

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Médecine



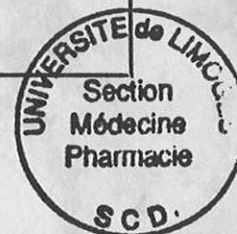
106 027061 8

ANNEE 1997

THESE N°

134/1

**INTOXICATION AU BUFLOMEDIL :  
UN RISQUE VITAL SOUS-ESTIME.  
A propos de 6 observations**



**T H E S E**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1997*

par

**Florence JARRY**

née le 23 Mai 1967 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur GASTINNE .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur DUMONT .....	JUGE
Monsieur le Professeur PIVA .....	JUGE
Monsieur le Docteur FRANÇOIS .....	JUGE
Monsieur le Docteur PETITCOLIN .....	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

---

ANNEE 1997

THESE N° 34

**INTOXICATION AU BUFLOMEDIL :  
UN RISQUE VITAL SOUS-ESTIME.  
A PROPOS DE 6 OBSERVATIONS**



**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

présentée et soutenue publiquement le 24 juin 1997

**PAR**

Florence JARRY

née le 23 mai 1967 à LIMOGES ( HAUTE-VIENNE)

---

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

- Monsieur le Professeur GASTINNE, \_\_\_\_\_ Président
- Monsieur le Professeur DUMONT, \_\_\_\_\_ Juge
- Monsieur le Professeur PIVA, \_\_\_\_\_ Juge
- Monsieur le Docteur FRANCOIS, \_\_\_\_\_ Juge
- Monsieur le Docteur PETITCOLIN, \_\_\_\_\_ Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

-----

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERCITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

ADENIS Jean-paul (C.S)*	Ophtalmologie
ALAIN Luc (C.S)	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique (C.S)	Histologie embryologie cytogénétique
BAUDET Jean (C.S)	Clinique obstétricale et gynécologie
BENSAID Julien (C.S)	Clinique médicale cardiologique
BERNARD Philippe	Dermatologie
BERTIN Philippe	Thérapeutique
BESSEDE Jean-Pierre	Oto-rhino-laryngologie
BONNAUD François (C.S)	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique (C.S)	Hématologie et transfusion
BOULESTEIX Jean (C.S)	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian (C.S)	Biochimie et biologie moléculaire
CATANZANO Gilbert (C.S)	Anatomie et cytologie pathologique
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COGNE Michel	Immunologie
COLOMBEAU Pierre (C.S)	Urologie
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure (C.S)	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	Pédiatrie
DENIS François (C.S)	Bactériologie-virologie

DESCOTTES Bernard (C.S)	Anatomie
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMAS Michel (C.S)	Neurologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul (C.S)	Radiologie et imagerie médicale
FEISS Pierre (C.S)	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger (C.S)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger (C.S)	Réanimation médicale
GERMOUTY JEAN	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie-embryologie-cytogénétique
LABROUSSE Claude (C.S)	Rééducation fonctionnelle
LABROUSSE François	Anatomie et cytologie pathologiques
LASKAR Marc (C.S)	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard (C.S)	Endocrinologie et maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie (C.S)	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale
MABIT Christian	Anatomie-chirurgie orthopédique et traumatologique
MELLONI Boris	Pneumologie
MENIER Robert (C.S)	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
PECOUT Claude (C.S)	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PILLEGAND Bernard (C.S)	Hépto-gastro-entérologie
PIVA Claude (C.S)	Médecine légale
PRALORAN Vincent (C.S)	Hématologie et transfusion
RAVON Robert (C.S)	Neurochirurgie
RIGAUD Michel (C.S)	Biochimie et biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques (C.S)	Radiologie et imagerie médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-gastro-entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	Oto-rhino-laryngologie
TABASTE Jean-Louis (C.S)	Gynécologie obstétrique
TREVES Richard (C.S)	Rhumatologie

TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	Cancérologie
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	Biophysique et traitement de l'image
VIDAL Elisabeth (C.S)	Médecine interne
WEINBRECK Pierre (C.S)	Maladies infectieuses

**PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :**

MOULIN Jean-Louis                      3ème Cycle de médecine générale

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES  
ADMINISTRATIFS :**

POMMARET Maryse

\* C.S = Chef de Service

"Si vous daignez nous écouter patiemment, notre zèle s'efforcera de corriger notre insuffisance."

Shakespeare *Roméo et Juliette - Prologue.*

*A mes parents*

Vous m'avez permis de travailler dans des conditions idéales,  
vous m'avez soutenue tout au long de mes études,  
cette thèse en est l'aboutissement,  
je vous la dédie.

*A Marc*

Pour ton aide linguistique,  
pour ton soutien,  
pour ton oubli lors de ta maîtrise,  
tu as droit à une dédicace personnelle.

*A Cathie*

Pour ton aide orthographique,  
pour ton soutien,  
sois assurée de toute mon affection.

*A Christelle*

Pour ton soutien et tes encouragements,  
pour ton aide dactylographique,  
pour le temps que tu y as consacré,  
sans toi, ce travail serait resté manuscrit,  
reçois ici tous mes remerciements.

*A toute ma famille*

Avec toute mon affection.

*A mes amis*



*A Monsieur le Docteur NOUAILLE*

Service de Pharmacologie  
Médecin des Hôpitaux

Pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail,  
pour votre disponibilité et votre chaleureux accueil,  
soyez assuré de ma reconnaissance et de mes remerciements.

*A tout le personnel du service de Pharmacologie*

Pour son dévouement.

**A notre Président de Thèse :**

**Monsieur le Professeur GASTINNE**

Professeur des Universités de Réanimation Médicale  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Nous avons pu bénéficier au cours de nos études de la qualité de votre enseignement,  
vous nous avez chaleureusement accueilli lors de nos stages dans le service de réanimation,  
vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur FRANCOIS**

Service de Réanimation Médicale  
Chef de Clinique

Tu as bien voulu me confier le sujet de cette thèse,  
tu m'as aidée de tes précieux conseils dans sa réalisation,  
pour le soutien que tu m'a apporté,  
sois assuré de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

**A nos Juges :**

**Monsieur le Professeur PIVA**

Professeur des Universités de Médecine Légale

Chef de service

Doyen de la Faculté de Médecine

Vous nous avez chaleureusement accueilli lors de nos stages dans le service des Urgences,  
vous avez veillé à la qualité de notre formation,  
nous vous remercions profondément d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

**Monsieur le Professeur DUMONT**

Professeur des Universités de Médecine du Travail

Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez apporté votre soutien pour la réalisation de ce travail,  
vous avez gentilement accepté de me donner un peu de votre temps pour m'aider dans mes recherches,  
vous avez accepté de participer à mon jury de thèse et j'en suis profondément touchée,  
soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mes remerciements.

**Monsieur le Docteur PETITCOLIN**

Service d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale  
Médecin Responsable du Service d'Aide Médicale d'Urgence  
Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez chaleureusement accueilli lors de mon passage dans votre service,  
votre expérience et votre rigueur m'ont été précieuses pour progresser et confirmer mon goût pour la médecine d'urgence,  
vous avez accepté de participer à mon jury de thèse,  
soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

## **PLAN**

**I - INTRODUCTION**

**II - GENERALITES**

**III - INTOXICATIONS AU BUFLOMEDIL**

**IV - OBSERVATIONS CLINIQUES**

**V - DISCUSSION**

**VI - CONCLUSION**

## **I - INTRODUCTION :**

Le Buflomédil est un vasodilatateur périphérique, commercialisé en France depuis 1976, sous le nom de Fonzylane® (laboratoires Lafon) et depuis 1988, sous le nom de Loftyl® (laboratoires Abbott). Sa tolérance est bonne et les effets secondaires aux doses thérapeutiques sont minimes. De ce fait, il est très largement prescrit chez les patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et de maladie de Raynaud. Ses propriétés pharmacologiques sont multiples et pour la plupart encore inexplicées.

Les intoxications volontaires aiguës ou chroniques par le Buflomédil sont rares et leurs conséquences encore trop souvent méconnues et sous-estimées. Pourtant, depuis 1981, de nombreuses publications font état d'intoxications aiguës et chroniques avec mise en jeu précoce du pronostic vital.

Le tableau clinique associe des manifestations neurologiques et cardiaques parfois sévères.

Si les troubles neurologiques sont maintenant bien connus, il n'en est pas de même pour les troubles cardiaques, plus récemment décrits.

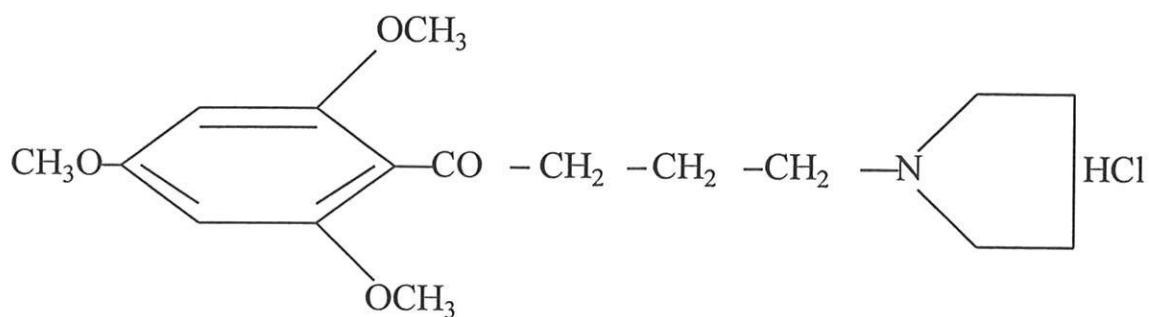
L'analyse de la littérature et la présentation de 6 observations, dont 4 d'évolution fatale, évoque la gravité potentielle de telles intoxications, permettant d'insister sur la nécessité d'une prise en charge médicale précoce et d'une large information.

## II - GENERALITES :

### 1. Présentation de la molécule :

#### 1-1. Structure :

- nom chimique : (Pyrrolidinyl-1)-4 (Triméthoxy-2, 4, 6 Phényl)-1 Butanone-1.
- dénomination commune : Chlorhydrate de Buflomédil.
- formule globale :  $C_{17} H_{25} NO_4 HCl$ .
- formule développée :



- poids moléculaire : 343,85 Dalton

1-2. Présentation galénique :

- Le Fonzylane® se présente sous forme :

★ de comprimés pelliculés dosés à :

⊕ 150 mg, boîtes de 30 (4,5g)

⊕ 300 mg, boîtes de 20 (6g)

★ injectable :

⊕ en ampoules de 5 ml dosées à 50 mg.

⊕ en solutions injectables pour perfusions dosées à 400 mg dans 40 ml ou à 400mg dans 120 ml.

- Le Loftyl® se présente sous forme :

★ de comprimés pelliculés dosés à 150 mg, boîtes de 30 (4,5g).

★ injectable en ampoules de 5 ml dosées à 50 mg.

2. Propriétés pharmacologiques :

Le Buflomédil agit en améliorant la perfusion dans la microcirculation altérée par différents mécanismes, pour certains encore mal élucidés.



## 2 - 1. Effets hémorréologiques :

### *2-1-1 Action sur la déformabilité érythrocytaire :*

Dans la pathologie artériopathique, les sténoses entraînent une diminution du flux sanguin en aval, induisant une hyperviscosité avec augmentation de l'agrégation des rouges.

Le Buflomédil améliore significativement la déformabilité des hématies et la vitesse circulatoire (11, 16).

Une étude portant sur 24 patients, utilisant la capillaroscopie conjonctivale et unguéale, avant et après traitement de plusieurs semaines, a montré l'amélioration significative des phénomènes d'agrégation érythrocytaire, tant dans les secteurs artériolaire et capillaire que veinulaire (3).

La déformabilité des hématies dépend de la capacité énergétique des phosphates comme l'ATP. Briguglio et coll. supposent que la diminution de l'ATP serait la première étape des perturbations métaboliques secondaires à l'hypoxie tissulaire. L'ATP serait alors produit par des voies alternes, moins efficaces que la voie normale. Ils montrent au cours d'une étude, que le Buflomédil augmente la déformabilité érythrocytaire et entraîne une élévation de l'ATP intra-cellulaire ainsi que de l'AMP<sub>C</sub>, associée à une diminution du 2-3 diphosphoglycérate. Ainsi, le Buflomédil aurait une action sur la glycolyse anaérobie intra-érythrocytaire.

Lors d'une étude portant sur 10 patients avec artériopathie chronique, l'injection de Buflomédil a induit une élévation significative du niveau plasmatique d'adénosine, d'ATP, d'ADP et d'AMP. Cette élévation a été plus marquée pour l'adénosine. Celle-ci serait secondaire, plus à une libération

accrue, qu'à une inhibition du recaptage de ce nucléotide. L'activité pharmacologique du Buflomédil pourrait donc être liée à une interaction avec le système des nucléotides endogènes (9).

### *2-1-2. Action sur l'agrégation plaquettaire :*

Les études faites *in vitro* montrent que le Buflomédil inhibe de façon significative l'agrégation et la sécrétion plaquettaires induites par l'épinéphrine, l'ADP et le collagène. Pour ce dernier, l'action du Buflomédil est faible *in vitro* et inexistante *in vivo*.

Après 5 minutes de perfusion intra-veineuse de 2,5 mg/kg de Buflomédil chez 12 volontaires sains, l'agrégation plaquettaire induite par l'adrénaline est diminuée de 30% après 30 minutes et de 24% après 4 heures.

Il est maintenant bien établi que l'épinéphrine stimule les plaquettes par action sur les récepteurs alpha-2-adrénergiques, or, le Buflomédil est un antagoniste alpha-adrénergique.

De plus, la molécule interfère avec la capture de calcium à la surface de la cellule par un mécanisme encore inexpliqué (10, 44).

## 2-2. Effets cardiovasculaires :

### *2-2-1. Action au niveau microcirculatoire :*

L'action du Buflomédil se situe au niveau du lit microcirculatoire qui comprend, une artériole afférente et une veinule efférente, réunies entre elles par des boucles capillaires.

Ces capillaires présentent à leur origine un manchon de cellules musculaires lisses qui constituent le sphincter pré-capillaire.

Dans les pathologies artériopathiques, les sténoses entraînent une chute du débit en aval, avec, au niveau microcirculatoire, spasmes des sphincters pré-capillaires, ouverture des anastomoses artério-veineuses et perturbations rhéologiques.

Le Buflomédil lève le spasme pré-capillaire permettant la restauration de la microcirculation, sans qu'il y ait de phénomène de "vol vasculaire" car il n'agit que sur les sphincters spasmés (33).

Le relachement des sphincters pré-capillaires est lié aux effets du Buflomédil sur les mouvements calciques au niveau des myocytes périvasculaires (50). En effet, des expériences menées sur des préparations isolées de muscles de cobayes, montrent que le Buflomédil a une activité antagoniste calcique faible et non spécifique (17, 33).

#### 2-2-2. Action sur le muscle lisse vasculaire :

Les résultats des expériences *in vitro*, avec des vaisseaux sanguins isolés de chien, suggèrent que l'action pharmacologique principale du Buflomédil sur le muscle lisse vasculaire, est une inhibition compétitive non sélective des récepteurs adrénergiques alpha.

Par son action adrénolytique alpha non spécifique, le Buflomédil s'oppose localement aux effets vasoconstricteurs de l'adrénaline, du stress et du froid (50).

Le captage de la molécule par les terminaisons nerveuses adrénergiques lui permet d'agir au niveau des récepteurs post-jonctionnels alpha, provoquant un relachement des fibres musculaires lisses (33).

Les vaisseaux sanguins faiblement innervés sont moins sensibles à l'action du Buflomédil, ce qui a fait supposer qu'il serait transformé par les terminaisons nerveuses adrénérgiques en un métabolite plus actif (10, 33, 49).

Par ailleurs, le Buflomédil, à concentration élevée, exerce un effet dépresseur, faible et non spécifique, sur le muscle lisse vasculaire. Cet effet s'observe aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, et concerne également le muscle cardiaque. Ceci traduirait plus un effet stabilisant de membrane, qu'un blocage de l'entrée du calcium (49).

#### *2-2-3. Action sur le débit fémoral :*

Chez le chien, anesthésié et conscient, l'administration intra-veineuse et intra-duodénale de Buflomédil améliore significativement le flux sanguin fémoral, permettant une amélioration du transport et de la consommation d'oxygène dans les tissus ischémiés, comme l'ont montré les mesures de pression en oxygène transcutanée (18, 46).

L'effet vasodilatateur est d'autant plus marqué que les résistances de départ sont élevées (18).

#### *2-2-4. Action sur la fonction cardiaque :*

Le Buflomédil, ne mobilisant pas d'importante masse sanguine, n'entraîne pas de modification significative de l'hémodynamique cardiaque (50).

Lors d'un essai en double-aveugle, les injections de : 0,75 ; 1,5 et 3 mg/l ont augmenté significativement la fréquence cardiaque respectivement de : 3,5%, 7,5% et 15% (10).

Chez le chien, l'injection de doses croissantes entraîne à partir de 3 mg/kg, une élévation de la fréquence et du débit cardiaque, une diminution modérée du volume d'éjection systolique. On a mis en évidence une action inotrope négative qui est dose-dépendante. Au delà de 6 mg/kg, le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique sont diminués, la fréquence cardiaque, quant à elle, reste faiblement augmentée (10, 18).

#### *2-2-5. Action sur la pression artérielle :*

Il n'a pas été observé de modification significative de la pression artérielle après administration de Buflomédil aux doses thérapeutiques (21, 49).

L'injection intra-veineuse de 100 mg, chez 25 patients avec artériopathie obstructive, et de 200 mg chez 10 patients avec hypertension modérée, n'a pas entraîné de changements notables de la pression artérielle (10).

Chez le chien anesthésié, il a été noté une diminution de l'ordre de 10% de la pression artérielle, après injection de doses supérieures à 6 mg/kg, alors qu'aucune modification n'est observée chez le chien éveillé (10).

#### *2-2-6. Aspects cliniques :*

Les études hémodynamiques chez l'homme ont montré que le Buflomédil améliore le flux sanguin artériel périphérique, permettant une meilleure perfusion du lit vasculaire endommagé, avec un minimum d'effet central.

Les essais cliniques à court ou moyen terme, démontrent que le Buflomédil augmente significativement le périmètre de marche chez les patients avec claudication intermittente, améliore les lésions trophiques, et diminue les douleurs de repos chez les patients porteurs de vasculopathies sévères. (4, 5, 45)

L'efficacité clinique constatée a été pour chaque essai confirmée par les résultats positifs des explorations fonctionnelles vasculaires (angiographie et échographie doppler).

Comparé au placebo, le Buflomédil améliore significativement la microcirculation et l'oxygénation des tissus ischémiés (10, 46).

Enfin, les essais ont mis en évidence l'efficacité du Buflomédil chez des patients présentant des symptômes secondaires à une insuffisance cérébrovasculaire ou à une démence sénile précoce, avec amélioration des fonctions psychomotrices et cognitives.

### 2-3. Autres propriétés :

#### *2-3-1. Action sur le système nerveux central :*

Une étude basée sur l'utilisation de marqueurs radioactifs a montré une amélioration du flux sanguin cérébral après administration de Buflomédil (10).

Un essai clinique en double-aveugle, impliquant 8 volontaires sains, a montré une modification sensible de l'électroencéphalogramme après injection intra-veineuse d'une dose unique de Buflomédil, avec réduction des ondes lentes et amélioration de l'activité alpha. Cet effet positif apparaît environ 1 heure après l'administration de la drogue, et est d'autant plus significatif que la personne est âgée (10).

#### *2-3-2. Action sur la coagulation :*

Le Buflomédil ne modifie pas les facteurs de coagulation.

2-3-3. Action sur le rein :

Chez le rat, à la dose de 20 à 40 mg/kg per os, le Buflomédil augmente le débit urinaire pendant environ 2 heures (33).

3. Propriétés pharmacocinétiques :

3-1. Absorption biodisponibilité :

Le Buflomédil est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, atteignant des concentrations plasmatiques maximales entre 1,5 et 4 heures après administration orale. L'absorption ne semble pas modifiée par l'alimentation (10).

Une étude évaluant les caractéristiques d'absorption du Buflomédil chez des volontaires sains se trouve résumée dans le tableau suivant :

Doses mg	C <sub>max</sub> mg/l	T <sub>max</sub> h	F %
150	0,5 - 1,5	1,5 - 4,0	55 - 80
300	0,9 - 2,6	1,5 - 4,0	55 - 80
450	2,0 - 4,5	1,6 - 4,0	50 - 70

D'après Clissold (10).

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale.

T<sub>max</sub> : temps pour atteindre la C<sub>max</sub>.

F : biodisponibilité .

Les différentes formes de la molécule sont bioéquivalentes. Une étude sur 12 volontaires sains a montré qu'une dose de 50 mg intra-musculaire est bioéquivalente à la même dose administrée par voie veineuse (10).

On retrouve 50 à 80% de la dose ingérée dans la circulation systémique sous forme inchangée.

Aux concentrations thérapeutiques chez l'homme, 60 à 80% du Buflomédil est lié aux protéines plasmatiques (10).

La biodisponibilité absolue de la voie orale par rapport à la voie intra-veineuse est de l'ordre de 30%. Cette valeur trouvée pourrait être expliquée par un métabolisme de premier passage. En effet, on sait que pour le triméthoxybenzène (TMB), possédant une partie du squelette du Buflomédil, 40% de la dose ingérée est éliminée dans les urines sous forme déméthylée, seulement 3 heures après l'absorption per os. Ce fait expérimental traduit l'effet de premier passage du TMB et se retrouve dans le cas du Buflomédil dont les principaux métabolites sont des dérivés à fonction phénol libre. Cette biodisponibilité absolue de la voie orale par rapport à la voie intra-veineuse est satisfaisante compte tenu de la posologie habituellement utilisée, pour maintenir une concentration thérapeutique efficace, avec une durée d'action étalée (20).

### 3-2. Distribution :

Le volume apparent de distribution se situe entre 82 et 109 l, tandis que le compartiment central est entre 25 et 28 l. Ils semblent être indépendants de la dose administrée. Ces valeurs indiquent une large distribution avec localisation tissulaire importante (10).

La répartition dans les organes a été étudiée chez le rat. Elle est très inégale. Le Buflomédil se répartit rapidement dans le foie et le rein, du fait de leurs activités métaboliques et excrétrices.

On le retrouve plus tard et à des concentrations plus faibles, au niveau du coeur, des muscles et du cerveau (33).



3-3. Evolution des concentrations plasmatiques :

Après absorption orale de Buflomédil, la concentration plasmatique décroît de façon exponentielle selon un modèle mono-compartmental. La concentration plasmatique après administration intra-veineuse décroît de façon bi-exponentielle, correspondant ainsi à un système bi-compartmental (20, 25).

Fig. 1 : Concentrations plasmatiques moyennes de Buflomédil en fonction du temps, après injection intra-veineuse de 100 mg chez 6 sujets (20).

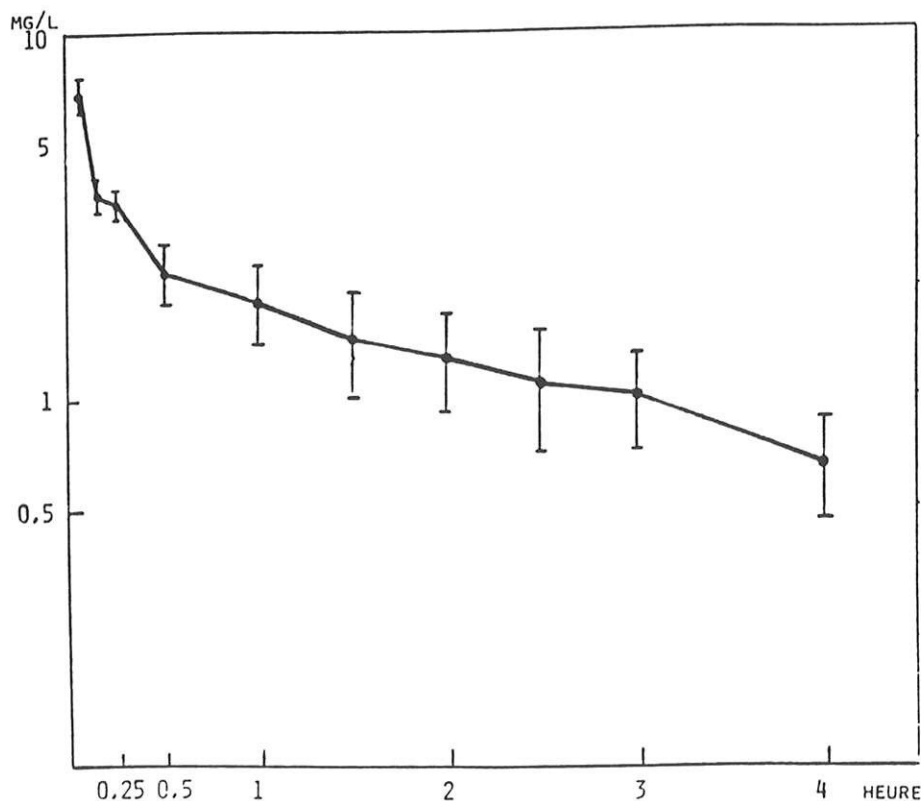
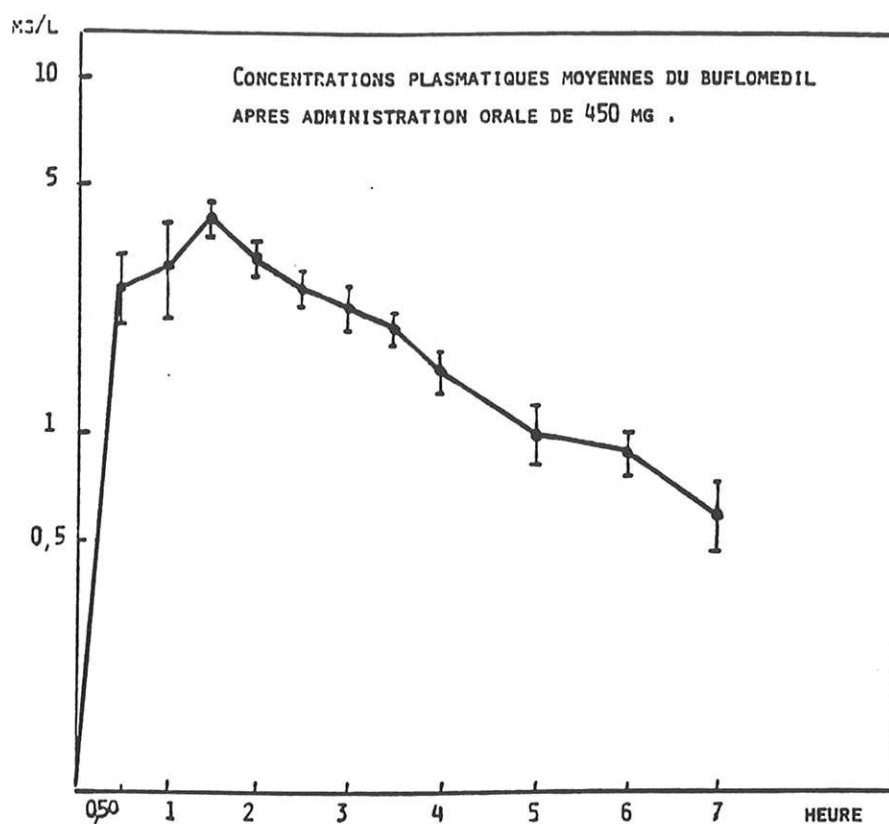


Fig. 2 : Concentrations plasmatiques moyennes du Buflomédil après administration orale de 450 mg chez 5 sujets (20).



Les demi-vies biologiques obtenues par la voie intra-veineuse sont identiques à celles obtenues par la voie orale (20).

La demi-vie plasmatique est comprise entre 1,47 et 2,60 heures (50).

#### 3-4. Métabolisme - élimination :

Le métabolisme se fait essentiellement au niveau hépatique. Les métabolites dérivent de la molécule initiale par O- déméthylation en para et en

ortho (ces métabolites sont actifs pharmacologiquement) et par oxydation sur le cycle pyrrolidine (27).

L'élimination rénale du Buflomédil se fait sous forme inchangée pour environ 20% et sous forme de métabolites, libres ou conjugués (27).

Après l'administration orale de 150 à 450 mg, ou l'injection intraveineuse de 50 à 200 mg de Buflomédil chez l'homme sain, 12 à 28% de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en 48 heures, 13 à 22% sous forme de paradesméthyl pendant la même période (10).

Une étude chez 4 volontaires sains, montre qu'après administration orale de 150 mg de Buflomédil, 80% de la dose est retrouvée dans l'urine après 24 heures alors qu'environ 6% est décelable dans les fécès.

Les quantités de produit et des métabolites retrouvés dans les urines au cours de cette expérience sont : (10)

- le Buflomédil : 19%
- le 4 desméthyl 2'-oxoglucuronyl conjugué : 19%
- le 4 desméthylbuflomédil : 15%
- le 4 desméthylbuflomédil sulfuroconjugué : 5%
- le 4 desméthylbuflomédil glucuronyl conjugué : 5%

L'étude des urines chez le rat montre l'existence de 21 métabolites dont la plupart à l'état de traces (33).

Les vitesses d'élimination ne dépendent pas de la voie d'administration (50).

### 3-5. Facteurs modifiant la pharmacocinétique :

#### *3-5-1. L'âge :*

Des travaux comparatifs chez des sujets jeunes, (âge moyen de 26 ans) et âgés (âge moyen de 68 ans) montrent une diminution de la clairance plasmatique avec l'âge, ainsi qu'une concentration plasmatique maximale plus élevée (33).

#### *3-5-2. L'insuffisance rénale :*

Il n'a pas été démontré de corrélation entre la clairance d'élimination rénale du Buflomédil et la clairance de la créatinine chez les malades. Ceci n'est pas surprenant, car cette corrélation n'existe que pour les drogues dont l'excrétion est presque exclusivement rénale, ce qui n'est pas le cas du Buflomédil (37, 40).

Malgré tout, chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine inférieur à 27 ml/mn), la clairance du Buflomédil est six fois moins élevée que chez le sujet normal, et la demi-vie d'élimination est de  $5,38 \pm 3,41$  heures (37, 40, 50).

De plus, les concentrations plasmatiques sont doublées car le produit se distribue dans un volume final qui est, chez l'insuffisant rénal sévère, diminué de moitié (37).

La diminution de la clairance totale d'élimination et l'allongement de la demi-vie d'élimination pourraient présenter un certain risque d'accumulation du produit, au cas où la posologie habituelle serait conservée (37).

Ainsi, chez l'insuffisant rénal sévère, il est nécessaire de réduire la posologie de moitié (37, 40, 50).

### 3-5-3. *L'insuffisance hépatique :*

On note une excellente corrélation entre la clairance non rénale du Buflomédil et le taux du facteur V.

La demi-vie d'élimination du médicament pourrait être doublée lorsque la concentration en albumine est d'environ 30 g/l et que le taux de prothrombine est inférieur ou égal à 50%.

De ce fait, il ne fait pas de doute que le métabolisme du Buflomédil est altéré dans la maladie hépatique sévère, et, en conséquence, il semble judicieux de réduire la dose usuelle de moitié, lorsque : le taux de prothrombine est inférieur ou égal à 50%, la concentration en albumine et le taux du facteur V sont diminués (42).

### 4. Dosage en milieux biologiques :

L'identification du Buflomédil et d'un de ses métabolites, le 4-desméthylbuflomédil, se fait dans le sérum et les urines, par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (33).

Le dosage du Buflomédil s'effectue par chromatographie en phase gazeuse. La présence d'un azote dans la molécule, permet l'utilisation d'un détecteur thermoionique, qui se prête à la détermination de très faibles concentrations médicamenteuses dans les milieux biologiques. La méthode est spécifique, on ne dose que le principe actif sans les métabolites.

Les prélèvements se font sur tubes secs ou héparinés, que l'on peut conserver, après centrifugation, à 4°C pendant 48 heures ou à -20°C. Les urines se conservent également après congélation à -20°C (27).

## 5. Indications thérapeutiques :

Les indications du Buflomédil sont : (50)

- pour la voie orale :

- ⊕ le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II).
- ⊕ l'amélioration du phénomène de Raynaud.

- pour la voie injectable :

- ⊕ le traitement des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique, en association au traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical.

## 6. Posologies et mode d'administration :

- Pour le traitement oral :

- ⊕ 300 à 600 mg par jour.

- Pour le traitement injectable :

- ⊕ par voie intra-musculaire ou intra-veineuse lente : 100 mg/jour en 2 injections.
- ⊕ en perfusion lente dans du sérum salé isotonique ou du sérum glucosé : 100 à 400 mg par jour

## 7. Effets secondaires :

Une étude multicentrique réalisée à Mexico sur 1000 patients traités par Buflomédil, a montré que les effets secondaires étaient mineurs et transitoires. Il s'agissait, de troubles gastro-intestinaux (nausées, dyspepsies, douleurs épigastriques) dans 14,3% des cas, d'effets sur le système nerveux central (nature non précisée) dans 13,3% des cas, et de manifestations variées (rash, prurit, palpitations) dans 5,8% des cas (10).

Lors d'un essai clinique portant sur 32 patients, traités par 200 mg de Buflomédil par jour en 2 injections intra-veineuses, puis par 600 mg par jour per os, seuls 8 malades ont présenté des malaises, des maux de tête, des palpitations ou une tachycardie. Dans 5 cas sur 8, les symptômes se sont manifestés lors de l'administration intra-veineuse (4).

De même, lors d'une étude portant sur 40 patients traités par Buflomédil intra-veineux puis per os, la tolérance a été excellente dans la quasi-totalité des cas. Seuls 2 patients ont présenté un flush du visage en cours de perfusion intra-veineuse (45).

Ainsi, les effets secondaires du Buflomédil, aux doses usuelles, sont peu fréquents, mineurs, et semblent survenir plutôt lors de l'administration par voie veineuse.

Dans une étude en double-aveugle, contrôlée, l'incidence des effets secondaires était de 30% dans le groupe Buflomédil et de 32% dans le groupe placebo (10).

Il est à noter qu'ils n'ont jamais nécessité l'interruption du traitement.

De ce fait, la monographie du dictionnaire Vidal souligne que : "les effets indésirables sont rares et transitoires. Ont été signalés : des modifications du

transit gastro-duodéal, des nausées, des céphalées, des vertiges, des picotements des extrémités avec sensation de chaleur cutanée".

D'autre part, aucun phénomène toxique n'a été constaté à des posologies plus élevées pour des circonstances particulières. En cas d'absorption massive inconsidérée, une possible agitation ou excitation cérébrale avec crises convulsives peut être réduite par administration de benzodiazépines (50).



### III - INTOXICATION AU BUFLOMEDIL :

#### 1. Etudes toxicologiques :

##### 1-1. Toxicité aigüe :

La toxicité aigüe a été étudiée chez la souris mâle. La DL50 est de 66 mg/kg en intra-veineux. Les symptômes dominants sont des convulsions et une dyspnée avec cyanose. Le décès survient rapidement en moins d'une heure, par arrêt respiratoire (27).

Chez le lapin, une dose de 350 mg/kg a provoqué la mort des animaux. Des dosages inférieurs ont déclenché des crises convulsives (23).

##### 1-2. Toxicité chronique:

La toxicité chronique a été étudiée chez le rat et le chien.

Le rat est une espèce peu sensible. Aucun phénomène toxique majeur n'a été observé jusqu'à une dose de 350 mg/kg per os. Des convulsions peuvent apparaître et entraîner la mort à 500 mg/kg.

Le chien est très sensible aux effets convulsivants du Buflomédil. La dose maximale tolérée sans effet toxique est de 30 mg/kg. Des épisodes convulsifs répétés pouvant entraîner la mort, peuvent survenir à la dose de 40 mg/kg (27).

##### 1-3. Embryo et foeto-toxicité :

Rien n'a été signalé pour des doses atteignant 200 mg/kg per os chez le rat et 150 mg/kg per os chez le lapin.

## 2. Circonstances de survenue :

Les intoxications aiguës rapportées dans la littérature sont :

- ⊕ pour la majorité des cas, volontaires chez l'adulte.
- ⊕ dans la presque totalité des cas, accidentelles chez l'enfant.
- ⊕ parfois consécutives à des erreurs thérapeutiques.

Ainsi, entre le 1er janvier 1976 et le 31 décembre 1995, le centre anti-poisons de Rouen, recevait 28 appels pour intoxication au Buflomédil, sur un nombre total de 120 000. Parmi ceux-ci, 8 concernaient des enfants âgés de 16 mois à 15 ans, dont 7 étaient des intoxications accidentelles et seulement 1 volontaire. Les 20 appels restants concernaient des adultes âgés de 17 à 93 ans, dont 17 étaient des intoxications volontaires. Il est à noter 1 appel après injection accidentelle de 2 ampoules de Buflomédil en intra-musculaire (33).

D'autre part, entre le mois de novembre 1976 et le mois de juin 1981, le centre anti-poisons de Paris recevait 53 appels concernant le Buflomédil, dont 27 ont été exclus, 19 n'étant pas des intoxications aiguës et 8 étant des intoxications polymédicamenteuses. Parmi les appels retenus, 12 étaient des intoxications volontaires et 14 étaient des intoxications accidentelles chez des enfants (10, 32).

Enfin, le centre anti-poisons de Toulouse recense 27 appels concernant le Fonzylane®, depuis 1977 jusqu'à ce jour.

Parmi ceux-ci, 14 étaient des intoxications volontaires chez des adultes âgés de 15 à 74 ans, 9 étaient des intoxications accidentelles bénignes chez de jeunes enfants et 2 étaient des erreurs thérapeutiques. Aucun décès n'est à déplorer.

Il est à noter 2 appels pour une simple demande de renseignements.

### 3. Manifestations cliniques :

Depuis 1981, de nombreuses publications ont signalé la gravité potentielle des intoxications aiguës au Buflomédil. En effet, le pronostic vital peut être rapidement engagé pour des doses absorbées relativement modérées, la symptomatologie étant susceptible d'apparaître à partir d'une dose de 3 g ou de 50 mg/kg, et dans un délai moyen de 1 à 3 heures.

Les manifestations neurologiques sont les plus fréquentes et les plus anciennement décrites, alors que les manifestations cardiovasculaires ont été plus récemment reconnues.

#### 3-1. Manifestations neurologiques :

Il s'agit de myoclonies ou de crises tonico-cloniques généralisées, susceptibles d'évoluer vers l'état de mal épileptique, ceci, chez des patients exempts de tout antécédent épileptique.

Ces manifestations peuvent survenir après surdosage progressif au cours d'un traitement prolongé à dose excessive.

En effet, Treves et Coll. ont publié un cas d'encéphalopathie myoclonique, chez une femme âgée, après traitement intra-veineux par Buflomédil à la dose maximale de 5 ampoules par jour pendant 9 jours, suivi d'un relai per os de 12 comprimés par jour (soit 1,8 g/jr). Son traitement habituel comportait par ailleurs, du naftidrofuryl, de l'amiodarone, du flunitrazépam et de la clomipramine. L'arrêt de la clomipramine n'a entraîné aucun changement alors que 36 heures après l'arrêt du Buflomédil, la symptomatologie disparaissait complètement.

Deux ans plus tard, Otmane-Telba et Coll. ont rapporté un cas d'état de mal myoclonique, chez un patient cachectique (36 kg) et déshydraté, recevant 450 mg

de Buflomédil par jour per os, associé à de l'halopéridol et de la clomipramine. Le traitement a comporté l'arrêt du Buflomédil, de l'halopéridol et de la clomipramine, une réhydratation par voie veineuse, et l'administration de clonazépam. Les clonies ont disparues en 36 heures. La clomipramine réintroduite ultérieurement, mais seule, n'a entraîné aucun effet secondaire.

Enfin, Leys et Coll. ont publié la même année, un cas de myoclonies massives, chez une femme âgée, traitée par 600 mg par jour de Buflomédil intraveineux pendant 4 jours, puis par 900 mg par jour per os. Cette patiente recevait par ailleurs, de la digoxine, de l'amiodarone et de l'héparinate de calcium. L'arrêt du Buflomédil, avec maintien des autres thérapeutiques a permis la disparition complète des myoclonies en 36 heures. La réintroduction 4 jours plus tard de 450 mg de Buflomédil per os n'a entraîné aucune récurrence.

Ainsi, la responsabilité du Buflomédil ne semble pas faire de doute, et ce, malgré l'absence de tentative de réintroduction dans les 2 premiers cas et l'association systématique à d'autres produits.

D'autre part, il est à noter l'importance d'adapter la posologie en fonction du poids du patient et de sa fonction rénale, et que l'association à d'autres thérapeutiques abaissant le seuil épiléptogène, pourrait favoriser la survenue des troubles.

La majorité des cas d'intoxications aiguës publiées font état de crises tonico-cloniques généralisées, associées à un coma de profondeur variable, pouvant évoluer vers un état de mal épiléptique, le plus souvent réversibles après injection de benzodiazépine.

Le délai moyen d'apparition des symptômes, après absorption orale, varie de 1 à 3 heures, avec des extrêmes allant de 15 minutes (24) à 7 heures (33). Il semble indépendant de la quantité de produit ingérée.

Les convulsions apparaissent à partir de 3 g ou de 50 mg/kg de Buflomédil, cependant, Morcamp et Coll. ont publié un cas d'état de mal épileptique chez une patiente ayant absorbé seulement 30 mg/kg de Fonzylane®

Ces disparités pourraient être expliquées par des variations individuelles du seuil épileptogène et, ou, par la prise concomitante de plusieurs médicaments.

L'électroencéphalogramme pratiqué au décours des crises peut être normal (29, 48), ou déceler une activité épileptique diffuse sans convulsions apparentes (23, 39), ou encore montrer une activité ralentie (15) ou fluctuante avec des anomalies théta (1, 34).

Le scanner cérébral peut être normal (1) ou révéler un oedème diffus en faveur d'une hypoxie (6, 15, 23, 39).

De plus, bien qu'inconstamment décrite, une mydriase bilatérale aréactive semble également faire partie du tableau neurologique. La plupart des auteurs l'expliquent, soit par l'anoxie, soit par les fortes doses d'adrénaline administrées au cours de la réanimation si celle-ci a été nécessaire. Cependant, Alberti et Coll. observent chez une patiente, la persistance d'une mydriase bilatérale aréactive quelques heures après la résolution complète de la symptomatologie. Ils suggèrent que le Buflomédil pourrait avoir une action anticholinergique.

L'ensemble de ces manifestations étaient prévisibles d'après les études toxicologiques du laboratoire Lafon (27), mais les mécanismes responsables sont encore totalement inconnus.

Alberti et Coll. ont suggéré la possibilité d'une neurotoxicité directe du Buflomédil. En effet, les crises surviennent alors que l'état hémodynamique est conservé, rendant improbable l'hypothèse selon laquelle les convulsions seraient secondaires à une diminution du débit cérébral avec ischémie. Aucun patient ne présente d'antécédents épileptique ou traumatique susceptibles d'expliquer une baisse du seuil épileptogène. Par contre, le Buflomédil a une structure neuroleptique (butyrophénone). De ce fait, il se pourrait qu'à forte dose, une

activité neuroleptique s'exprime, alors qu'elle est inexistante aux posologies usuelles (1).

### 3-2. Manifestations cardiovasculaires :

Outre les manifestations neurologiques, les intoxications aiguës au Buflomédil exposent au risque d'arrêt cardio-respiratoire par troubles du rythme ou de la conduction ventriculaire. Ces troubles sont restés longtemps méconnus et sont encore trop souvent sous-estimés, en particulier par l'industrie pharmaceutique.

Leur délai d'apparition et la dose à partir de laquelle ils peuvent survenir sont similaires à ceux observés pour les symptômes neurologiques.

Ce n'est qu'en 1994, soit 18 ans après la commercialisation du Fonzylane®, que Gueugniaud et Coll. ont suggéré l'éventualité d'une toxicité cardiaque propre du Buflomédil. Pourtant, bien avant cette date, les auteurs avaient rapporté des cas d'intoxications aiguës avec anomalies de l'électrocardiogramme.

Ainsi, Athanaselis et Coll. avaient publié un cas d'intoxication avec convulsions et fibrillation ventriculaire ayant conduit au décès malgré les manoeuvres de réanimation.

De même, Danel et Coll. avaient rapporté le cas d'une patiente retrouvée en arrêt cardio-respiratoire. Les manoeuvres de réanimation avaient permis la récupération d'un rythme sinusal efficace, mais une tachycardie et des troubles de la repolarisation persistaient encore quelques heures.

Enfin, Martinez et Coll. avaient noté un élargissement des complexes QRS, et Alberti et Coll. une tachycardie.

Puis, Gueugniaud et Coll. ont publié le cas d'une jeune fille ayant présenté trois épisodes convulsifs généralisés spontanément régressifs, rapidement suivis d'un arrêt cardio-respiratoire. Au cours des manoeuvres de réanimation, deux épisodes de fibrillation ventriculaire ont nécessité la réalisation de 2 chocs électriques externes. Un rythme sinusal efficace a par la suite été obtenu. Après 20 minutes de stabilité, l'état hémodynamique s'est de nouveau détérioré et une asystolie est survenue après un bref épisode de bradycardie. Les manoeuvres de réanimation ont alors rapidement permis le retour à un rythme sinusal efficace, mais le maintien d'un état hémodynamique correct a nécessité la perfusion continue de dobutamine pendant quelques heures. L'électrocardiogramme alors réalisé et l'échographie cardiaque ont éliminé la possibilité d'une cardiopathie.

Ainsi, dans cette observation, il n'y a pas eu de véritable état de mal épileptique pouvant expliquer la survenue d'un arrêt cardio-respiratoire anoxique. D'autre part, le second arrêt cardio-respiratoire est survenu alors que la patiente était sous ventilation assistée et en dehors de tout épisode convulsif, évoquant plutôt un problème hémodynamique par vasoplégie qu'un phénomène hypoxémique.

Par la suite, de nombreuses publications ont fait état d'intoxications avec troubles cardiovasculaires prédominants.

En effet, Piriou et Coll. ont rapporté un cas d'intoxication aiguë avec arythmie ventriculaire grave. Initialement, l'électrocardiogramme évoquait une fibrillation ventriculaire suivie d'une tachycardie régulière à complexes larges alternant avec un rythme plus lent à QRS de morphologie comparable. Après correction des troubles ioniques, une tachycardie régulière à complexes larges persistait encore quelques heures.

De même, Gouille et Coll. ont publié une observation dominée par des signes cardiovasculaires graves. L'électrocardiogramme montrait un bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré, avec quelques extrasystoles ventriculaires

d'échappement précoce et des épisodes de torsades de pointe spontanément résolutifs.

Plus tard, Legras et Coll. ont rapporté cinq cas d'intoxication avec troubles cardiovasculaires à type de tachycardie, élargissement des complexes QRS, allongement de l'espace QT et troubles de la repolarisation.

De ce fait, les troubles de l'excitabilité cardiaque et de la conduction peuvent être sévères et menacer rapidement le pronostic vital par inefficacité cardio-circulatoire.

Généralement associés aux manifestations neurologiques, ils représentent quelquefois la symptomatologie prédominante.

Le tableau clinique initial montre très souvent une hémodynamique stable. Cependant, dans les heures suivantes, ont été rapportés une chute tensionnelle (15, 24, 39), voire un état de choc cardiogénique (39).

Les mécanismes de cette toxicité cardiaque sont encore obscures. Certains auteurs suggèrent que le Buflomédil pourrait avoir un effet inotrope négatif et une effet stabilisant de membrane (39, 43). D'autres pensent que la toxicité cardiaque du Buflomédil serait liée à son action antagoniste sodique, comme les neuroleptiques (28).

### 3-3. Manifestations métaboliques :

#### *3-3-1. Hypokaliémie :*

Quelques auteurs décrivent une hypokaliémie parfois sévère (28, 30, 33, 39).

Celle-ci pourrait être incriminée dans la survenue des torsades de pointe parfois observées (33, 39).

En l'absence de pertes digestives susceptibles d'entraîner une déplétion potassique, on ne peut éliminer l'hypothèse d'une hypokaliémie de transfert.



### 3-3-2. *Hyperglycémie :*

Une hyperglycémie a également parfois été signalée (8, 15, 30, 33), sans que les auteurs n'apportent de commentaires sur son mécanisme.

### 3-3-3. *Acidose métabolique :*

Une acidose métabolique ou mixte est parfois décrite (1, 28, 30) et est expliquée par l'hypoxie tissulaire secondaire à un état de mal convulsif ou à un arrêt cardio-respiratoire.

## 4. Diagnostic différentiel:

Les intoxications au Buflomédil peuvent en imposer pour une intoxication aux antidépresseurs tricycliques, aux neuroleptiques ou aux anti-arythmiques de la classe I.

Les intoxications aux antidépresseurs tricycliques sont responsables, comme le Buflomédil, de convulsions, de trouble de la conscience, d'une mydriase et de manifestations cardiovasculaires sévères (50).

D'autre part, Alberti et Coll. rapprochent la toxicité du Buflomédil de celle des neuroleptiques en raison de leur structure chimique très proche. En effet, au cours de certaines intoxications aiguës par les neuroleptiques de la famille des butyrophénones, ont été signalés, des troubles neurologiques (syndromes extra-pyramidaux et troubles de la conscience) associés à des troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaque, ainsi qu'à une hypotension voire à un choc. De plus, il est intéressant de rappeler qu'il a été observé des arrêts cardio-respiratoires après administration intra-veineuse directe et rapide de neuroleptiques de cette

famille, ainsi qu'après injection intra-musculaire rapide et à dose élevée de Droleptan®.

Enfin, lors des intoxications par les anti-arythmiques de la classe I, peuvent survenir des troubles de l'excitabilité et de la conduction, une mydriase, une hypotension sévère et un coma profond (50).

Malgré ces similitudes, le diagnostic doit être orienté par l'interrogatoire précis de l'entourage lorsqu'il est possible, et par la recherche systématique d'emballages vides auprès du patient, sans négliger les médicaments réputés anodins.

Par ordre de fréquence, une intoxication aux antidépresseurs tricycliques est souvent d'emblée évoquée. De ce fait, une intoxication au Buflomédil doit être pressentie devant toute suspicion d'intoxication aux antidépresseurs tricycliques qui ne fait pas sa preuve.

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude sera apporté par l'analyse toxicologique des prélèvements.

##### 5. Aspects thérapeutiques :

La symptomatologie, aussi bien neurologique que cardiaque, apparaît dans la majorité des cas de façon inopinée et dans un délai parfois bref. Le pronostic peut ainsi être rapidement menacé. En conséquence, toute intoxication au Buflomédil doit être considérée comme potentiellement grave, dès lors que la dose absorbée est supérieure ou égale à 3g ou à 50 mg/kg. Il est donc impératif d'envisager, dès que cela est possible, une prise en charge médicalisée du patient à son domicile, afin qu'il puisse bénéficier le plus rapidement possible, d'une surveillance neurologique, hémodynamique et électrocardioscopique, et, le cas échéant, d'un traitement efficace. Le transport en milieu hospitalier doit être effectué par ambulance médicalisée, même en l'absence de symptômes sévères.

Le traitement repose essentiellement sur le lavage gastrique et des mesures symptomatiques.

#### 5-1. Le lavage gastrique :

L'ensemble des auteurs s'accordent pour proposer une évacuation digestive systématique, dans la mesure, bien évidemment, où le patient n'est pas pris en charge trop tardivement.

Comme pour toute intoxication, le patient doit être intubé et ventilé si son état de conscience le nécessite.

L'administration de charbon activé est justifiée, le Buflomédil n'étant pas connu comme molécule non adsorbable.

#### 5-2. Traitement des manifestations neurologiques :

Les convulsions ont été traitées avec succès par la plupart des auteurs, par injection de benzodiazépines, parfois répétée.

Seuls, Bléry et Coll. ont été amenés à utiliser le clométiazole (Hemineurine®).

Dans la majorité des cas, l'intubation trachéale a par la suite été nécessaire.

#### 5-3. Traitement des manifestations cardiovasculaires :

Le traitement des arrêts cardio-respiratoires fait bien entendu appel aux manoeuvres classiques de réanimation.

Les troubles de la conduction ventriculaire ont dans quelques cas été traités avec succès par les sels de sodium hypertonique (28, 39, 43).

Les épisodes de torsades de pointe décrits ont été spontanément régressifs, ne nécessitant aucun traitement spécifique.

Certaines publications rapportent des états de choc ayant nécessités la perfusion continue d'amines vaso-pressives ou d'adrénaline pendant plusieurs heures (24, 39).

#### 5-4. Traitement des perturbations métaboliques :

L'hyperglycémie parfois rapportée, n'a bénéficié d'aucun traitement particulier.

L'hypokaliémie signalée dans plusieurs observations a été simplement surveillée. Seuls, Piriou et Coll. ont proposé une recharge potassique pour une hypokaliémie sévère à 1,9 mmol/l.

#### 5-5. Epuration extra-rénale :

Etant donné les propriétés pharmacologiques de la molécule, l'épuration extra-rénale ne semble pas présenter d'intérêt particulier. Aucun auteur ne l'a proposé pour le traitement des intoxications aiguës et chroniques.

#### 6. Evolution - pronostic :

Les publications réunies pour ce travail rapportent 28 observations d'intoxication aiguë au Buflomédil.

Pour 18 patients, l'évolution a été favorable, se faisant vers la guérison. Seul l'un d'entre eux a présenté des séquelles avec bradypsychie et syndrome cérébelleux.

L'évolution a été fatale dans 10 cas sur 28, soit par arrêt cardio-respiratoire anoxique secondaire à un état de mal convulsif, soit par arrêt cardio-respiratoire secondaire à un trouble du rythme ou de la conduction.

La mortalité s'élève donc à 26,3% des cas.

Les facteurs susceptibles d'assombrir le pronostic sont :

- l'âge
- les antécédents neurologiques et cardiologiques
- l'association avec des substances abaissant le seuil épileptogène ou capables d'induire des troubles du rythme et de la conduction
- le retard de la prise en charge médicale
- la méconnaissance de la gravité d'une telle intoxication, par l'équipe médicale.

La quantité de médicament absorbé ne semble pas influencer le pronostic de façon notable, puisqu'un décès a été constaté après absorption de 3g (2), alors que la guérison a été obtenue chez un patient ayant ingéré plus de 10g de Buflomédil (28).

**TABLEAUX RECAPITULATIFS  
DES OBSERVATIONS  
DE LA LITTERATURE**

Auteurs	Doses ingérées	Dosages Sanguins	Délai d'apparition des Symptômes	Symptomatologie Neurologique	Symptomatologie Cardiolgique	Traitement	Evolution
Medernach 1981 (32)	4,5 g	-	1h30	- Convulsions	-	-Diazépam	Guérison
	9 g	-	2 h	- Convulsions	-	-Diazépam	Guérison
	9 g	-	Inconnu	-	-	-	Décès
Treves 1983 (48)	1,80 g/jour +amiodarone +naftidrofuryl +flunitrazepam +clomipramine	-	6ème jour de Traitement	- Agitation psychomotrice - Babinski bilatéral	ECG normal	-Arrêt Buflomédil	Guérison
	3 g	63,4 mg/l	1h30	- Convulsions	- Fibrillation ventriculaire (FV) - Oedème pulmonaire	-Manoeuvres de réanimation	Décès
Leys 1985 (29)	600 mg/jour IV pendant 4 jours puis 900 mg Per os	-	J4 du traitement Per os	- Myoclonies	-	-Arrêt du Buflomédil	Guérison
	+amiodarone +digoxine +calciparine						
Otmene- Telba 1985 (38)	450 mg/jour +halopéridol +clomipramine	-	-	- Myoclonies généralisées - Hypertonie extra-pyramidale	-	-Réhydratation -Arrêt du Buflomédil -Clonazépam	Guérison
	3,750 g	-	3h	- Convulsions généralisées	-	- Diazépam - Intubation -Lavage gastrique	Guérison

Auteurs	Doses ingérées	Dosages Sanguins	Délai d'apparition des Symptômes	Syptomatologie Neurologique	Syptomatologie Cardiologique	Traitement	Evolution
Danel 1988 (15)	6,75 g +glibenclamide	43 mg/l	1h	- Coma - Mydriase aréactive	Arrêt cardio-respiratoire (ACR) réanimé puis : tachycardie à 120/mn, TA=80mmHg troubles de la repolarisation ; puis de nouveau ACR	-Manoeuvres de réanimation	Décès
Guardabasso 1990 (23)	-	75 mg/l	-	- Convulsions	-Arrêt cardio-respiratoire	-	Décès
Cochard 1991 (13)	3,90 g	-	1h	- Convulsions -Mydriase aréactive -Etat de mal convulsif	-Arrêt cardio-respiratoire	-Manoeuvres de réanimation	Décès
Bléry 1992 (6)	7,5 g	-	< 1h	- Convulsions généralisées -Pupilles intermédiaires aréactives - Etat de mal convulsif	-Arrêt cardio-respiratoire	-Intubation - Manoeuvres de réanimation - Clométiazole	Décès
Martinez 1992 (30)	3,05 g	-	< 1h	- Convulsions généralisées coma - Syndrome pyramidal	QRS élargis	-Diazépam -Intubation	Guérison



Auteurs	Doses ingérées	Dosages Sanguins	Délai d'apparition des Symptômes	Symptomatologie Neurologique	Symptomatologie Cardiologique	Traitement	Evolution
Morcamp 1993 (34)	1,5 g (30mg/kg) prednisolone +thiocolchicoside	-	50 mn	- Etat de mal épileptique - Coma	-	-Diazépam -Lavage gastrique	Guérison
Nogue 1993 (35)	4,3 g	-	-	- Mydriase - Coma convulsif	-Arrêt cardio-respiratoire	-Manoeuvres de réanimation	Décès
Alberti 1994 (1)	3 g (55mg/kg)	24,8mg/l (2 à 3h après la prise)	-	- Coma - Convulsions - Mydriase aréactive	-Tachycardie	Diazépam -Intubation -Lavage gastrique charbon activé	Guérison
Gueugniaud 1994 (24)	9g (183mg/kg)	-	15 mn	- Convulsions - Mydriase	-ACR réanimé puis FV⇒ 2 chocs électriques externes ⇔ rythme sinusal puis bradycardie et nouvel ACR réanimé	-Manoeuvres de réanimation -Thiopental -Dobutrex	Guérison
Gouille 1995 (22)	inconnues	-	inconnu	- Coma - Convulsions généralisées - Mydriase	-ACR réanimé -BAV III° degré, ESV d'échappement précoce -Torsade de pointe	-Manoeuvres de réanimation	Guérison
	12 g	57, mg/l	2h	- Convulsions généralisées - Coma	-	-Diazépam	Décès

Auteurs	Doses ingérées	Dosages Sanguins	Délai d'apparition des Symptômes	Symptomatologie Neurologique	Symptomatologie Cardiologique	Traitement	Evolution
Masti 1995 (31)	6 g	81,5 mg/l	inconnu	-	-	-Diazépam	Décès
Pirou 1995 (39)	inconnues	97,3 mg/l	2h	- Convulsions généralisées	-Tachycardie à complexes larges -ACR réanimé puis FV puis : tachycardie à complexes larges, puis rythme sinusal	-Manoeuvres de réanimation -Intubation -Diazépam -Lavage gastrique	Guérison avec séquelles : B-- Bradypsychie - Syndrome cérébelleux
Tracqui 1995 (47)	Inconnues +meprobamate +oxazépam +ibuprofen	275 mg/l	Inconnu	-	-	-	Décès
Legras 1996 (28)	3 g	-	Inconnu	- Coma - Convulsions généralisées - Mydriase aéractive	-	-Clonazépam -Intubation -Lavage gastrique	Guérison
	9 g	-	Inconnu	- Convulsions généralisées - Mydriase aéractive	-	-Clonazépam -Intubation -Lavage gastrique -Charbon activé	Guérison
	Inconnues	-	Inconnu	- Coma, - Myoclonies généralisées - Mydriase	- Allongement QRS - Troubles de la repolarisation -TA=85 mmHg	-Intubation -Lavage gastrique -Charbon activé -Bicarbonate de sodium	Guérison

Auteurs	Doses ingérées	Dosages Sanguins	Delai d'apparition des symptômes	Symptomatologie Neurologique	Symptomatologie cardiologique	Traitement	Evolution
Legras (suite) (28)	inconnues +alcool	-	< 2h	- Convulsions généralisées	-ACR réanimé ⇔ tachycardie, troubles de conduction intraventriculaire, troubles de la repolarisation, allongement du QT	-Manoeuvres de réanimation -Intubation -Bicarbonate de sodium -Valproate de sodium -Lavage gastrique -Charbon activé	Guérison
	10,8 g	27,4 mg/l	< 2h	- Convulsions généralisées - Mydriase	-Arrêt cardio-respiratoire réanimé puis troubles de la repolarisation	-Manoeuvres de réanimation -Intubation -Clonazépam - Bicarbonate de sodium -Lavage gastrique -Charbon activé	Guérison
Roustan 1996 (43)	Inconnues	16,3 mg/l	environ 1h	-Coma -Convulsions généralisées -Mydriase	-Tachycardie à complexes larges	-Intubation -Lactate de sodium -Lavage gastrique -Charbon activé	Guérison

#### **IV - OBSERVATIONS CLINIQUES :**

##### 1. Cas n°1 :

Mr D., âgé de 21 ans, sans antécédents particuliers, absorbe des médicaments dans un but suicidaire. On retrouve près de lui, 2 plaquettes de Fonzylane® (Buflomédil) dosé à 150 mg, 36 comprimés de Mestacine® (Minocycline), une boîte d'Algifène® (Ibuprofène) et 5 comprimés de Rodogyl® (Spiramycine-Métronidazole).

Lors de la prise en charge par le SAMU, environ une heure plus tard, le patient est en coma aréactif avec une mydriase bilatérale aréactive. Il présente une dyspnée avec cyanose des extrémités. Rapidement, survient une crise tonico-clonique généralisée, cédant après 2 injections intra-veineuses de 10 mg de diazépam. Le tracé électrocardioscopique montre une tachycardie régulière à complexes fins. La pression artérielle systolique est à 130 mmHg. Devant le tableau neurologique, le patient est immédiatement intubé et ventilé.

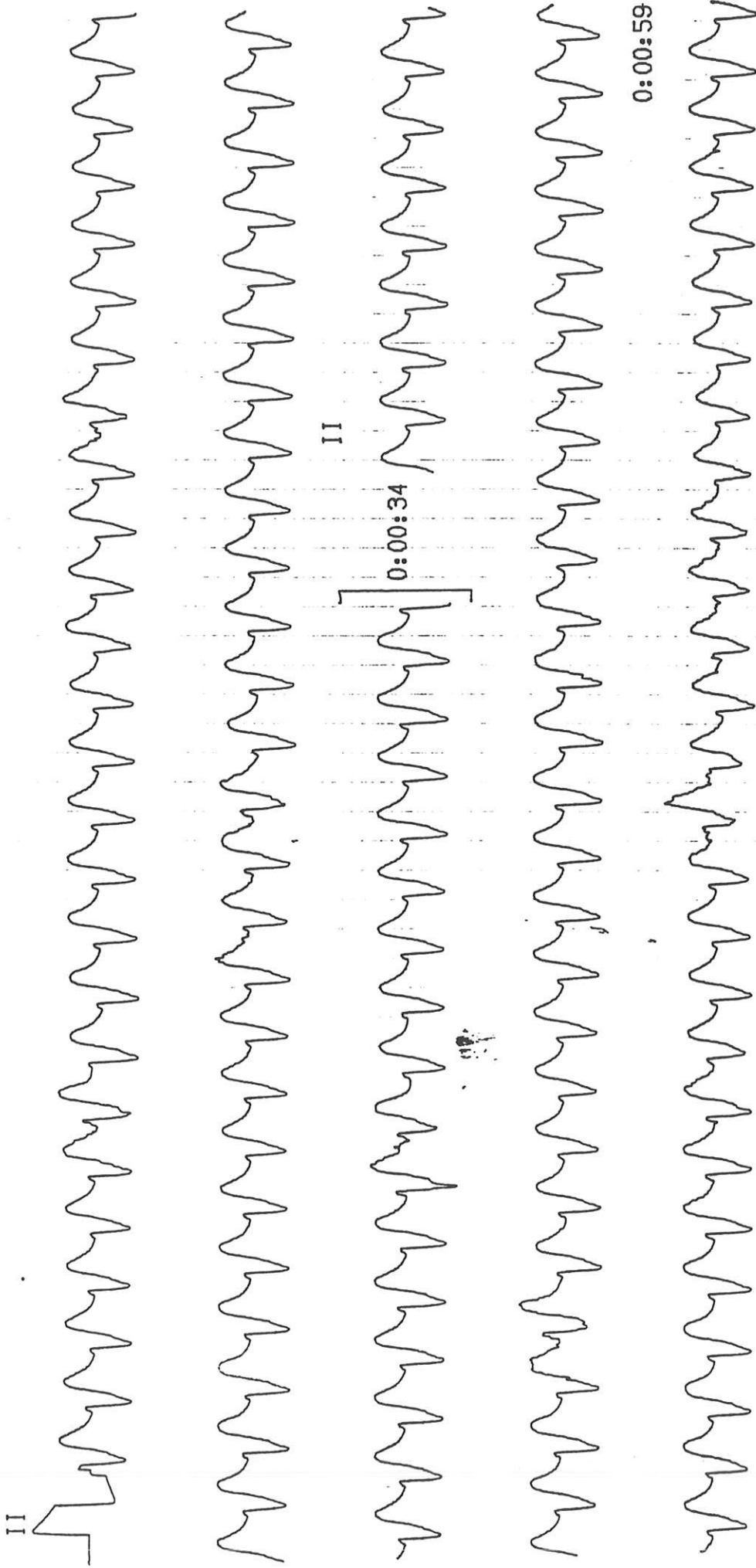
A l'admission aux urgences, on note la persistance d'un coma peu réactif. Les pupilles sont intermédiaires et faiblement réactives. On observe des myoclonies spontanées et déclenchées par la stimulation. Puis, de nouveau, surviennent 2 crises tonico-cloniques généralisées, régressant après l'administration intra-veineuse de 10 mg de diazépam. La pression artérielle systolique est à 120 mmHg. Puis, brutalement, le tracé électrocardioscopique met en évidence une tachycardie à complexes larges, associée à une probable conduction rétrograde aux oreillettes (fig. 1), bien tolérée cliniquement. Devant les troubles conductifs intra-

ventriculaires, une perfusion intra-veineuse de lactate de sodium molaire (150 ml) est débutée. Par la suite, le tracé électrocardioscopique se normalise en quelques minutes, avec réapparition de complexes fins (fig. 2). Mr D. bénéficie d'un lavage gastrique qui s'avère être peu productif. Du charbon activé et du mannitol à 10%, sont ensuite administrés par la sonde gastrique. Le bilan biologique initial est sans particularité. L'électroencéphalogramme réalisé aux urgences, après résolution des épisodes convulsifs, montre quelques ralentissements globaux, mais surtout des activités rapides et diffuses.

Mr D. est transféré en réanimation. L'évolution est alors favorable, permettant l'extubation à la 24ème heure, l'examen neurologique étant strictement normal. L'électrocardiogramme effectué à ce moment est sans particularité (fig. 3). Mr D. quitte le service à la 48ème heure.

Le bilan toxicologique, réalisé à l'admission, met en évidence du Buflomédil à une concentration plasmatique de 16,3 mg/l. La recherche des autres médicaments retrouvés auprès du patient est négative. L'alcoolémie est à 0,25 g/l.

25,0 mm/s:1 cm/mV



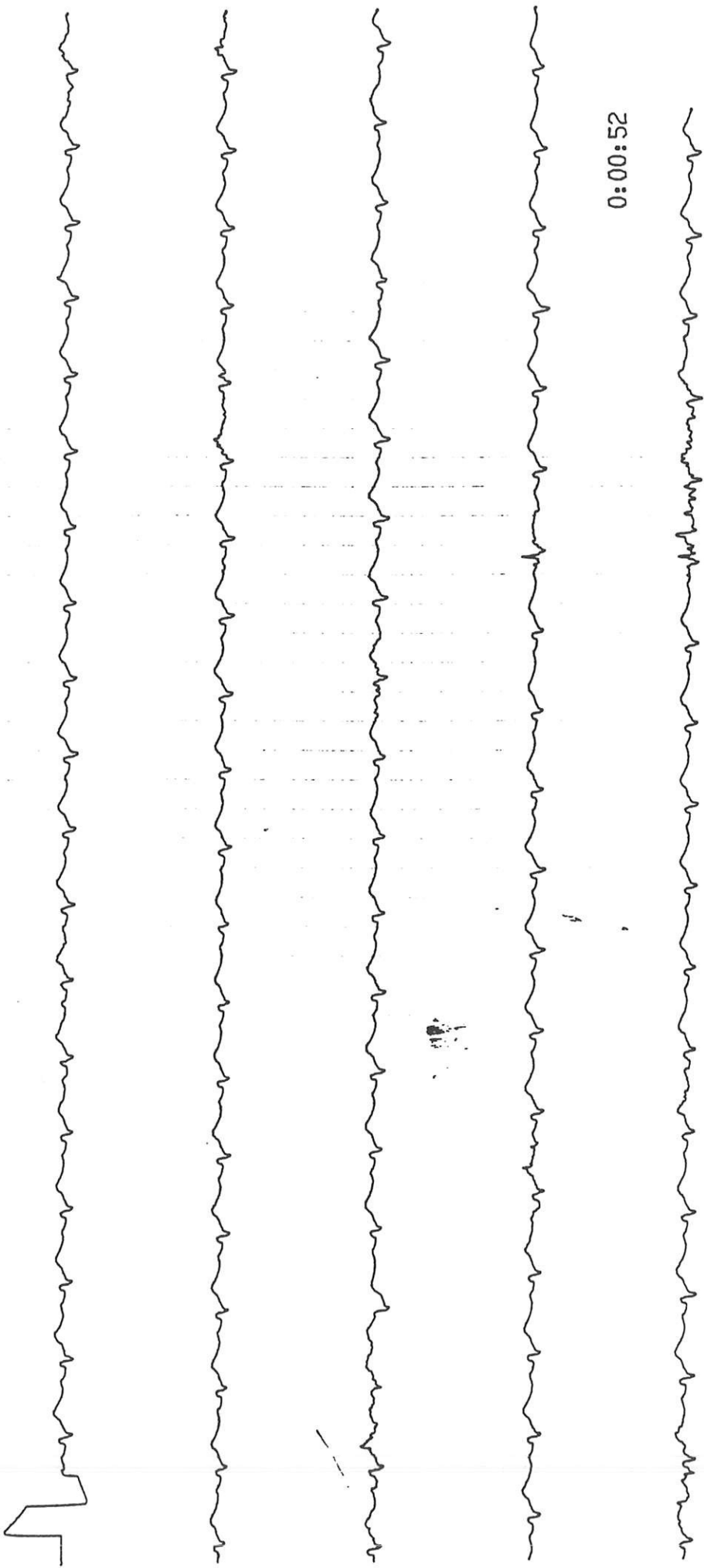
SJTE-01000-0000

F ~ 0.5 40 03583

**FIG. 1 : TRACE ELECTROCARDIOSCOPIQUE  
A L'ADMISSION AUX URGENCES**

25.0 mm/s: 1 cm/mV

II



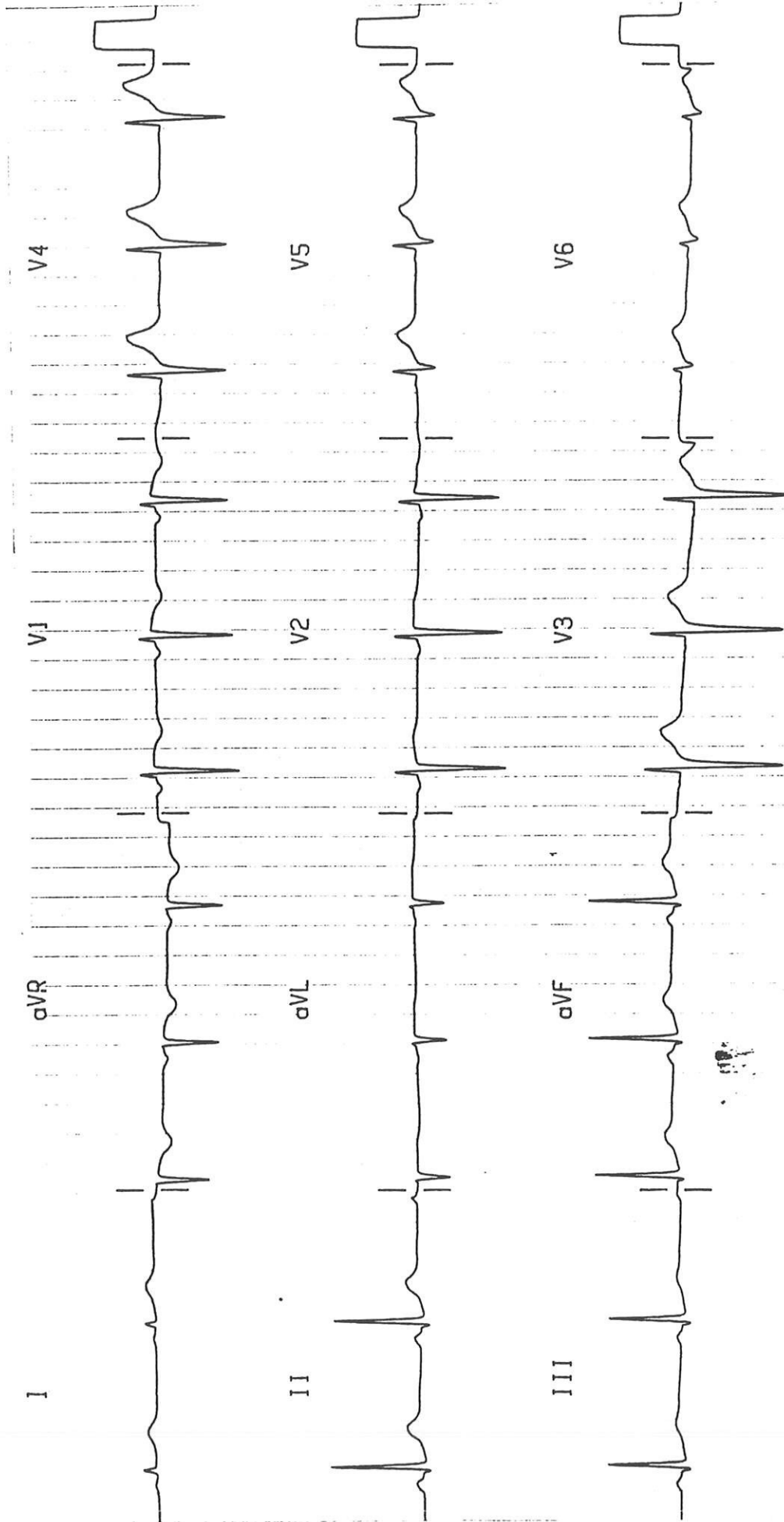
0:00:52

SITE 01000-0000

F 0 5 40

03585

FIG. 2 : TRACE ELECTROCARDIOSCOPIQUE  
APRES PERFUSION DE LACTATE DE SODIUM MOLAIRE



**FIG. 3 : ELECTROCARDIOGRAMME  
A LA 24<sup>ème</sup> HEURE**



## 2. Cas n°2 :

Mme C. âgée de 29 ans, ayant dans ses antécédents, un état dépressif ancien traité par Anafranyl®, Rohypnol®, Equanil®, Tranxène®, et de nombreuses tentatives de suicide, fait un malaise inexplicable avec perte de connaissance sur la voie publique.

Lors de la prise en charge par le SAMU, la patiente est inconsciente, en ventilation spontanée efficace. Les pupilles sont en mydriase bilatérale, aréactives. Rapidement, elle présente une crise convulsive généralisée, cédant après l'injection intra-veineuse de 10 mg de diazépam. Après récupération, le score de Glasgow est à 9. La pression artérielle systolique est à 160 mmHg. Le tracé électrocardioscopique montre une tachycardie à complexes fins.

Au cours du transport vers l'hôpital, une nouvelle crise tonico-clonique généralisée survient, nécessitant 2 injections intra-veineuses de 10 mg de diazépam. L'état hémodynamique est par ailleurs stable.

A son admission aux urgences, la patiente est en coma post-critique avec une réactivité adaptée à la douleur. On observe 2 nouvelles crises convulsives généralisées spontanément résolutive. La pression artérielle systolique est à 120 mmHg. L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale à 100 par minute, une déviation axiale droite et une conduction intra-ventriculaire limite (fig. 1). Le bilan biologique initial est sans particularité. Les gaz du sang artériels mettent en évidence une acidose respiratoire.

Mme C. bénéficie ensuite d'un lavage gastrique qui s'avère être très productif. Au décours de l'évacuation digestive, la patiente présente une désaturation brutale, associée à une bradycardie à 36 par minute, à des troubles de la conduction intra-ventriculaire (complexes QRS à 0,2 s) et à un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré (fig. 2). Puis, rapidement, survient une dissociation électro-mécanique. Mme C. est alors intubée puis ventilée, et bénéficie d'un massage cardiaque externe, ainsi que de l'administration intra-veineuse de 2 mg d'Adrénaline et de 250 ml de bicarbonate de sodium à 42‰. Après 10 minutes de réanimation, on obtient la reprise d'une activité cardiaque efficace, avec, à l'électrocardiogramme, une tachycardie sinusale à 100 par minute, un axe dévié à droite et un sous-décalage ST en latéral (fig. 3).

La patiente est ensuite transférée en réanimation. L'évolution est par la suite favorable. Le réveil neurologique est satisfaisant. Il n'y a aucun déficit sensitivo-moteur et l'état de conscience est correct, permettant l'extubation à la 48ème heure. Mme C. quitte le service au 4ème jour.

L'étude toxicologique des prélèvements, réalisés aux urgences, met en évidence la présence de benzodiazépines, d'antidépresseurs tricycliques et de Buflomédil, dans le liquide gastrique et les urines. Malheureusement, aucune étude quantitative n'a été effectuée.

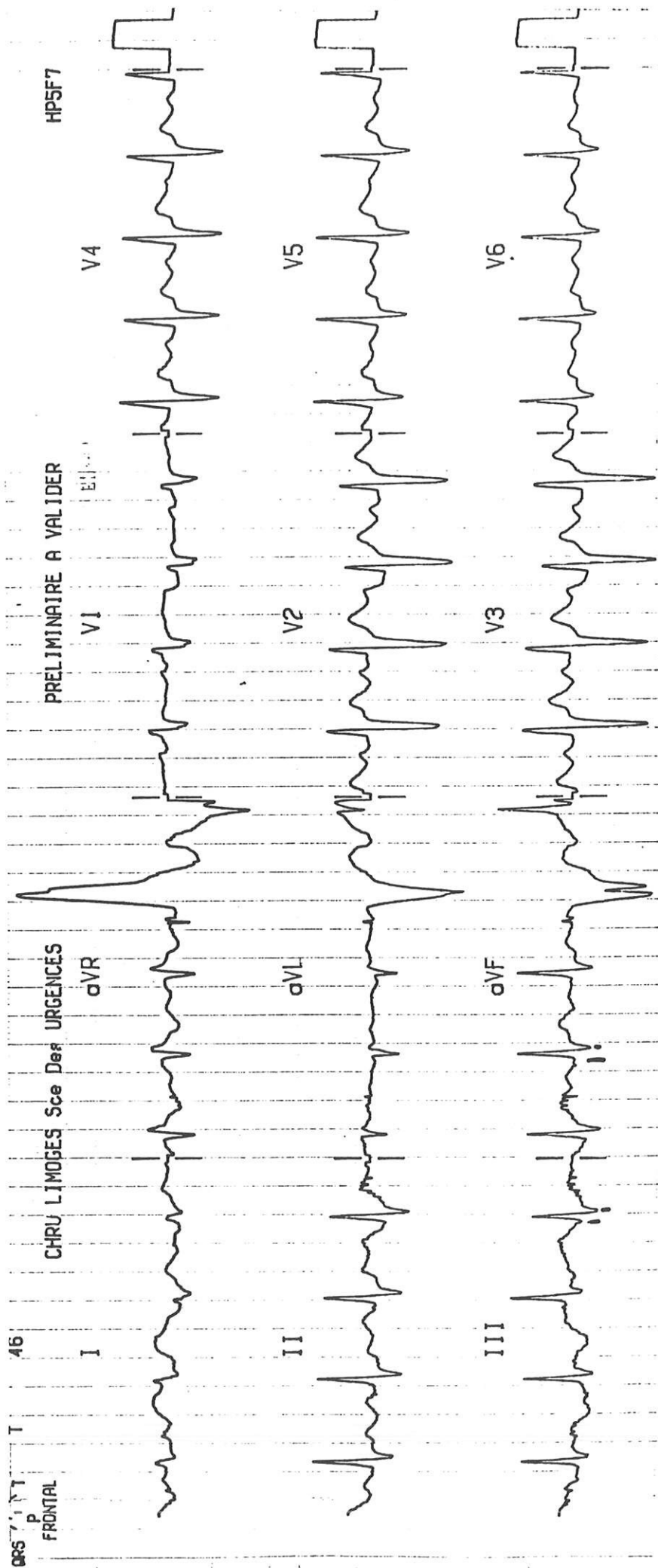
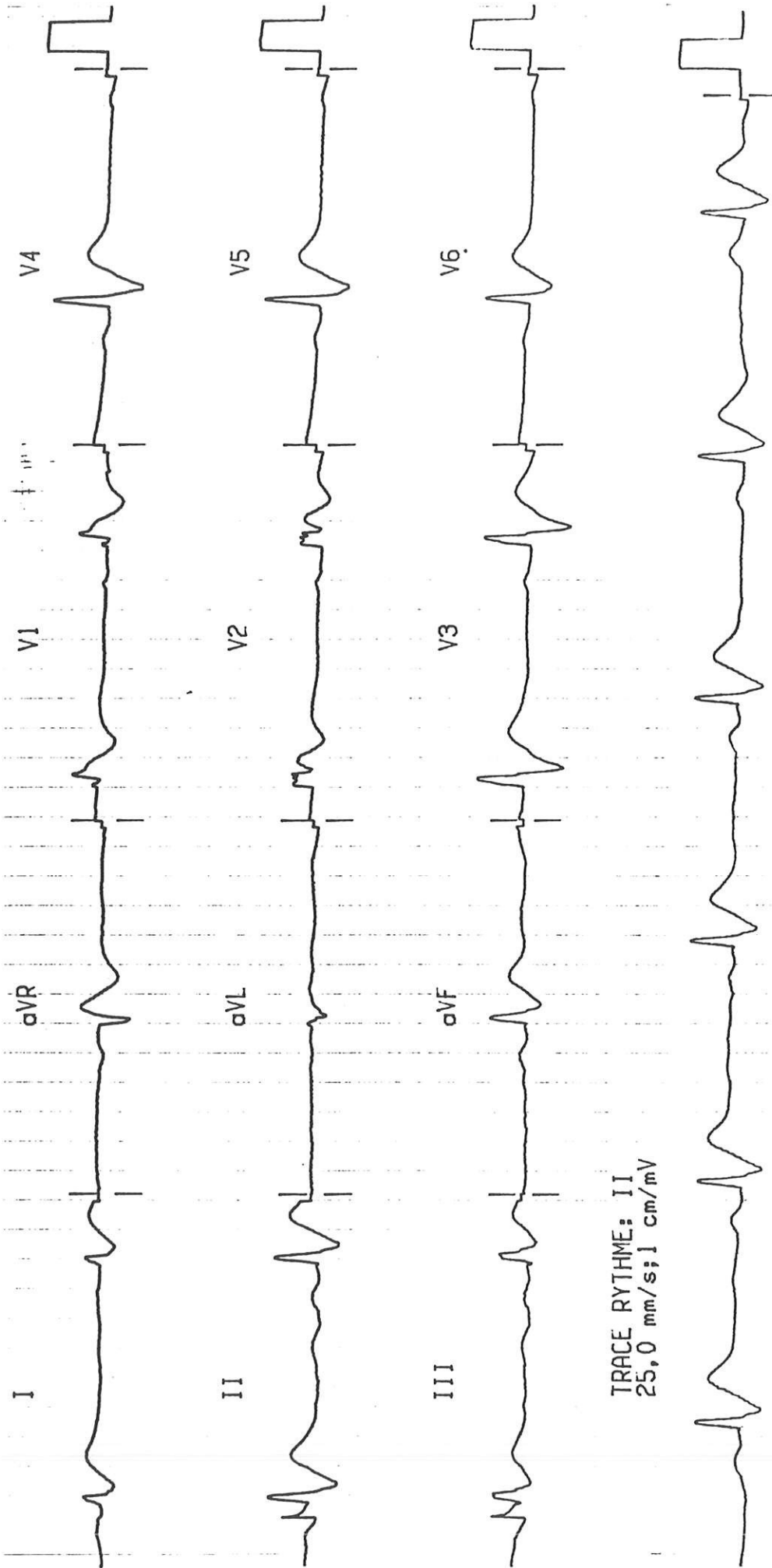
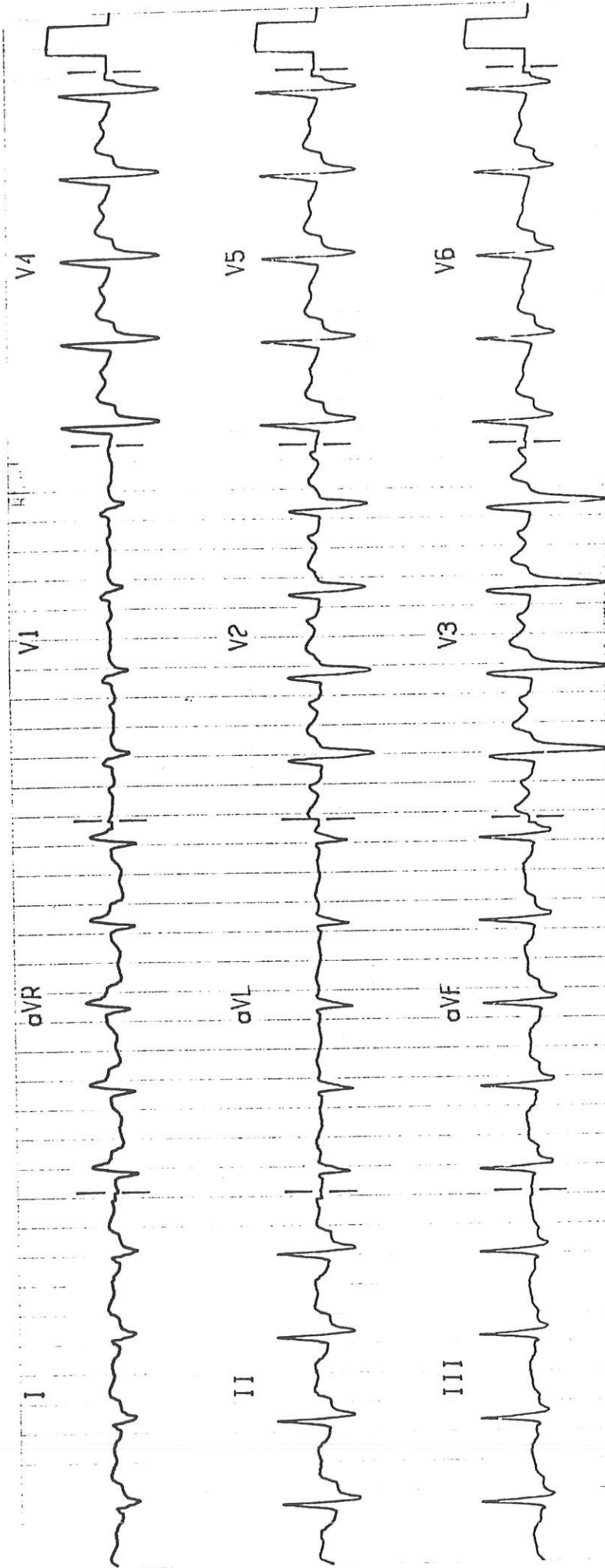


FIG. 1 : ELECTROCARDIOGRAMME REALISE A L'ADMISSION AUX URGENCES



**FIG. 2 : ELECTROCARDIOGRAMME ENREGISTRE  
AU DECOURS DE L'EVACUATION DIGESTIVE**



**FIG. 3 : ELECTROCARDIOGRAMME EFFECTUE APRES 10 MINUTES DE REANIMATION**

### 3. Cas n°3 :

Mr R., âgé de 20 ans, sans antécédents particuliers, absorbe des médicaments dans un but suicidaire, à la suite d'une discorde avec sa compagne.

Cette dernière précise que, dans les heures précédentes, Mr R. a ingéré de grandes quantités de boissons alcoolisées et a fumé du cannabis.

Il est retrouvé inconscient moins de 2 heures plus tard.

Lors de la prise en charge par le SAMU, il est en arrêt cardio-respiratoire. Les pupilles sont en mydriase bilatérale, aréactives. On note une cyanose importante du visage et des extrémités.

Les manoeuvres de réanimation sont immédiatement débutées. Le patient est intubé puis ventilé et bénéficie d'un massage cardiaque externe. Il reçoit 5 mg d'Adrénaline en injection intra-trachéale et 25 mg en injection intra-veineuse, ainsi que du bicarbonate de sodium.

Aucune reprise d'activité cardiaque n'étant obtenue au bout de 45 minutes de lutte, la réanimation est abandonnée.

L'examen du corps ne trouve aucune trace de violence, ni de signes cutanés d'injections toxicomaniaques. Seules sont retrouvées à ses côtés, 2 plaquettes vides de 10 comprimés de Fonzylane®, dosés à 300 mg, représentant une dose totale de 6g de Buflomédil.

#### 4. Cas n°4 :

Le corps de Mme B., âgée de 56 ans, traitée de longue date pour des troubles maniaco-dépressifs par : Théralithe®, Lexomil®, Atrium®, Prozac®, Anafranil® et Trivastal®, est retrouvée en état de mort apparente à son domicile par son époux.

Elle aurait téléphoné environ 1h30 auparavant à un membre de sa famille, pour faire part de son intention de prendre des médicaments dans un but suicidaire.

L'enquête initiale note l'absence de signes de violence et ne retrouve aucune boîte de médicaments auprès du corps.

L'autopsie réalisée dans un but médico-légal, fournit des signes en faveur d'un décès par défaillance cardio-respiratoire aiguë, sous forme d'une congestion viscérale diffuse. L'élément essentiel a été la découverte d'au moins deux variétés de comprimés dans les voies digestives.

Dans ce contexte, l'hypothèse d'un geste suicidaire par absorption excessive de médicaments est la plus vraisemblable.

Cette hypothèse est confirmée par les recherches de toxiques dans les prélèvements qui mettent en évidence :

- du Buflomédil à des concentrations atteignant :

⊕ dans le sang : 88,520 mg/l

⊕ dans les urines : 2,740 mg/l

⊕ dans le liquide gastrique : supérieur à 18 g/l.

- de la clomipramine à un taux élevé atteignant 0,518 mg/l dans le sang

- du lithium, du phénobarbital et de la fluoxétine à des concentrations correspondant aux taux thérapeutiques.

5. Cas n°5 :

Le corps de Mr V., âgé de 51 ans, dépressif connu et traité par Prozac®, Déroxat® et Tranxène®, a été repêché dans un canal.

Une nécropsie est réalisée dans un but médico-légal.

L'examen externe du corps ne retrouve pas de traces suspectes de violence. Les extrémités et le pavillon des oreilles sont cyanosés.

L'autopsie met en évidence des poumons congestifs, siège d'un oedème mousseux séro-sanglant.

L'examen microscopique retrouve une congestion pulmonaire avec signes d'oedème aigu et des foyers de distension pseudo-emphysémateux des alvéoles. La présence d'inhalation d'eau chargée de matériel minéral est évidente sur les sections pulmonaires examinées en lumière polarisée.

L'ensemble de ces constatations est en faveur d'un décès par noyade.

Cependant, l'hypothèse d'une imprégnation médicamenteuse ayant pu intervenir comme facteur favorisant, ne peut être exclue.

L'étude toxicologique des prélèvements :

- du Buflomédil à des concentrations atteignant 9,095 mg/l dans le sang et 17,284 mg/l dans le liquide gastrique
- de la miansérine, du nordazépam et de l'oxazépam à des concentrations correspondant aux taux thérapeutiques.



6. Cas n°6 :

Le corps de Mr C., âgé de 45 ans, sans antécédents connus en dehors d'un état dépressif ancien, traité par Tranxène®, Déroxat®, Surmontil®, Rohypnol®, Ikaran® et Fonzylane®, est découvert gisant sur son lit.

L'enquête initiale retrouve près du corps, les emballages vides de 3 boîtes de Fonzylane® dosé à 150 mg (représentant une dose totale de 13,5g de Buflomédil), et de 3 boîtes de Maxilase®, ainsi qu'un écrit attestant d'une intention suicidaire.

L'examen *post-mortem* réalisé dans un but médico-légal, montre une cyanose du visage s'étendant au cou et à la partie antérieure du thorax, une cyanose majeure des ongles des mains et l'absence de traces de violence.

Le décès est donc attribué à une ingestion volontaire excessive de Fonzylane®.

Malheureusement, aucun dosage ne permet de confirmer cette hypothèse de façon certaine.

## V - DISCUSSION :

Ces observations, bien que peu nombreuses, rappellent la gravité des intoxications aiguës au Buflomédil, 4 patients sur 6 étant décédés.

Pour ce qui concerne les observations n°1 et n°2, la symptomatologie est similaire à celle qui est décrite dans les différentes publications et associe successivement des troubles neurologiques et cardiaques. En effet, comme dans toutes les observations publiées dans la littérature, les convulsions et le coma sont les premières manifestations à apparaître, puis, secondairement surviennent des troubles de la conduction avec élargissement des complexes QRS et pour le cas n°2, une bradycardie sinusale précédant de peu un arrêt cardio-respiratoire. Il faut insister sur le fait que ces anomalies de l'électrocardiogramme sont inaugurales, comme l'ont remarqué Gueugniaud et Coll. (24), Piriou et Coll. (39), ainsi que Legras et Coll. (28), en ce sens qu'elles sont observées alors que les épisodes convulsifs ont complètement régressé, spontanément ou après traitement.

Ces manifestations apparaissent de façon brutale et dans un délai moyen de une heure, menaçant rapidement le pronostic vital en l'absence d'une prise en charge médicale efficace précoce. Ainsi, on peut supposer pour l'observation n°3, de même que pour les cas publiés par Cochard et Coll. (12), Bléry et Coll. (6), ainsi que Nogue et Coll (35), qu'une prise en charge médicale plus précoce aurait peut être été salutaire.

Les 3 dernières observations sont intéressantes puisqu'il s'agit de diagnostics d'autopsies réalisées dans un but médico-légal. Seuls les auteurs

italiens, Guardabasso et Coll. (23) et Masti et Coll. (31), ont publié des cas identiques.

Les troubles de la conduction ont été traités dans l'observation n°1 par du lactate de soude, permettant une normalisation de l'aspect des complexes QRS en quelques minutes comme l'avaient déjà observé Piriou et Coll. (39) et Legras et Coll. (28). On peut se demander si la perfusion de bicarbonate de sodium, lors de la réanimation effectuée dans l'observation n°2, n'a pas contribué à la correction des troubles conductifs.

La concentration plasmatique de Buflomédil ne semble pas influencer de façon certaine l'apparition des symptômes en particulier cardiaques. En effet, ils surviennent pour une concentration égale à 16,3 mg/l dans l'observation n°1, à 24,8 mg/l dans l'observation d'Alberti et Coll. (1) et 97,3 mg/l dans l'observation de Piriou et Coll. (39). A l'inverse, Gouille et Coll. (22) n'ont observé aucun symptôme cardiaque spécifique chez un patient ayant une concentration plasmatique de Buflomédil égale à 57,5 mg/l.

Ces variations peuvent être expliquées par des susceptibilités individuelles, mais également et surtout par des associations médicamenteuses souvent retrouvées comme dans les observations n°2 et n°4. En effet, l'action du Buflomédil est certainement potentialisée par des substances capables d'abaisser le seuil épiléptogène et susceptibles d'induire des troubles du rythme et de la conduction, tels que les antidépresseurs tricycliques et l'alcool.

Les convulsions ont été traitées avec succès, comme pour la totalité des auteurs, par benzodiazépines seules. Etant donné la survenue systématique de convulsions chez tous les patients intoxiqués aigus, il serait envisageable de

proposer un traitement antiépileptique préventif lorsque les patients sont vus avant l'apparition des symptômes.

Lorsque le patient évolue vers l'état de mal épileptique, le traitement repose sur l'administration intra-veineuse simultanée d'un antiépileptique d'action rapide (diazépam ou clonazépam) et d'un antiépileptique d'action prolongée (phénytoïne ou phénobarbital).

Le lavage gastrique est proposé par tous les auteurs. Son indication doit rester large mais sa réalisation doit être prudente. Bien entendu, le patient doit être au préalable intubé et ventilé s'il présente des troubles de la conscience. D'autre part, il ne faut pas négliger la possibilité de réflexe vagal ralentisseur du rythme cardiaque au cours du lavage gastrique, en particulier après absorption de substances cardiotoxiques. On peut supposer que la bradycardie observée dans le cas n°2 a été, sinon provoquée, au moins aggravée au cours du lavage gastrique.

L'analyse de ces observations permet par ailleurs de souligner, comme la plupart des auteurs, la difficulté d'évoquer le diagnostic.

Dans l'observation n°2, les antécédents et la symptomatologie évoquaient la possibilité d'une absorption d'antidépresseurs tricycliques. Or, on remarque que la recherche de Buflomédil a été effectuée dès l'admission de la patiente aux urgences, alors que rien ne permettait de soupçonner une absorption de Fonzylane®.

Cette démarche suppose que l'équipe médicale connaisse la toxicité du Buflomédil. Il est alors important de souligner que cette recherche n'aurait sans doute pas été réalisée, si le cas décrit dans l'observation n°1 ne s'était produit seulement quelques semaines auparavant, sensibilisant l'équipe médicale.

L'intoxication au Buflomédil est rare et par conséquent méconnue. De plus, le Fonzylane® bénéficie d'une réputation de médicament anodin, le dictionnaire Vidal au chapitre surdosage ne signalant qu'une possible agitation ou excitation cérébrale, cédant rapidement à l'administration de benzodiazépines. Il en résulte que le manque d'information représente l'une des plus grandes difficultés diagnostiques.

Les intoxications aiguës au Fonzylane® entrent en fait fréquemment dans le cadre d'intoxications polymédicamenteuses. On peut penser de ce fait qu'un certain nombre d'intoxications sont passées et passeront inaperçues.

Enfin, ces observations confirment la nécessité d'une prise en charge médicale précoce, afin que les patients puissent bénéficier d'une surveillance, et le cas échéant d'un traitement efficace. En effet, on remarque, après analyse des cas publiés dans la littérature et de ces observations que lorsque la prise en charge et le traitement sont précoces, l'évolution est dans la majorité des cas favorable. La demi-vie d'élimination du Buflomédil est courte, et, si les troubles neurologiques et cardiaques aigus sont contrôlés, la symptomatologie s'amende alors rapidement, permettant une guérison sans séquelles.

## V - CONCLUSION

Au paragraphe surdosage, la monographie du dictionnaire Vidal signale simplement une possible agitation ou excitation cérébrale, cédant à l'administration de benzodiazépines.

Or, il est maintenant certain qu'une intoxication aigüe au Buflomédil, peut rapidement menacer le pronostic vital, par des manifestations neurologiques et, ou cardiaques.

Ces intoxications sont peu fréquentes, mais cependant non exceptionnelles, comme le montre ce travail.

Il est donc regrettable que le Buflomédil ne soit toujours pas considéré comme un médicament dangereux, alors que le contenu d'une boîte de comprimés dosés à 150 mg ou à 300 mg est potentiellement mortel !

L'amélioration de la prise en charge des patients passera par une meilleure information du corps médical, actuellement encore nettement insuffisante.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Alberti. A, Valenti. S, Gallo. F, Petolillo. M, Delmote. D.  
Acute Buflomedil intoxication : a life-threatening condition.  
Intensive care med 1994 ; 20 ;219-221.
2. Athanaselis. S, Maravelias. C, Michalodimitrakis. M, Koutselinis. A.  
Buflomedil concentrations in blood and viscera in a case of fatal  
intoxication.  
Clin chem 1984 ; 30 (1) ;157.
3. Balanger. S, Maurel. A, Geslin. P, Pescheloche. M, Lagrue. G.  
Influence du Buflomédil sur l'hémodynamique de le microcirculation.  
Gazette med 1985 ; 92 (38) ; 83-86.
4. Balas. P, Pagratis. N.  
Experience with Buflomedil in peripheral arterial occlusive disease.  
Angiology 1981 ; 32 , 679-685.
5. Barsotti. J, Planiol. Th, Devlamynck. P, Pourcelot. L.  
Etude de l'activité du Fonzylane sur la vitesse circulatoire périphérique  
mesurée par effet doppler dans les artériopathies des membres  
inférieurs.  
Thérapie ; 1978 ; 3 ; 221-231.

6. Blery. C, Douet. N, Fleureaux. O, Artus. M, Hermes. D, Malledant. Y.  
Intoxication par le Buflomédil.  
Cah. anesthésiol. ; 1994 ; 40 (2) ; 129-130.
  
7. Branchereau. A, Fontaine. G, Devin. R, Codaccioni. J. L.  
Etude d'un nouveau vaso-régulateur, le chlorhydrate de Buflomédil.  
Tentative d'objectivation d'un essai thérapeutique.  
Méditerranée médicale 1978 ; 6 ; 35-38.
  
8. Briguglio. F, Briguglio. E, Di-Marco. V, Swat. M, Materia. G,  
Intilisano. A.  
Effects of buflomedil hydrochloride on occlusive arterial disease of  
lower limbs, stage IV.  
Int. Med. Res. 1986 ; 14 ; 115-123.
  
9. Capecchi. P, Laghipasini. F, Sodi. N, Chiavetta. N, Sensi. S, Delalla. A,  
Volpi. L, Di-Perri. T.  
Increase in plasma levels of adenosine and adenine nucleotides after  
intravenous infusion of Buflomedil in humans.  
Cardiovasc pharmacol 1994 ; 15 (1) ; 35-39.
  
10. Clissold. S, Lynch. S, Sorkin. E.  
Buflomedil : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic  
properties and therapeutic efficacy in peripheral and cerebral vascular  
diseases.  
Drugs 1987 ; 33 (5) ; 430-460.



11. Coccheri. S, Palaretti. G, Poggi. M, Tricarico. Mg.  
Improvements in the rheologic properties of blood induced by  
medium-term treatment with Buflomedil in diabetics patients.  
Int. Med. Res. 1982 ; 10 ; 394-398.
  
12. Cochard. G, Quinio. Ph, Tanguy. L Sizun. J, Dubois. A.  
Buflomédil : une urgence toxicologique.  
L'Ouest Med. 1991 ; 24 ; 127.
  
13. Cochard. G, Tanguy. L, Dubois. A, Sizun. J.  
Suicide mortel par intoxication au Buflomédil.  
Presse Med. 1991 ; 20 (35) ; 1739-1740.
  
14. Courbier. R, Bergeron. P, Fouque. R.  
Double-blind capillaroscopic study of the activity of Buflomedil in  
Raynaud's syndrome : A report on 80 cases.  
Angiology 1981 ; 32 ; 676-678.
  
15. Danel. V, Saviuc. Ph, Vincent. F, Barret. L, Debru.J.L.  
Intoxication aigüe mortelle au Buflomédil.  
Toxicol. Clin. Exp. 1988 ; 8 (4) ; 243-246.
  
16. Dormandy. J.A, Ernst. E.  
Effects of Buflomedil on erythrocyte deformability.  
Angiology 1981 ; 32 ; 714-716.

17. Dubourg. A, Scamuffa. R.  
An experimental overview of a new vaso-active drug : Buflomedil HCL.  
Angiology 1981 ; 32 ; 663-675.
  
18. Duteil. J, Henry. M, Boutet. G, Pessonnier. A, Assous. E, Beurier. J.  
Effet du (triméthoxy-2-4-6) phenyl - (pyrrolidine-3) propylcétone ou LL 1656, sur le débit fémoral du chien. Comparaison avec la papavérine.  
Thérapie 1975 ; 30 ; 207-219.
  
19. Endrich. B, Messmer. K.  
Microcirculatory effects of Buflomedil in awake animals.  
Eur. Surg. Res. 1982 ; 14 ; 91-92.
  
20. Fredj. G, Clenet. M, Rousselet. F.  
Dosage du Buflomédil dans les milieux biologiques. Détermination des différents paramètres pharmacocinétiques.  
Thérapie 1978 ; 33 ; 321-332.
  
21. Giovannini. I, Boldrini. G, Chiarla. C.  
Cardiorespiratory and metabolic effects of Buflomedil case reports.  
Angiology 1986 ; 36 ; 207-214.
  
22. Gouille. J.P, Droy. J.M, Moritz. F, Lacroix. C, Charbonneau. P, Bonnarchand. G, Leroy.J.  
Intoxications graves par le Buflomédil : 2 observations.  
Presse Med. 1995 ; 22(24) ; 1048.

23. Guardabasso. B, Palazzo. S, Romano. G, Puglisi. A.  
Avvalenamento acuto mortale da Buflomedile.  
Zacchia 1990 ; 63 (suppl) ; 261-265.
  
24. Gueugniaud. Py, Roux. H, Petit. P.  
Acute Buflomedil intoxication : a critically life threatening condition.  
Intensive care med 1995 ; 21 (5) ; 463.
  
25. Gunder-Remy. U, Weber. E, Lam. G, Chiou. W.L, Mann. W,  
Aynilian. G.H.  
The clinical pharmacokinetics of Buflomedil in normal subjects after  
intravenous and oral administration .  
Eur. J. Clin. Pharmacol 1981 ; 20 ; 459-463.
  
26. Laboratoire Lafon.  
Encéphalopathie myoclonique chez une malade traitée par dose  
excessive de buflomédil.  
Presse Med. 1983 ; 12 (23) ; 1492.
  
27. Laboratoires Lafon - Maisons Alfort. France.  
Fiche d'intervention destinée aux centres Anti-poisons et aux centres  
de Pharmacovigilance - Juin 1992.
  
28. Legras. A, Piquemal. R, Furet. Y, Dequin. P.F, Perrotin. D.  
Buflomedil poisoning : five cases with cardiotoxicity.  
Intensive care med 1996 ; 22 ; 57-61.

29. Leys. D, Pavy. G, Bourgeois . P, Petit.H.  
Myoclonies au cours d'un traitement par Buflomédil.  
Thérapie 1985 ; 40 ; 481.
  
30. Martinez-Sierra. R, Lara.B, Torres. A.  
Buflomedil intoxication : the little-known risk.  
Clin. Toxicol. 1992 ; 30 (2) ; 305-308.
  
31. Masti. A, Monciotti. F.  
Avvelenamento mortale da Buflomedile : nota casistica.  
Zacchia 1995 ; 68 (2) ; 217-224.
  
32. Medernach. Ch, Garnier. R, Efthymiou. M.L.  
Intoxication aigüe par le Buflomédil.  
Nouv. Presse Med. 1981 ; 10 (42) ; 3496.
  
33. Michel. C .  
Aspects cliniques de la toxicité du Buflomédil : à propos de 2  
observations.  
Thèse. Faculté de Médecine de ROUEN. 1996.
  
34. Morcamp. D, Carrara. O, Valuet. M.  
Etat de mal épileptique après intoxication volontaire par le Buflomédil.  
Ann. Med. Int. 1993 ; 144 (3) ; 213-214.

35. Nogué. S, Ruiz. J.L, Nadal. P, Marqués. J.M.Munné. P.  
Intoxicacion mortal por Buflomedil.  
Rev. Toxicol. 1993 ; 10 (1) ; 30-31.
36. Nouaille. Y.  
Etude de quelques observations de pharmacovigilance en gériatrie.  
Diplôme universitaire de troisième cycle de gérontologie et gériatrie.  
Faculté de médecine de LIMOGES 1988 ; 70-81.
37. Olive. G, Fillastre. J.P, Rey. E, D'Athis. P.  
Le Buflomédil chez l'insuffisant rénal.  
Presse Med. 1983 ; 12 (9) ; 579.
38. Otmane-Telba. M, Gury. B, Paulien. R, Feret. J, Nouilhat. F.  
Toxicité neurologique réversible du surdosage au Buflomédil.  
Presse Med. 1985 ; 14 (5); 286.
39. Piriou. V, Jacques. D, Guerin. C, Thouret. J.M, Combourieu. E,  
Fournier. G.  
Intoxication aigüe grave au Buflomédil.  
Ann. Fr. Anesth. Reanim. 1995 ; 14 ; 432-434.
40. Rey. E, Barrier. G, D'Athis. P, De Lauture. D, Richard. M.O,  
Lirzin.J.P, Sureau. C, Olive. G.  
Pharmacokinetics of Buflomedil after intravenous and oral  
administration.  
Int. J. Clin. Pharmacol. ; Ther Toxicol. 1980 ; 18 ; 437-441.

41. Rey. E, D'Athis. P, Richard. O, Fillastre. J.P, Olive. G.  
Pharmacokinetics of Buflomedil after intravenous administration in patients with chronic renal failure.  
Int. J. Clin. Pharmacol. ; Ther Toxicol. 1984 ; 22 (12) ; 648-652.
  
42. Rey. E, D'Athis. P, Richard. M.O, Guerre. J, Dorfman. P, Bercoff. E, Olive.G.  
Buflomedil kinetics in patients with liver diseases.  
Int. J. Clin. Pharmacol. ; ther Toxicol. 1986 ; 24 ; 408-414.
  
43. Roustan. J, François. B, Marquet. P, Desachy. A, Slaouti. P, Gay. R.  
Intoxication aigüe au Buflomédil : intérêt du lactate de soude pour traiter les troubles de conduction cardiaque.  
Sous presse.
  
44. Ryckewaert. J.J, Maurel. A, Marguerie. G.  
In vitro studies of the effects of Buflomedil on platelet responsiveness.  
Haemostasis 1990 ; 20 ; 181-191.
  
45. Schmidt. C, Legras. B, Royer. R.J, Schmitt. J. Etude du Buflomédil dans le traitement des artérites graves des membres inférieurs.  
Angéiologie 1981 ; 33 ; 239-241.

46. Sunder-Plassmann. L, Mebmer. K, Becker. H.M.  
Tissue PO<sub>2</sub> and transcutaneous PO<sub>2</sub> as guidelines in experimental and clinical drug evaluation.  
Angiology 1981 ; 32 ; 686-698.
47. Tracqui. A, Deveaux. M, Kintz. P, Mangin. P, Gosset. D.  
A fatal case of Buflomedil self-poisoning toxicological data and literature review.  
Forensic Sci. Int. 1985 ; 71 (1) ; 43-49.
48. Treves. R, Desproges-Gotteron. R.  
Encéphalopathie myoclonique chez une malade traitée par une dose excessive de Buflomédil.  
Presse Med. 1983 ; 12 ; 645.
49. Vanhoutte. P.M.  
Cardiovascular pharmacology of Buflomedil.  
Bibl. Cardiol. 1984 ; 38 ; 209-221.
50. Vidal (dictionnaire) 1997.

## TABLE DES MATIERES

<b><u>I - INTRODUCTION</u></b>	p.12
<b><u>II - GENERALITES</u></b>	p.13
1. Présentation de la molécule	p.13
1-1. Structure	p.13
1-2. Présentation galénique	p.14
2. Propriétés pharmacologiques	p.14
2-1. Effets hémostatiques	p.15
2-1-1. Action sur la déformabilité érythrocytaire	p.15
2-1-2. Action sur l'aggrégation plaquettaire	p.16
2-2. Effets cardiovasculaires	p.16
2-2-1. Action au niveau microcirculaire	p.16
2-2-2. Action sur le muscle lisse vasculaire	p.17
2-2-3. Action sur le débit fémoral	p.18
2-2-4. Action sur la fonction cardiaque	p.18
2-2-5. Action sur la pression artérielle	p.19
2-2-6. Aspects cliniques	p.19
2-3. Autres propriétés	p.20
2-3-1. Action sur le système nerveux central	p.20



2-3-2. Action sur la coagulation	p.20
2-3-3. Action sur le rein	p.21
3. Propriétés pharmacocinétiques	p.21
3-1. Absorption - biodisponibilité	p.21
3-2. Distribution	p.22
3-3. Evolution des concentrations plasmatiques	p.23
3-4. Métabolisme - élimination	p.24
3-5. Facteurs modifiant la pharmacocinétique	p.26
3-5-1. L'âge	p.26
3-5-2. L'insuffisance rénale	p.26
3-5-3. L'insuffisance hépatique	p.27
4. Dosage en milieux biologiques	p.27
5. Indications thérapeutiques	p.28
6. Posologies et mode d'administration	p.28
7. Effets secondaires	p.29
<b><u>III - INTOXICATION AU BUFLOMEDIL</u></b>	<b>p.31</b>
1. Etudes toxicologiques	p.31
1-1. Toxicité aigüe	p.31
1-2. Toxicité chronique	p.31
1-3. Embryo et foeto-toxicité	p.31

2. Circonstances de survenue	p.32
3. Manifestations cliniques	p.33
3-1. Manifestations neurologiques	p.33
3-2. Manifestations cardiovasculaires	p.36
3-3. Manifestations métaboliques	p.38
3-3-1 Hypokaliémie	p.38
3-3-2. Hyperglycémie	p.39
3-3-3. Acidose métabolique	p.39
4. Diagnostic différentiel	p.39
5. Aspects thérapeutiques	p.40
5-1. Le lavage gastrique	p.41
5-2. Traitement des manifestations neurologiques	p.41
5-3. Traitement des manifestations cardiovasculaires	p.41
5-4. Traitement des perturbations métaboliques	p.42
5-5. Epuration extra-rénale	p.42
6. Evolution - pronostic	p.42
Tableaux récapitulatifs des observations de la littérature	p.44
<b><u>IV - OBSERVATIONS CLINIQUES</u></b>	p.50
1. Cas n°1	p.50

2. Cas n°2	p.55
3. Cas n°3	p.60
4. Cas n°4	p.61
5. Cas n°5	p.62
6. Cas n°6	p.63

<b><u>V - DISCUSSION</u></b>	p.64
------------------------------	------

<b><u>VI - CONCLUSION</u></b>	p.68
-------------------------------	------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

ON A IMPRIMER N° 34

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

JARRY (Florence). — Intoxication au buflomédil : un risque vital sous-estimé. A propos de 6 observations. — 84 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1997).

**RESUME :**

Réputé peu toxique, le Buflomédil est largement prescrit pour le traitement des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, et de la maladie de Raynaud. Les effets secondaires sont en effet rares et transitoires aux posologies habituelles.

La gravité de l'intoxication aiguë est encore trop souvent sous-estimée.

La symptomatologie, susceptible d'apparaître pour une dose absorbée supérieure ou égale à 3 g ou 50 mg/kg, se traduit par des convulsions, voire un état de mal épileptique, et par des troubles du rythme et de la conduction ventriculaire sévères.

La prise en charge doit être précoce et s'effectuer par transport médicalisé vers une unité de réanimation. L'essentiel du traitement reste symptomatique, néanmoins, les sels de sodium hypertoniques sont le traitement de choix des troubles de la conduction intra-ventriculaire.

Après la phase aiguë, l'évolution est le plus souvent favorable si la prise en charge est adaptée. Le pronostic vital peut autrement être mis en jeu dans un délai de une heure.

Les auteurs rapportent six cas parmi lesquels quatre décès sont à déplorer, illustrant la gravité de ces intoxications.

**MOTS-CLES :**

- Buflomédil.
- Intoxication.
- Neurotoxicité.
- Cardiotoxicité.

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur GASTINNE.  
Juges : Monsieur le Professeur DUMONT.  
Monsieur le Professeur PIVA.  
Monsieur le Docteur FRANÇOIS.  
Membre invité : Monsieur le Docteur PETITCOLIN. ▸