enquêtes, montrant toutes des effets graves des surdosages, ont été nécessaires pour arriver à la suspension de l'AMM.

Jusqu'à la fin des années 1990, les données des CAPTV n'ont été utilisées que ponctuellement par les pouvoirs publics et/ou les agences sanitaires pour l'évaluation des risques associés à l'exposition aux nuisances chimiques, en particulier pour ceux résultant des surdosages médicamenteux. La toxicité aiguë humaine des médicaments est aujourd'hui généralement prise en compte pour l'évaluation de leur rapport bénéfice/risque et les données des CAPTV sont alors

systématiquement utilisées. De même, ces données constituent la principale source d'information sur les expositions aux agents chimiques non médicamenteux et leurs effets². Les CAPTV sont à présent organisés en réseau coordonné par l'InVS. Ils se sont dotés d'un système d'information commun et d'une structuration qui rend possible l'agrégation de leurs données et la mutualisation de leurs moyens.

La loi HPST [25] et ses textes d'application, qui sont en cours de publication, prévoient un renforcement de ce réseau de toxicovigilance et en particulier la notification, par l'ensemble des professionnels de santé, des cas d'intoxication grave, inhabituelle ou inattendue dont ils ont connaissance³, pour une meilleure connaissance de la tolérance des substances chimiques et une détection plus précoce des agents ou des situations à risque, pour que la persistance sur le marché de médicaments avec un rapport bénéfice/risque défavorable (comme le buflomédil et quelques autres) soit de plus en plus improbable et brève.

Remerciements : À Robert Garnier (président du CCTV, CAPTV de Paris) pour ses conseils avisés.

L'étude d'évaluation des mesures de minimisation de risque à partir des données des CAP français a été réalisée dans le cadre du CCTV et de son groupe de travail « médicament » (co-animé par l'Afssaps).

Les données des CAPTV proviennent du système commun des CAP et de toxicovigilance d'Angers (P. Harry), de Bordeaux (P. Chanseau), de Lille (M. Mathieu), de Lyon (J. Descotes), de Marseille (B. Bruguerolles), de Nancy (J. Manel), de Paris (R. Garnier), de Rennes (C. Verger), de Toulouse (C. Cabot) et de Strasbourg (F. Flesch).

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Martinez-Sierra R, Lara B, Torres A (1992) Buflomedil intoxication: the little-known risk. *Clin Toxicol* 30:305–8
2. Medernach Ch, Garnier R, Efthymiou ML (1981) Intoxication aiguë par le buflomédil. *Nouv Presse Med* 10:3496
3. Enquête de toxicovigilance sur les intoxications aiguës graves par le buflomédil (Fonzyllane, Loftyl), 1984–1996 (1997). Centre antipoison de Lille
4. (2005) Buflomédil : effets indésirables graves et surdosages volontaires ou accidentels. Enquête officielle, centre de pharmacovigilance de Lyon, Centre antipoison de Lyon, Comité technique de pharmacovigilance

² Les rapports du CCTV sont accessibles sur le site des CAPTV : <http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>

³ Une notification par les industriels de tous les cas d'intoxication dont ils ont connaissance est également prévue.

5. Pulce C (2009) Buflomédil—Plan de gestion des risques, bilan à deux ans. Rapport du Comité de coordination de toxicovigilance réalisé à la demande de l’Afssaps
6. Clissold SP, Lynch S, Sorkin M (1987) Buflomedil: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in peripheral and cerebral vascular diseases. *Drugs* 33:430–60
7. Walker GA, Mac Hannaford JC (1995) A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the effect of buflomedil on intermittent claudication. *Fundam Clin Pharmacol* 9:387–94
8. De Backer TL, Van der Stichele RH, Bogaert MG (2001) Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000988
9. Treves R, Desproges-Gotteron R (1983) Encéphalopathie myoclonique chez une malade traitée par une dose excessive de buflomédil. *Presse Med* 12:645
10. Athanaselis S, Maravalias C, Michalodimitrakis M, Koutselinis A (1984) Buflomedil concentrations in blood and viscera in a case of fatal intoxication. *Clin Chem* 1:157
11. Otmane-Telba M, Gury B, Paulien R, et al (1985) Toxicité neurologique réversible du surdosage au buflomédil. *Presse Med* 14:86
12. Danel V, Saviuc P, Vincent F, et al (1988) Intoxication aiguë mortelle au buflomédil. *J Toxicol Clin Exp* 8:243–6
13. Cochard G, Tanguy L, Dubois A, Sizun J (1991) Suicide mortel par intoxication au buflomédil. *Presse Med* 20:1739–40
14. Morcamp D, Carrara O, Valuet M (1993) État de mal épileptique après intoxication volontaire par le buflomédil. *Ann Med Interne (Paris)* 144:213–4
15. Legras A, Piquemal R, Furet Y, et al (1996) Buflomedil poisoning: five cases with cardiotoxicity. *Intensive Care Med* 22:57–61
16. Roustan J, François B, Marquet P, et al (1997) Intoxication aiguë au buflomédil : intérêt du lactate de sodium pour traiter les troubles de conduction cardiaques. *Reanim Urgences* 6:305–8
17. Alberti A, Valenti S, Gallo F, et al (1994) Acute buflomedil intoxication: a life-threatening condition. *Intensive Care Med* 20:219–21
18. Tracqui A, Deveaux M, Kintz P, et al (1995) A fatal case of buflomedil self-poisoning: toxicological data and literature review. *Forensic Sci Int* 71:43–9
19. Piriou V, Jacques D, Guerin C, et al (1995) Intoxication aiguë grave par buflomédil. *Ann Fr Anesth Reanim* 14:432–4
20. Gueugniaud PY, Roux H, Petit P (1995) Acute buflomedil intoxication: a critically life-threatening condition. *Intensive Care Med* 21:463–4
21. Gouille JP, Droy JM, Moritz F, et al (1995) Intoxications graves par le buflomédil : deux observations. *Presse Med* 24:1048
22. Arrêté du 10 avril 1980 portant sur l’organisation de la toxicovigilance et de la pharmacovigilance ; arrêté du 28 juillet 1982 portant sur l’organisation de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance ; arrêté du 20 janvier 1988 relatif à l’organisation de la commission de toxicovigilance ; circulaire du 20 mai 1992 relative à la création à titre expérimental d’un réseau national de toxicovigilance
23. Effets indésirables du buflomédil (Fonzylane, Lofty1), 1985–1996 (1997) Centre régional de pharmacovigilance de Limoges
24. Décret n° 99-841 du 28 septembre 1999 portant organisation de la toxicovigilance et modifiant le code de la santé publique
25. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l’hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article 106 modifiant Art.L. 1341-2. du Code de santé publique