

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

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

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

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

La trimébutine à forte dose peut-elle induire une intoxication grave ?

Auto saisine du CCTV / Saisine Afssaps

Octobre 2011

Rapporteurs : C. Cabot, P. Saviuc

Ont contribué à ce rapport :

Afssaps : F. Belmahdi, I. Bidault

CTV de Grenoble : L. Sarfati

CAPTV de Toulouse : N. Amouroux, F. Pélissier, A. Florent

CEIP : V. Gibaja (Nancy), A. Boucher (Lyon)

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Vincent Gazin (Afssaps)

Experts : Samy Babai (CRPV Créteil), Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Boucher (CEIP-A Lyon), Claudine Cabot (CAPTV Toulouse), Luc de Haro (CAPTV Marseille), Luc Ferrari (CAPTV Nancy), Vincent Gazin (Afssaps), Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Corine Pulce (CAPTV Lyon), Antoine Villa (CAPTV Paris).

Source des données

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les Centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

L'extraction des bases de cas a été réalisée respectivement par Philippe Saviuc (CTV-Grenoble), Damien Peucelle (CAPTV-Lille) et Jacques Manel (CAPTV-Nancy).

Les données de pharmacodépendance ont été traitées par Valérie Gibaja (CEIP-Nancy) et Alexandra Boucher (CEIP-Lyon).

Les données de pharmacovigilance ont été traitées par Irène Bidault (Afssaps).

Les données expérimentales ont été résumées par Fadila Belmahdi (Afssaps) et Noël Amouroux (CAPTV-Toulouse)

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : L. Lagarce, L. Ferrari, S. Ginisty, F. de Bels, V. Gazin, S. Sinno-Tellier
- validé par le GT médicament le 20 octobre 2011
- validé par la cellule opérationnelle le 10 novembre 2011
- validé par le CCTV le 1^{er} décembre 2011

Diffusion

CAPTVs, DGS, InVS, Anses, Afssaps, MSA,
Sites des CAPTV, Toxalert

Contact

Philippe Saviuc, CTV de Grenoble

Tél. 04 76 76 59 46; mél: psaviuc@chu-grenoble.fr

Sommaire

SOMMAIRE	3
GLOSSAIRE	4
RESUME	5
1 MATERIEL ET METHODES	6
1.1 « COUP DE SONDE » A LA RECHERCHE DE CAS GRAVES	6
1.2 ENQUETE RETROSPECTIVE	7
1.3 DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE	7
1.4 DONNEES DE PHARMACODEPENDANCE	7
1.5 DONNEES NON CLINIQUES	8
2 RESULTATS	8
2.1 COUP DE SONDE	8
2.1.1 Ensemble des résultats	8
2.1.2 Cas graves	8
2.2 ENQUETE RETROSPECTIVE	15
2.2.1 Description de la population	15
2.2.2 Exposition à la forme injectable de Débridat® (5 cas)	17
2.2.3 Exposition à des formes orales de Débridat® (361 cas)	18
2.3 DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE	25
2.3.1 Effets cardiovasculaires	25
2.3.2 Convulsions	27
2.3.3 Cas supplémentaires des firmes	28
2.4 DONNEES DE PHARMACODEPENDANCE	28
2.5 DONNEES NON CLINIQUES	30
2.5.1 Physico-chimie	30
2.5.2 Pharmacocinétique	31
2.5.3 Pharmacodynamie	31
2.5.4 Toxicologie	33
2.5.5 Pharmacodépendance	34
3 DISCUSSION	35
4 CONCLUSION	38
5 REFERENCES	39
6 ANNEXES	41
6.1 RESUMES DES CAS CONSTITUANTS LE SIGNAL (12 OCTOBRE 2010)	41
6.2 SAISINE DE L'AFSSAPS	43
6.4 PERIODE DE DISPONIBILITE DES DONNEES	48
6.5 FEUILLE DE RECUEIL	49
6.6 RESUME DES CAS D'EXPOSITION	50
6.6.1 Circonstance accidentelle (n=72)	50
6.6.2 Contexte thérapeutique (n=171)	53
6.6.3 Conduite suicidaire (n=102)	60
6.6.4 Autre circonstance (n=16)	64
6.7 ETUDE PROSPECTIVE	66

Glossaire

Afssaps	: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ATC	: système de classification anatomique, thérapeutique et chimique de l'OMS
ATCD	: antécédents
BNPV	: base nationale de pharmacovigilance
CAPTIV	: centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: comité de coordination de toxicovigilance
CEIP-A	: centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et l'addiction
CNSP	: commission nationale des stupéfiants et psychotropes
CTV	: centre de toxicovigilance
CRPV	: centre régional de pharmacovigilance
DL50	: dose létale 50
DSI	: dose supposée ingérée
EEG	: électroencéphalogramme
GCS	: Glasgow coma score
InVS	: Institut de veille sanitaire
IV	: intraveineux
Mesh	: medical subject headings (thesaurus de référence de la National library of medicine)
RCP	: résumé des caractéristiques des produits
PA	: pression artérielle
PAS	: pression artérielle systolique
SNC	: système nerveux central

Résumé

La trimébutine fait partie des substances actives antispasmodiques les plus couramment prescrites en France. Elle a une action sur le tractus gastro-intestinal notamment grâce à son effet agoniste sur les récepteurs périphériques opioïdes μ , κ et δ , ce qui entraîne la libération ou la modulation de libération de peptides gastro-intestinaux.

Le 12 octobre 2010, au cours d'une réunion du groupe de travail « Médicament » du Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), l'existence de trois cas d'intoxication grave par trimébutine a été révélée ; la symptomatologie regroupait des convulsions, une tachycardie ventriculaire ; sur ces trois cas, on note deux évolutions favorables et un décès, ce qui a valu une auto saisine du CCTV puis une saisine de l'Afssaps. L'objectif de ce travail était de vérifier ce signal en analysant les informations disponibles dans les bases de cas et la bibliographie.

Plusieurs études rétrospectives ont été réalisées, recensant :

- les cas graves d'intoxication, puis l'ensemble des cas symptomatiques après une exposition à la seule trimébutine, à partir des systèmes d'information des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV),
- les cas d'intoxication ou d'effets secondaires neurologiques ou cardiovasculaires à partir des données notifiées aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV),
- les cas colligés à partir des données des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et l'addiction (CEIP-A),
- les cas colligés par les firmes.

Enfin un point bibliographique sur la toxicité de la trimébutine a été réalisé.

Lors de l'interrogation « coup de sonde » réalisée à partir du système d'information des CAPTV, à la recherche de cas sévères, 49 cas ont été dénombrés, en grande partie reliés à la présence de trimébutine associée à d'autres spécialités. Une dizaine de cas ont mérité plus d'attention ; ils pouvaient être divisés en convulsions (3 cas), bradycardie (5 cas) et 2 décès tous mal ou incomplètement expliqués. Mais dans 3 cas seulement, la trimébutine était l'unique agent toxique recensé.

L'étude de tous les cas symptomatiques en lien avec une exposition présumée à la seule trimébutine, recensés dans les CAPTV entre 1974 et le 31 mai 2011 a permis de recenser 366 cas symptomatiques, et de retenir parmi eux plusieurs cas d'exposition avec des convulsions (3 cas), une bradycardie (3 cas) dont un avec un trouble du rythme.

Les données provenant des centres de pharmacovigilance ou des firmes ont permis de retrouver un cas supplémentaire (bradycardie avec trouble de la conduction). Les données de pharmacodépendance explorées pour détecter d'éventuels effets lors de l'utilisation fréquente de fortes doses n'ont pas apporté de nouveau cas. La revue de la littérature portant sur les cas d'intoxication à la trimébutine a permis de détecter 2 autres cas de décès avec confirmation analytique.

Les études de toxicité subchronique ont objectivé à de fortes doses une excitation du système nerveux central (effet convulsivant chez le rat, rigidité, hyper extension, tremblement et ataxie chez le chien). Les études de pharmacodynamie ont montré sur des modèles cellulaires un effet sur les canaux calciques, sodiques et potassiques, à des concentrations élevées, témoignant d'un effet sur le myocarde (effet chronotrope négatif et faiblement pro-arythmogène).

Cet ensemble d'informations est apparu suffisamment cohérent pour permettre d'envisager la possibilité de survenue d'effets cardiaques et neurologiques lors de surdosage à la trimébutine, sans toutefois en établir la preuve formelle. Un certain nombre de questions restent posées quant aux circonstances d'apparition de ces effets : profil des intoxiqués (femmes jeunes) ? Effet dose-dépendant (non démontrable dans cette étude) ? Susceptibilité individuelle ? Existence d'un métabolite dont la toxicité pourrait être démasquée par une activation enzymatique / un défaut d'inactivation enzymatique ? Toxicité des métabolites d'hydrolyse de la trimébutine ? Comment expliquer des effets neurologiques centraux alors que le passage de la barrière hémato-encéphalique paraît faible ?

Des recommandations sont proposées pour accroître les connaissances manquantes (métabolisme, distribution), pour consolider ce signal (mise en place d'une étude prospective de recueil de cas dans les CAPTV) de même qu'une modification du RCP afin de permettre la sensibilisation du clinicien.

Contexte

La trimébutine fait partie des substances actives antispasmodiques les plus couramment prescrites en France (notamment Débridat[®]) pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif. Elle a une action sur le tractus gastro-intestinal grâce à son effet agoniste sur les récepteurs périphériques opioïdes μ , κ et δ , ce qui entraîne la libération ou la modulation de libération de peptides gastro-intestinaux. Un effet sur le système cholinergique et le système adrénergique *in vivo* et un blocage des canaux sodiques *in vitro* ont par ailleurs été démontrés [1,2].

Le 12 octobre 2010, au cours d'une réunion du groupe de travail « Médicament » du Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), l'existence de trois cas d'intoxication grave impliquant la trimébutine recueillis par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) d'Angers, Marseille et Toulouse a été révélée (notamment cas avec convulsions, tachycardie ventriculaire, cas de décès, en présence de Débridat[®] seul ou associé à d'autres spécialités, cf. annexe 1). Depuis, l'un d'entre eux a fait l'objet d'une publication [3].

La cellule opérationnelle du CCTV, informée de ce signal le 13 octobre 2010, s'est autosaisie. Par la suite, une saisine de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est venue conforter le 6 mai 2011 l'intérêt manifesté vis-à-vis de ce signal (cf. saisine en annexe 2).

L'objectif principal de ce travail est de vérifier ce signal en recensant dans les systèmes d'information des CAPTV mais aussi de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et auprès des firmes d'éventuels autres cas graves en lien avec la prise de trimébutine ; l'objectif secondaire est de dresser le profil de toxicité aiguë de la trimébutine.

1 Matériel et méthodes

Plusieurs sources de données ont été mobilisées. A partir des systèmes d'information des CAPTV, deux études rétrospectives ont été réalisées la première a consisté en un « coup de sonde » et la seconde sous forme d'enquête. A partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), les données des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont été analysées ; les firmes ont, par ailleurs, été sollicitées. Les centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et l'addiction (CEIP-A) ont été invités à transmettre les cas notifiés. Enfin, un point bibliographique sur la toxicité de la trimébutine a été réalisé.

1.1 « Coup de sonde » à la recherche de cas graves

L'objectif de cette étude rétrospective était de recenser les cas graves colligés par les CAPTV dans lesquels une spécialité contenant de la trimébutine était présente, seule ou associée à des spécialités ou à des agents non médicamenteux. Un cas d'exposition est une personne exposée à la trimébutine molécule seule en cause ou associée à un ou plusieurs autres principes actifs. Cette interrogation « coup de sonde » du système d'information des CAPTV devait permettre de recenser entre le 1^{er} janvier 1999 et le 12 octobre 2010 (date du signal) le nombre total de cas d'exposition, le nombre de cas d'exposition avec symptômes, avec des signes de gravité ou associés à un décès. Ultérieurement, cette interrogation initiale a été mise à jour jusqu'à la date du 31 mai 2011.

La gravité a été définie pour ce travail à partir des signes présents dans les 3 cas index : présence d'un coma et/ou de convulsions, d'un état de mal épileptique, d'une bradycardie, d'une hypotension artérielle < 80 mm Hg, d'un trouble du rythme cardiaque, d'une bradypnée / pause respiratoire ou d'un arrêt cardiaque.

Ont été recueillis l'âge, le sexe, l'année, les circonstances de l'exposition, les agents en cause et leur quantité, les symptômes et leur délai d'apparition, les résultats des analyses toxicologiques. La lecture des commentaires des dossiers informatisés a permis, parfois, d'accéder à une information complémentaire utile. L'information a été complétée à partir des dossiers source disponibles au niveau de chacun des CAPTV concernés. L'imputabilité a été appréciée d'une part par les praticiens des centres de pharmacovigilance à partir de la méthode française d'imputabilité de pharmacovigilance [4]

et d'autre part par les praticiens des centres de toxicovigilance à partir de la méthode d'imputabilité en cours de validation dans sa version 5.2 d'avril 2011 (annexe 3).

1.2 Enquête rétrospective

En seconde approche, une analyse rétrospective de l'ensemble des cas symptomatiques d'exposition à la trimébutine seule, colligés par les CAPTV, a été réalisée.

Un cas d'exposition est une personne symptomatique, exposée par voie orale ou intraveineuse à un seul agent, celui-ci contenant de la trimébutine.

La base des produits et compositions du système d'information des CAPTV a permis de sélectionner l'ensemble des spécialités contenant de la trimébutine (Débridat[®], Débricalm[®], Transicalm[®], Transacalm[®], Modulon[®], Modulite[®] et médicaments génériques).

Les cas enregistrés entre le 3 mars 1974 et le 31 mai 2011 ont été recherchés dans l'ensemble des bases de données des centres antipoison actuelles et historiques. Les périodes de disponibilité des données sont précisées en annexe 4).

Pour chacun des dossiers sélectionnés, et pour les dossiers sources ayant pu être localisés dans les différents CAPTV, une feuille de recueil standardisée a été renseignée (1 feuille par cas d'exposition, cf. annexe 5).

La saisie et l'analyse ont été réalisées par les CAPTV de Toulouse / CTV de Grenoble. L'imputabilité et la gravité ont été estimées comme précédemment.

L'analyse a envisagé successivement les expositions par voie intraveineuse et par voie orale. Ces dernières ont été ensuite séparées en expositions accidentelles (circonstances « classiques », accident de la vie courante et « défaut de perception du risque »), contexte suicidaire, contexte thérapeutique (« erreur thérapeutique », « accident thérapeutique », « mésusage ») et « autres circonstances ». Les éventuels doublons ont été supprimés.

1.3 Données de pharmacovigilance

La base nationale de pharmacovigilance (BNPV), recensant tous les cas colligés dans les centres régionaux de pharmacovigilance, a été interrogée (pas de retour aux dossiers sources).

Le cas est un patient enregistré dans la BNPV entre le 1^{er} janvier 1985 et le 28 juin 2011, à la suite d'un effet indésirable apparu lors d'un traitement ou d'une exposition non thérapeutique, accidentelle ou volontaire, pour lequel une spécialité à base de trimébutine a été codée. Ont été identifiés :

- le nombre de cas quel que soit l'effet allégué,
- le nombre de cas avec un effet cardio-vasculaire (système organe classe [SOC] cardiaque ou vasculaire),
- le nombre de cas avec convulsions.

Seuls les cas avec effet cardiovasculaire et convulsions ont été analysés selon la circonstance (contexte thérapeutique, exposition accidentelle / volontaire). L'objectif était, à cette étape, de ne pas méconnaître des cas d'intoxication grave (symptômes cardiaques ou neurologiques) qui auraient été notifiés en pharmacovigilance.

Les données notifiées aux firmes pharmaceutiques ont été mobilisées. Les firmes commercialisant la spécialité princeps (Pfizer) ou une spécialité générique (une quinzaine de firmes) ont reçu un courrier de la part de l'Afssaps leur demandant de transmettre les cas qui leur avaient été notifiés, en rapport avec un surdosage / des effets cardiaques ou neurologiques graves.

Les éventuels doublons entre les différentes sources ont été recherchés et sont mentionnés.

1.4 Données de pharmacodépendance

A l'occasion d'une demande par le laboratoire Pfizer d'exonération de la liste II des substances vénéneuses pour la spécialité Débricalm[®], un point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine avait été fait à l'occasion de la séance du 22 octobre 2009 de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de l'Afssaps [5]. Une mise à jour des données a été réalisée à partir des données de pharmacodépendance recueillies après 2009. Ces données issues du réseau des CEIP-A ont été complétées avec celles provenant des CRPV.

1.5 Données non cliniques

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Toxnet*, *Medline*, *Pubmed*, *Embase* s'appuyant sur un algorithme de mots clefs et l'utilisation de termes Mesh. Elle a identifié préférentiellement les données expérimentales publiées en langue française ou anglaise après 1960. Elle a été complétée par une recherche manuelle. L'expertise du Docteur P. Gandia (maître de conférence au Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie Clinique de Toulouse) a été mobilisée pour détailler voies métaboliques et métabolites de la trimébutine.

2 Résultats

2.1 Coup de sonde

2.1.1 Ensemble des résultats

Sur la période 1999 - 31 mai 2011, après élimination d'un doublon repéré parmi les cas de décès, 2083 cas d'exposition au Débridat® / trimébutine associé ou non à un autre agent ont été recensés dans le système d'information ; parmi ces cas 658 étaient symptomatiques (31,6%), 49 mentionnaient la présence d'un signe de gravité (5,9% des cas symptomatiques) et 4 rapportaient un décès. Ils sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Interrogation trimébutine : résultats globaux (1^{er} janvier 1999 – 31 mai 2011)

Cas d'exposition	Seul agent		Association de plusieurs agents		Total	
	n	%	n	%	n	%
ensemble des cas	1141	100,0	942	100,0	2083	100,0
cas avec symptômes	176	15,4	482	51,2	658	31,6
cas avec signe de gravité	3	0,3	46	4,9	49	2,4
cas associé à un décès	0	0,0	4	0,4	4	0,2

Ce tableau sera mis à jour dans un second temps pour la période du 13 Octobre 2010 au 31 Mai 2011.

2.1.2 Cas graves

Aux 35 cas graves, dont 2 cas mentionnant un décès, identifiés entre le 1^{er} janvier 1999 et le 12 octobre 2010 (date du signal) se sont ajoutés 14 autres cas graves, dont 2 décès, recensés lors de la mise à jour effectuée le 31 mai 2011. L'analyse a donc porté sur 49 cas graves (dont 4 décès), résumés dans le tableau 2. Seuls 4 de ces cas étaient survenus lors d'une exposition mono médicamenteuse (en bleu et en italique dans le tableau ; les cas index sont en gras).

Une surreprésentation des femmes jeunes est à noter parmi ces cas graves :

- les femmes représentaient 61 % des cas graves, l'âge médian était de 20 ans (de 13 à 57 ans) ; 9 femmes sur 30 avaient moins de 16 ans,
- l'âge médian des hommes était de 24,5 ans (de 14 à 56 ans ; 1 homme sur 19 avait moins de 16 ans).

Parmi les 49 cas graves, les signes de gravité peuvent être expliqués, pour leur grande majorité, par la présence des toxiques associés. Une douzaine de cas mérite cependant plus d'attention :

- bradycardie et troubles de la conduction mal expliqués (n°VI¹, homme de 25 ans, association notamment avec du DXP),
- bradycardie non expliquée (non quantifiée dans un cas) :
 - n°XIII, femme de 42 ans, FC 52 bpm, QT long, association à d'autres toxiques,
 - n°XVIII, adolescente de 14 ans, association à d'autres toxiques,
 - n°XX, femme de 25 ans, FC 45 bpm, PA 80/60 mmHg, trimébutine seule,
 - n°XXV, homme de 24 ans, FC 47 bpm, association à d'autres toxiques,
 - n°XXVIII, homme de 47 ans, FC 42 bpm, association à d'autres toxiques,

¹ Les cas numérotés en chiffres romains se réfèrent au tableau 2 des cas graves ; ceux numérotés en chiffres arabes se réfèrent à l'ensemble des cas symptomatiques résumés en annexe 6.6.

- n°XXIX, adolescent 14 ans, FC 52 bpm à la suite d'une perfusion de 150 mg en 20 min,
- convulsions mal expliquées (n°XXII, homme de 17 ans, association avec la dompéridone),
- convulsions inexpliquées :
 - n°XXX, adolescente de 14 ans, association à d'autres toxiques,
 - n°XL, adolescente de 14 ans, trimébutine seule,
 - n°XLIX, adolescente de 13 ans, association à d'autres toxiques,
- décès mal expliqués :
 - n°XXII, femme de 17 ans, association avec la dompéridone,
 - n°XLII, femme de 20 ans, association à d'autres toxiques ; l'inhalation bronchique a pu jouer un rôle dans le mécanisme du décès,
 - n°XLVIII, femme 17 ans, l'analyse toxicologique ne révèle que de la trimébutine.

L'imputabilité établie avec la méthode française utilisée en pharmacovigilance était douteuse dans tous les cas. Celle établie à partir de la méthode de toxicovigilance peut être appréciée dans le tableau 2.

Tableau 2. Résumé des 49 cas d'exposition mono ou poly médicamenteuses avec signes de gravité ou décès

Année Centre	Age Sexe	Trimébutine Quantité	Autres	Signes / symptômes	Imputabilité	Décès	Commentaires
I 2002	18 F	Trimébutine ?	Lopéramide 2 mg Merck® ? Propofan® en grande quantité	Somnolente puis coma (GCS 3), PA 70/30 mm Hg, FC 72 bpm, ECG N, ALAT 120 UI/L	non exclue		Réanimation. Intubation, remplissage, NAC. Paracétamolémie 188 mg/L, 57 mg/L 10 h après ; présence de trimébutine non quantifiée Rôle du DXP + lopéramide ?
II 2003	45 F	Débridat® ?	Rifater® ? Isoptine® 240 mg LP ?	Vomissements, bradycardie à 50 bpm, PA 90 mm Hg, ⚡ QT	non exclue		Rôle du vérapamil
III 2004	39 F	Débridat®	Biprofénid® 150 mg ? Lexomil® ? Dafalgan® ? Ethanol ?	Coma (GCS ≤ 8)	non exclue		Réanimation, ventilation mécanique Paracétamolémie et alcoolémie normales Rôle de l'association bromazépam + éthanol ?
IV 2004	17 M	Débridat® 45 cp	Surbronc® 15 cp, Orelox® 100 mg ? Zyprexa® 20 cp, Témesta® 50 cp Tardyféron® 20 cp, Spasfon® ? Dépakote® 250 mg 20 cp	Coma (GCS 3) H4 ; une vingtaine de comprimés visible sur l'ASP	non exclue		Réanimation. Fer sérique et sidérophiline normaux. Rôle des psychotropes et du fer
V 2004	40 M	Débridat® ?	Aricept® 5 mg ?, Sinemet® ? Modopar® ?, Séresta® ?, Stilnox® ? Spasfon® ?	Somnolence / obnubilation, myosis, bradycardie sinusale, hypotension artérielle < 80 mm Hg	non exclue		Rôle des psychotropes, de l'Aricept ?
VI 2005	25 M	Débridat® 30 cp	Bromazépam 14 cp, Augmentin® ? Piroxicam RPG 10 mg 30 cp Paracétamol 8 cp, Di-Antalvic® 20 cp Ibuprofène 200 mg 20 cp	Somnolence (GCS 9-14), bradycardie sinusale (58 bpm), trouble de la conduction (QRS 126 ms), insuffisance rénale H48 (130 µmol/L)	non exclue		ibuprofène 90 mg/L, bromazépam 1300 µg/L, paracétamol 34,5 mg/L, trimébutine + , non quantifiée, piroxicam +++. Insuffisance rénale reliée aux AINS. Trouble de conduction inexplicé (rôle peu évident du DXP compte tenu de la paracétamolémie peu élevée)
VII 2005	24 F	Débridat® 44 cp	Arestal® 1 mg 9 cp, Solupred® 20 cp Stablon® 60 cp, Motilium® 59 cp Spasfon® 37 cp, Agram® 12 cp	Vomissements H8, QT 536 ms, pH 7,24, kaliémie 7,6 mmol/L	non exclue		Réanimation. Rôle de l'hyperkaliémie ?
VIII 2005	22 F	Débridat® 20 cp	Séresta® 50 mg 2 g Zyprexa® 28 cp	Coma (GCS 3), myosis, hypotension artérielle < 80 mm Hg	non exclue		Réanimation : intubée et ventilée. Rôle des psychotropes
IX 2005	45 M	Débridat® ?	Lercan® 26 cp	Pause sinusale nocturne, avec onde P parfois bloquée	non exclue		Rôle inhibiteur calcique ?
X 2005	17 F	Débridat® 100 mg ?	Lumirelax® ? Ethanol ?	H2 : coma (GCS 5), état de mal convulsif ; myosis serré bilatéral -hyperleucocytose avec CRP normale	non exclue		Convulsions non expliquées. Scanner cérébral normal. Dosages benzodiazépines, tricycliques et barbituriques négatifs ; paracétamolémie : 105,7 µg/mL.
XI 2005	24 M	Débridat® 100 mg 5 cp	Lexomil® 11 cp, Arestal® 1 mg 10 cp Alcool ++	Coma calme (GCS 6)	non exclue		Réanimation, sédaté. Ethanolémie 2,3 g/L. Rôle de l'alcool et des psychotropes
XII 2006	20 F	Trimébutine ?	Dialgirex® ? Panfurex® ? Séropram® 28 cp, Bromazépam ?	Coma (GCS 8), ECG normal	non exclue		Rôle des psychotropes
XIII 2006	42 F	Débridat® 9 cp	Témesta® 10 cp, Lexomil® 5 cp Mépronizine® 7 cp Tétrazépam Merck 10 cp Insuline ?	H3,5 : coma (GCS 3 puis 11/12 après glucosé 30%), bradycardie (52 bpm), hypotension artérielle (90/50 mm Hg), QT long, hypoglycémie (dextro) 1,4 mmol/L	non exclue		Origine QT long (non quantifié, non suivi) et bradycardie (paradoxale dans le contexte) ? Effets cardiaques non expliqués

Année Centre	Age Sexe	Trimébutine Quantité	Autres	Signes / symptômes	Imputabilité	Décès	Commentaires
XIV 2006	18 F	Débridat® 10 cp	Zyprexa® 7 cp, Urbanyl® 28 cp Méprónizine® 10 cp, Dafalgan® 7 cp Vogalène® 10 cp, Pyostacine® 8 cp Propofan® 18 cp	Coma	non exclue		Non intubée. Paracétamolémie 45 mg/L Rôle psychotropes
XV 2007	14 F	Trimébutine 3 cp	Lexomil® 3 cp, Inexium® 20 mg 7 cp DXP-PC Biogaran 30/400 mg 10 cp Avlocardyl® 15 cp	Somnolence (GCS 11), bradypnée / pause respiratoire, myosis, QRS 120 ms	non exclue		Réanimation. Paracétamolémie 62 mg/L. Exposition insignifiante à la trimébutine Rôle autres toxiques
XVI 2007	14 F	Débridat® 14 cp	Maalox® 7 cp, Spasfon® 3 cp Biproférid® 150 mg 5 cp Ixprim® 37,5/325 mg 15 cp Prozac® 9 cp, Di-Antalvic® 7 cp Paracétamol 1 g, Imudon® 5 cp Bromazépam Bayer 6 mg 7 cp Nifluril® 6 cp, Advil® 2 cp Surgam® 7 cp, 3 agents X (3 à 8 cp)	Nausées, douleur épigastrique, ataxie, épisode de bradypnée 4 c/min, SaO2 91% (pas de myosis)	non exclue		Paracétamolémie et ALAT normaux. Rôle du tramadol (1,7 g) / DXP
XVII 2007	57 F	Trimébutine ?	Ibuprofène ? Inipomp® ? Ethanol ?	Coma	non exclue		Pas plus d'information
XVIII 2007	14 F	Débridat® 100 mg ?	Jasmine® cp ? Dépamide® cp ? Sertraline ? Noctamide® ? Zolpidem® ? Lysanxia® 10 mg cp ? clomipramine ? Sulfarlem® ?	H8 : somnolence, mydriase ; bradycardie sinusale, acidose respiratoire, anémie	non exclue		Réanimation. Dosages sanguins et urinaires : benzodiazépines + ; tricycliques, phénobarbital, paracétamol, salicylés, amphétamines, métamphétamine, cannabis, cocaïne, opiacés tous négatifs
XIX 2007	15 F	Débridat® 100 mg ?	Imodium® ? Nifluril® ?	Coma (GCS 4-8), stimuable	non exclue		Réanimation. « Recherche de toxiques » sang et urine négative. Flumazénil sans effet. Rôle loperamide ?
XX 2008	25 M	Débridat® 100 mg 2 g	-	Bradycardie (42 bpm), hypotension artérielle (80/60 mm Hg)	non exclue		Pas d'autre toxique à l'interrogatoire. Réponse au Voluven
XXI 2008	22 F	Débridat® 4 cp	Laroxyl® solution 4% 400 mg Ibuprofène Teva 2 cp DXP-PC Sandoz 2 cp Xanax® 0,25 mg 10 cp	Agitation avec mouvements incoordonnés, myosis, coma H2 (GCS 8), tachycardie sinusale (160 bpm), PA 180/100 mm Hg, SaO2 96%, QT normal	non exclue		Réanimation. Alcoolémie et paracétamolémie normales. Rôle psychotrope et DXP
XXII 2008	17 M	Trimébutine 100 mg Biogaran ?	Rhinadvil® 29 cp, Phloroglucinol ? Tanganil® 60 cp, Antadys® 40 cp Lévothyrox® 100 µg 28 cp Dompéridone 30 cp	Convulsions, arrêt cardiaque H5 après la prise, non récupéré après réanimation	possible	+	Trimébutine : sang cardiaque (SgC) 66 mg/L, périphérique (SgP) 1,1 mg/L , contenu gastrique 550 mg/L ; ibuprofène : SgC 115 mg/L, SgP 95 mg/L ; pseudo éphédrine : SgC 5,5 mg/L, SgP 3,5 mg/L ; dompéridone : SgC et SgP 1,2 mg/L (légèrement supra thérapeutique) ; flurbiprofène : SgC 18 mg/L, SgP 16 mg/L (légèrement supra thérapeutique). Sang négatif pour : alcool, antidépresseurs tricycliques, acide salicylique, méprobamate, paracétamol, phénobarbital. Urine négative pour : alcool, amphétamines, méthadone, buprénorphine, cannabinoïdes, cocaïne, opiacés. Cf. annexe 1
XXIII 2008	23 F	Débridat® 100 mg 20 cp	Propranolol 56 cp, Spasfon® 6 cp Rhum 1 bouteille ? Whisky 1 bouteille ?	Conscient. PR 240 ms. Echo : hypokinésie ventricule gauche ; FEVG 35%, IM stade 1	non exclue		Vomissements provoqués. Ethanolémie 0,57 g/L. Rôle bêta-bloquant

Année centre	Age Sexe	Trimébutine Quantité	Autres	Signes / symptômes	Imputabilité	Décès	Commentaires
XXIV 2008	35 F	Débridat® 100 mg ?	Citalopram ? Séroplex® 10 mg ? Lysanxia® ?	Coma	non exclue		Dépression
XXV 2009	24 M	Débridat® 100 mg 20 cp	Temerit® 5 mg 20 cp, Ciflox 500 6 cp Biprofénic® 150 mg 20 cp Antarène® 100 mg 10 cp Endoxan® 20 mg 30 cp	Vomissements H4, bradycardie sinusale (47 bpm), PA 120/70 mmHg, BBD, QT normal, créatininémie 17 mg/L	non exclue		Explication de la bradycardie ?
XXVI 2009	51 F	Débridat® ?	Nifluril® ? Témesta® 2,5 mg ? Tercian® 25 mg ? Effexor® 37,5 mg ? Dompéridone ? KB jardin ?	Coma calme (GCS 3), mydriase, hypotension artérielle < 80mm Hg, FC 75 bpm, acidose gazeuse, oligurie, glycémie 2,8 mmol/L, kaliémie 2,9 mmol/L	non exclue		Réanimation, Intubée, ventilée. Remplissage, glucosé 30%. FC 75 bpm malgré hypoglycémie, hypotension et prise d'un anticholinergique faisant évoquer la présence d'un cardiotoxique. Venlafaxine sang 1200 µg/L, trimébutine 0,2 g/L, BZD +. Rôle Effexor®
XXVII 2009	27 F	Débridat® 100 mg 2 cp	Antadys® ? Séroplex® 10 mg 9 cp Imodium® ? Ergix® toux sèche 6 cp Inexium® 7 cp, Bromazépan 180 mg Téralithe® LP 400 mg 50 cp Ethanol ?	Agitation, mydriase, coma (GCS 4), bonne hémodynamique, ECG normal	non exclue		Réanimation, intubée, ventilée. Lithiémie 1,74 mmol/L, éthanolémie 2,75 g/L. Rôle autres toxiques
XXVIII 2009	47 M	Débridat® 100 mg 30 cp	Bromazépan 30 cp	Somnolence, bradycardie sinusale (42 bpm), PA 103/61 mmHg	non exclue		Correction spontanée de la bradycardie en 8 heures
XXIX 2009	35 M	Trimébutine ?	Xanax® ? Pyostacine® ? Noctran® 10 mg ?	Coma (GCS 7), FC 93 bpm, PA 120/74 mmHg, SaO ₂ 86%	non exclue		Réanimation. Rôle psychotropes
XXX 2009	14 F	Débridat® ?	Paracétamol 8 g Spasfon® ?	Vomissements, convulsions H3	non exclue		Paracétamol négatif H4, pas d'autre dosage. Convulsions inexplicables
XXXI 2010	22 M	Débridat® ?	Paracétamol ? Flécaïne® (boite vide) Lamaline® gélule ? Ethanol ?	Trouble de conduction (BBD, HBAG), QRS élargis, tachycardie sinusale jusqu'à 140 bpm, kaliémie 3,6 mmol/L	non exclue		Réanimation, alcalinisation. Paracétamol 3,9 mg/L, troponine 0,52 µg/L Rôle flécaïne®
XXXII 2009	25 M	Débridat® 100 mg 30 cp	Di-Antalvic® 20 cp Imodium® 2 mg 20 cp Zopiclone® 157,5 mg	Agitation H0,5, somnolence, hypotension H6. Bradycardie sinusale 40 bpm, BAV 1, élargissement du QRS	non exclue		Paracétamolémie 46 mg/L H8 ; amphétamine, méthadone, héroïne, BZD, carbamates – Rôle DXP ?
XXXIII 2010	38 F	Trimébutine Merck 100 mg 10 cp	DXP-PC 30/400 mg 10 cp Paracétamol Biogaran 500 mg 8 cp Bromazépan Merck 6 mg 15 cp Zolpidem® 10 mg 40 cp Ibuprofène Sandoz 200 mg 10 cp Hexarhume® 10 cp, Ethanol ++, Alcool modifié 100 mL Carrefour désodorisant 70 mL	Coma (GCS 5), crise convulsive généralisée, FC 80 bpm. EEG à distance normal	non exclue		Réanimation, intubée, ventilée. Ethanolémie 3,5 g/L, paracétamolémie 87 mg/L, DXP 0,1 mg/L ; bromazépan 1,4 mg/L. Rôle désodorisant, alcool modifié dans convulsions ?
XXXIV 2010	46 M	Trimébutine Merck 100 mg 20 cp	Mirtazapine Biogaran 15 mg 25 cp Zopiclone® 7,5 mg 13 cp Tétrazépan 55 cp, Lysanxia® 20 cp Tercian® gouttes 1,2 g	H ₂ : tachycardie, coma calme (GCS 6), pneumopathie d'inhalation, FC 114 bpm, PA 120/98 mmHg	non exclue		Réanimation, sédaté, intubé / ventilé. Rôle des autres toxiques
XXXV 2010	18 M	Débridat® 30 cp	Aérius® 5 mg 15 cp, Advil® 10 cp Doliprane® 1 g 8 cp, Rhinofébral® 8 cp Dafalgan® 500 mg 20 gélules Séroplex® 10 mg 24 cp Claradol® 500 mg 8 cp	Vomissements H1, tachycardie, mydriase H3 ; FC 92 bpm, PA 131/55 mmHg. BBD incomplet, QTc 466 ms	non exclue		NAC. Sang : paracétamol 43 mg/L H4, citalopram 0,25 mg/L, trimébutine 0,2 mg/L Rôle escitalopram

Année centre	Age Sexe	Trimébutine Quantité	Autres	Signes / symptômes	Imputabilité	Décès	Commentaires
XXXVI 2010	15 F	Trimébutine 100 mg 10 cp	Doliprane® 1 g 12 cp, Tinset® 11 cp Séropram® 20 mg 28 cp, Lamalaine® 32 gélules Mildac® 300 mg 15 cp, Tercian® 25 mg 30 cp Cotrimoxazole RPC 7 cp Lumirelax® 10 cp, Bière 3 UP	Vomissements H2, somnolence myosis H3, coma, bradypnée / pause respiratoire H4,	non exclue		Paracétamol 91 mg/L, ALAT 78 UI/L. Rôle psychotropes
XXXVII 2010	47 F	Débridat® 200 mg 90 cp	Lepticur® 10 mg cp ?	H5 : nausées, vomissements, céphalées. Puis vertiges, somnolence, coma (GCS 3), anisocorie, PA 185/110 mmHg; FC 130 bpm, hypothermie 34,5°C, pneumopathie d'inhalation	non exclue		Réanimation, sédation, intubée. H12, BZD +, éthanol -, Lepticur® +++, trimébutine +++ (barrette de diodes). Rôle Lepticur®
XXXVIII 2010	21 M	Trimébutine ?	Lexomil® 20 cp, Stablon® 60 cp, Atarax® 25 mg 30 cp, Amlor® 5 mg, Betatop® ?	Coma (GCS 3), hypotension artérielle, bradycardie (40 - 50 bpm), SaO ₂ 98%	non exclue		Réanimation, sédation, intubé, ventilé. Rôle psychotropes et cardiotropes
XXXIX 2010	14 M	Débridat® 150 mg perfusion 20 min.	-	<i>Malaise « vagal », céphalée, vertiges, nausées, sueurs, bradycardie 52 bpm puis 70 bpm, PA normale</i>	<i>possible</i>		<i>Effet indésirable médicamenteux</i>
XL 2010	14 F	Débridat® 200 mg 24 g	-	<i>Vomissements, perte connaissance, coma (GCS 4), convulsions toutes les 30 sec, salves de tachycardie ventriculaire de 50 sec au moment des convulsions, hypotension artérielle < 80mm Hg</i>	<i>non exclue</i>		<i>Choc électrique, amiodarone. ECG post critique sinusal. EEG, TDM, écho cardiaque N. Présence de trimébutine non quantifiée. Pas d'autre dosage. Convulsions inexpliquées ; cas publiés [3]. Cf. annexe 1</i>
XLI 2010	30 M	Débridat® 200 mg ?	Advil® 200 mg ? Spasfon® cp ? Ethanol ++, Aldomet® 7,5 g Pripéran® 10 mg 20 cp, Clamoxyl® 1 g cp 18 g	Vomissements, convulsions, hypotension artérielle, coma (GCS 7), pneumopathie d'inhalation, ECG normal	non exclue		Retrouvé comateux à son domicile, pas d'analytique. Rôle alcool dans convulsions ?
XLII 2010	20 F	Débridat® 100 mg (2 boîtes vides)	Pripéran® 2 boîtes vides Triella® 1 boîte vide éthanol	Arrêt cardiaque, pneumopathie d'inhalation, décès	possible	+	Retrouvée décédée à son domicile 6 h après dernier contact ; SMS annonçant le geste. Sang : éthanol 2 g/L, trimébutine 6 mg/L (N < 0,2), métoclopramide concentration thérapeutique. Rôle inhalation dans décès ?
XLIII 2010 Toulouse	20 F	Trimébutine cp ?	Ixprim® 37,5/325 mg ? Flanid® GE 100 mg cp Lanzoprazole ?	Coma, convulsions, température 33°C, arrêt cardiaque, décès	non exclue	+	Réanimation. pH 6,84. Sang : paracétamol 336 mg/L, tramadol® 21 226 µg/L. Rôle tramadol®
XLIV 2010	15 F	Trimébutine 100 mg Biogaran ?	?	?	non exclue		Ethanolémie 0,39 g/L, trimébutine + nortrimébutine 3,91 mg/L, éphédrine, atropine, lidocaïne, dimenhydrinate et cannabis non quantifié. Rôle du dimenhydrinate. Cf. annexe 1
XLV 2011	19 M	Trimébutine 100 mg 30 cp	Aérius® 5 mg 20 cp, Rhinadvil® 20 cp Célestamine® 30 cp, DXP-PC 10 cp Paracétamol 1 g 8 cp, Flagyl® 4 cp Dompéridone 10 mg 20 cp Cétirizine® 10 mg 5 cp, Ibuprofène 400 mg 10 cp	Coma (GCS 3), myosis réactif, sueurs, convulsions ? FC 120 bpm, PA 146/76 mmHg, QRS 120 ms, QTc 545 ms, kaliémie 3,3 mmol/L	non exclue		Réanimation, intubé / ventilé. Sang : paracétamolé- mie 66 mg/L, 45 mg/L +H4 ; trimébutine 4 mg/L, dompéridone thérapeutique, ibuprofène 83 mg/L. Rôle DXP ?
XLVI 2011	56 F	Débridat® 20 cp	Téralithe® 400 mg 40 cp, Zyprexa® 21 cp Tercian® 25 mg 30 cp	Coma (GCS 3), convulsions, myosis, vomissements, FC 120 bpm, hypotension, température < 35°C	non exclue		Réanimation, intubée, ventilée. Remplissage. Lithiémie 1,1 mmol/L. ; sevrage BZD ? Rôle psychotropes

Année centre	Age Sexe	Trimébutine Quantité	Autres	Signes / symptômes	Imputabilité	Décès	Commentaires
XLVII 2011	23 F	Trimébutine 3,4 g	Dafalgan® 500 mg 8 gélules	Coma	non exclue		Sang : paracétamol 53 mg/L, trimébutine 0,06 mg/L
XLVIII 2011	17 F	Trimébutine 200 mg 30 cp	Ercéfuryl® 200 mg (2 plaquettes vides)	Retrouvée décédée à domicile, 5 h après dernier contact	possible	+	Aucune cause de décès à l'autopsie. Sang périphérique : paracétamol 117 mg/L, trimébutine 0,69 mg/L, nortrimébutine 3,3 mg/L . Pas d'autre toxique à l'analytique.
XLIX 2011	13 F	Débridat® 200 mg 20 cp	Rulid® 3 cp	H1,5 : convulsions et état de mal convulsif (35 min), pas de syndrome méningé. ECG (H20) : FC 92 bpm, QRS fins, QTc 370 ms. Leucocytes 16,9 G/L, PL et TDM normales	possible		Réanimation, intubée, ventilée ; sédation (Hypnovel, Sufenta). ATCD 1 crise convulsive (manque de sommeil), fébricule depuis la veille, Sang : BZD + (Hypnovel), paracétamolémie 6 mg/L, ADT - ; trimébutine 0,32 mg/L (GC-MS, h18) ; Ethanolémie, tricycliques, barbituriques, paracétamol négatifs. Urines : opiacés, cannabis, cocaïne, amphétamines, ecstasy négatifs

en gras : cas / signal
en italique : agent unique

Glossaire

? : DSI inconnue ou non relevée
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien
ALAT : alanine aminotransférase
ASP : abdomen sans préparation
BAV : bloc auriculo-ventriculaire
BBD : bloc de branche droit
bpm : battements par minute
DSI : dose supposée ingérée
DXP : dextropropoxyphène

DXP-PC : dextropropoxyphène-paracétamol
ECG : électrocardiogramme
EEG : électroencéphalogramme
FC : fréquence cardiaque
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
GCS : Glasgow coma score
HBAG : hémibloc antérieur gauche
N : normal
NAC : N-acétylcystéine

PAS : pression artérielle systolique
PL : ponction lombaire
SaO2 : saturation en oxygène
SgC : sang cardiaque
SgP : sang périphérique
TDM : tomographie par ordinateur
UP : unite de prise

2.2 Enquête rétrospective

2.2.1 Description de la population

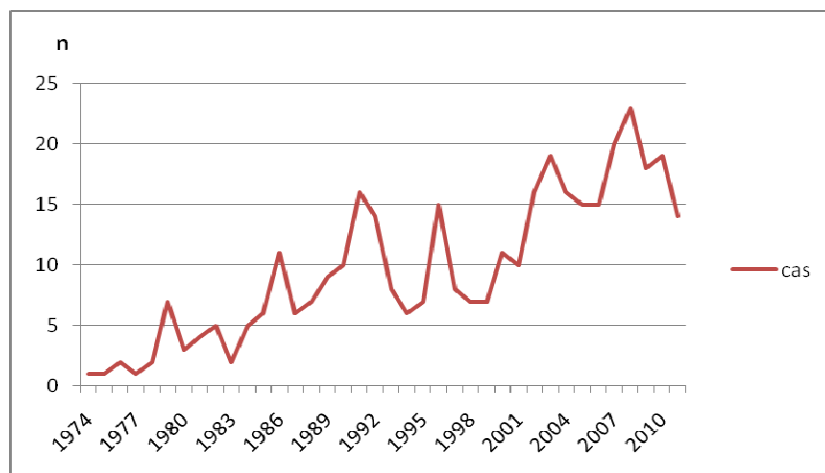
L'interrogation des bases de cas a permis de sélectionner entre le 3 mars 1974 et le 31 mai 2011 388 cas d'exposition symptomatique à une spécialité contenant de la trimébutine comme seule spécialité codée. Le retour au dossier source a permis de renseigner une fiche de recueil et d'apporter des informations complémentaires ou de valider les informations disponibles pour 300 cas (le dossier n'a pas été retrouvé dans 88 cas).

Ont été exclus :

- 19 cas pour les motifs suivants : voie d'administration ni orale ni IV (dans 4 cas : oculaire 2 cas, respiratoire 1 cas et rectale 1 cas), date postérieure à la période de recueil (1 cas), absence de symptômes (essentiellement codage de symptômes traduisant la normalité, 11 cas), présence d'autres toxiques à l'analyse toxicologique (3 cas : benzodiazépines 2 cas ; dimenhydrinate 1 cas),
- 3 cas dont l'imputabilité a été considérée comme nulle : notification d'une dyspnée sur un fond de dyspnée continue ; présence d'une épistaxis quelques minutes après qu'un enfant ait mâchonné et rejeté un comprimé ; survenue de convulsions plus de 30 jours après l'arrêt d'un traitement par Débridat®).
- L'ensemble de l'analyse a donc porté sur 366 cas (dont 283 avec un retour au dossier source).

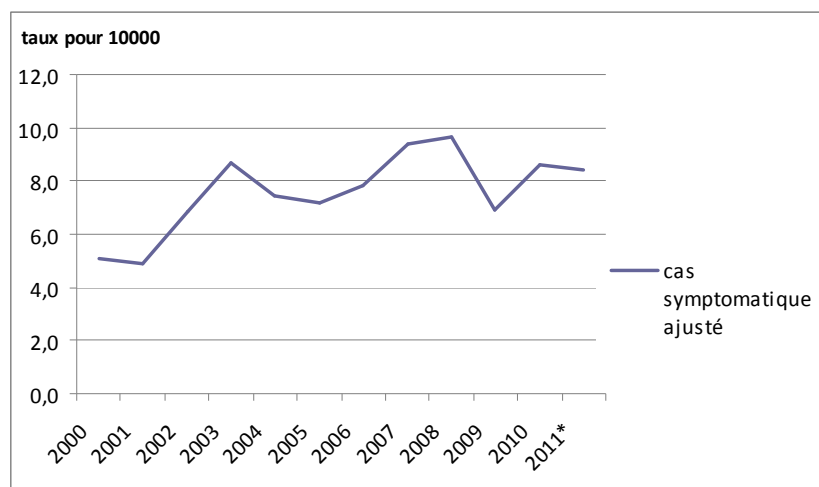
La distribution par année montre une augmentation irrégulière du nombre de cas (figure 1), vraisemblablement en relation avec le volume d'activité des CAPTV et le nombre de CAPTV qui ont dans le passé contribué à ce recueil commun.

Figure 1. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition symptomatiques à la trimébutine seule (n=366)



Dans cette étude, l'activité des CAPTV n'a pu être prise en compte qu'à partir de l'année 2000. La figure 2 montre le résultat après ajustement sur le nombre annuel de cas d'exposition symptomatique tous médicaments confondus (mono et multi agents) sur la période 2000 - 31 mai 2011.

Figure 2. Evolution annuelle du nombre de cas symptomatiques d'exposition à la trimébutine, ajusté sur le nombre annuel de cas d'exposition symptomatiques, tous médicaments confondus (n=196 cas sur la période 2000-31 mai 2011)



* jusqu'au 31 mai 2011

Le nombre de cas d'exposition à la trimébutine seule, ajusté sur l'activité des CAPTV, ne paraît pas montrer de franche augmentation depuis 2000, y compris depuis le délistage survenu en 2009 (cf 1.4)

Les 366 cas symptomatiques se répartissaient en 235 femmes (64,2%) et 125 hommes (34,2%) ; le sexe n'a pas été précisé dans 6 cas (1,6%). L'âge médian était de 14 ans, 7 ans pour les hommes et 15,5 ans pour les femmes ; il n'était pas précisé dans 15 cas. La répartition par tranche d'âge et selon le sexe est indiquée dans le tableau 3.

Tableau 3. Répartition selon l'âge et le sexe (366 cas)

Âge	Sexe			Total
	F	M	Non précisé	
moyenne	23,8	15,2	11,9	20,6
médiane	15,5	7,0	10,8	14,0
Classes d'âge				
[0-1[23	30		53
[1-4[23	17	2	42
[4-10[21	22		43
[10-18[55	14		69
[18-65[87	31	2	120
[65&+	16	8		24
non précisé	10	3	2	15
Total	235	125	6	366

Les circonstances d'exposition des 366 cas étaient accidentelles dans 20% des cas, suicidaires dans 28% et un contexte thérapeutique dans 47% des cas. La voie impliquée était la voie orale dans tous les cas, sauf les 5 qui faisaient intervenir une administration intraveineuse (contexte de toxicomanie dans 1 cas, cf tableau 4). On peut noter un sexe ratio (SR) F/M de 1,9 inhabituellement élevé, en particulier pour la tranche d'âge des 10-18 ans (SR 3,9).

Tableau 4. Répartition des cas symptomatiques selon les circonstances d'exposition et la voie d'exposition (366 cas)

Classe de circonstance	Voie d'administration		Total
	Intraveineuse	Orale	
accidentelle		72	72 (19,7%)
conduite suicidaire		102	102 (27,9%)
contexte thérapeutique	4	171	175 (47,8%)
autre	1	16	17 (4,6%)
Total	5	361	366 (100%)

Les agents codés sont montrés dans le tableau 5.

Tableau 5. Répartition selon l'agent codé (366 cas)

Libellé de l'agent	Effectif
Débridat [®]	133
Débridat [®] 100 mg comprimé	46
Débridat [®] 200 mg comprimé	35
Débridat [®] 4,8 mg/mL granulés	1
Débridat [®] 4,8 mg/mL suspension buvable enfant-nourrisson, flacon de 125 mL	51
Débridat [®] 4,8 mg/mL suspension buvable, flacon de 250 mL	49
Débridat [®] 74,4 mg granulés, sachet	5
Débridat [®] ampoule 50 mg/5 mL, solution injectable	3
Modulite [®]	1
Modulon [®] 100 mg	2
Transacalm [®]	4
Trimébutine	13
Trimébutine ATC A03AA05	2
Trimébutine 100 mg	1
Trimébutine 100 mg ATC A03AA05	1
Trimébutine 200 mg ATC A03AA05	4
Trimébutine Actavis 200 mg comprimé	1
Trimébutine Almus 100 mg comprimé	2
Trimébutine Biogaran 100 mg comprimé	1
Trimébutine EG 200 mg comprimé	1
Trimébutine Merck 100 mg comprimé	6
Trimébutine Merck 200 mg comprimé	2
Trimébutine Ratiopharm 200 mg comprimé	2
Total	366

Il s'agissait de Débridat[®] dans 88,3% des cas ; parmi eux, la forme galénique a été précisée dans 58,2% des cas.

Par la suite, l'analyse a séparé les expositions par voie intraveineuse (§ 2.2.2) des expositions par voie orale (§ 2.2.3).

2.2.2 Exposition à la forme injectable de Débridat[®] (5 cas)

Cinq cas ont été notifiés à la suite d'une exposition par voie parentérale, en particulier intraveineuse. Ils sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6. Résumés des cas d'exposition par voie intraveineuse (5 cas)

N° ordre	Centre	Année	Circonstance	Age (ans) Sexe	Dose supposée injectée (mg)	Délai premiers signes	Symptômes	Imputabilité	Lieu de prise en charge
220	Marseille	1994	Toxicomanie	37 F	?	-	Asthénie, anxiété troubles de l'humeur céphalées vertiges	Non exclue	Inconnu
307	Rennes	1985	Effet indésirable	78 M	?	-	« coma vigil »	Non exclue	Inconnu
372	Angers*	1997	Effet indésirable	? M	5	1 min	Hypotension artérielle, malaise	Non exclue	Autre
227	Marseille*	1997	Erreur thérapeutique	8 M	100	2 h	Nausées douleurs abdominales	Non exclue	Hôpital hors réanimation
161	Lyon*	2010	Erreur thérapeutique	14 M	150	20 min	Céphalées vertiges, malaise nausées sueurs bradycardie (52 bpm)	Non exclue	Hôpital hors réanimation

* retour au dossier source effectué

Dans le premier cas du tableau 6, il s'agissait d'une toxicomanie chez une femme de 37 ans, survenue en 1994, année de publication de plusieurs cas d'abus à du Débridat® [1] (cf. § 2.5) ; cette patiente n'a présenté que des troubles neuropsychiques modérés. Comme il n'a pas été possible de se procurer cet ancien dossier, les circonstances exactes de cette exposition n'ont pas pu être précisées (durée de la toxicomanie, fréquence des injections, quantité journalière de trimébutine).

Deux hommes ont présenté un effet indésirable alors qu'ils recevaient une dose thérapeutique de Débridat®. Le premier a eu, immédiatement après l'injection, un malaise avec hypotension artérielle, et le second un « coma vigil » (dans ce cas, la quantité de trimébutine mise en œuvre et le délai d'apparition des symptômes ne sont pas connus [dossier source non disponible]).

Enfin, 2 enfants ont reçu, par erreur une, 2 et 3 ampoules de Débridat®. Le premier (dose de 100 mg, 2 ampoules passées sur 2 h au lieu de 24 h) s'est plaint uniquement de troubles digestifs bénins. Le second (dose 150 mg, 3 ampoules passées en 20 min) a présenté des signes compatibles avec un malaise vagal. Les symptômes de 2 des 5 cas remplissaient les critères de gravité (bradycardie, n°161 ; coma vigil n°307). Les 5 cas étaient d'imputabilité non exclue et ont eu une évolution favorable.

2.2.3 Exposition à des formes orales de Débridat® (361 cas)

Les 361 cas d'exposition par voie orale ont été analysés selon les circonstances : accidentelles (72 cas, § 2.2.3.1), contexte d'une utilisation thérapeutique (171 cas, § 2.2.3.2), conduite suicidaire (102 cas, § 2.2.3.3), autres circonstances d'exposition (16 cas, § 2.2.3.4).

2.2.3.1 Circonstances accidentelles (72 cas)

Elles regroupent les expositions « classiques », les accidents de la vie courante et les « défauts de perception du risque ». La répartition des cas selon l'âge et le sexe est montrée dans le tableau 7.

Tableau 7. Répartition selon l'âge et le sexe (72 cas)

Âge (ans)	Sexe			Total
	F	M	Non précisé	
moyenne	14,4	6,1	1,5	10,2
médiane	3,0	3,0	1,5	3,0
Classes d'âge				
[0-1[1	6		7
[1-4[18	13	1	32
[4-10[7	12		19
[10-18[2	2		4
[18-65[6			6
[65&+	2	1		3
non précisé	1			1
Total	37	34	1	72

Le sexe ratio F/M de ces cas d'exposition accidentelle était de 1,1 et 81 % des personnes exposées avaient moins de 10 ans lors des faits. Comme habituellement lors d'une exposition accidentelle, les cas âgés de moins de 4 ans étaient les plus fréquents (54 % des cas). En revanche, le sexe ratio de 1 dans cette tranche d'âge, est moins habituel dans cette circonstance.

La quasi-totalité des patients (97 %) ont été exposés à du Débridat[®] (tableau 8). Parmi ceux-ci, 8 % ont ingéré des comprimés et 57 % une solution buvable, ce qui pouvait être mis en relation avec l'âge des patients exposés ; dans 32 % des cas, la forme galénique du Débridat[®] n'était pas connue.

Tableau 8. Répartition selon l'agent codé (72 cas)

Libellé de l'agent	Effectif
Débridat [®]	23
Débridat [®] 100 mg comprimé	3
Débridat [®] 200 mg comprimé	3
Débridat [®] 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson, flacon de 125 mL	25
Débridat [®] 4,8 mg/mL suspension buvable, flacon de 250 mL	15
Débridat [®] 74,4 mg granulés, sachet	1
Trimébutine EG 200 mg comprimé	1
Trimébutine Merck 100 mg comprimé	1
Total	72

Les 72 cas et les symptômes présentés sont résumés en annexe 7.1. Le seul signe cardiocirculatoire rapporté était une augmentation de la pression artérielle chez une femme de 83 ans.

Des signes neurologiques étaient présents dans 25 cas. Il s'agissait :

- dans 15 cas d'une somnolence / obnubilation, associée dans 7 cas à des troubles digestifs (vomissements 5 cas, douleurs abdominales 2 cas),
- dans 4 cas d'une agitation / excitation isolée,
- dans 3 cas de céphalées (isolées dans 2 cas, associées à des nausées ou une douleur abdominale dans 1 cas),
- dans 2 cas de vertiges (isolés dans 1 cas, associés à une douleur abdominale dans 1 cas),
- de troubles de l'équilibre, avec ataxie et mydriase chez un enfant de 3 ans ayant absorbé 60 mg de Débridat[®].

Des troubles digestifs étaient présents dans 36 autres cas, associés à des signes généraux dans 4 cas (asthénie 3 cas et/ou hyperthermie / frissons 2 cas). Ces troubles digestifs pouvant être associés entre eux étaient principalement des vomissements (16 cas), une diarrhée (4 cas) et/ou des douleurs abdominales (17 cas). De plus, une hématomérose a été rapportée chez un homme de 84 ans après l'absorption de 600 mg de Débridat[®], sans plus de détails sur le tableau clinique et le bilan étiologique.

Les 10 derniers cas ont manifesté des signes généraux (dans 5 cas : malaise 2 cas, inflammation 1 cas, hyperthermie 1 cas, pâleur 1 cas) et des signes cutanés (dans 5 cas : érythème 4 cas, accompagnés d'un œdème dans 2 cas, et prurit dans le dernier).

2.2.3.2 Contexte d'une utilisation thérapeutique (171 cas)

La répartition des cas selon l'âge et le sexe est rapportée dans le tableau 9.

Tableau 9. Répartition selon l'âge et le sexe (171 cas)

Âge (ans)	Sexe			Total
	F	M	Non précisé	
moyenne	29,0	18,4		25,0
médiane	28,5	7,0		12,5
Classes d'âge				
[0-1[22	24		46
[1-4[5	3		8
[4-10[13	8		21
[10-18[4	5		9
[18-65[44	16		60
[65&+	12	6		18
non précisé	7	1	1	9
Total	107	63	1	171

Sur les 171 cas exposés dans le cadre d'une utilisation thérapeutique, 62,6% étaient de sexe féminin, 37,0% étaient âgés de 18 à 65 ans, 46,3% de moins de 10 ans et 28,4% de moins d'un an. Les intoxiqués âgés de moins de 5 ans étaient au nombre de 27 chez les garçons comme chez les filles, mais représentaient respectivement 27% des sujets de sexe féminin et 43% des sujets de sexe masculin.

Quatre-vingt-cinq pour cent (85%) des cas ont été exposés à du Débridat[®] (tableau 10) ; parmi ceux-ci, 25% ont ingéré des comprimés, 38,5% une solution buvable, ce qui est bien corrélé à l'âge jeune des patients exposés.

Tableau 10. Répartition selon l'agent codé (171 cas)

Libellé de l'agent	Effectif
Débridat [®]	49
Débridat [®] 100 mg comprimé	15
Débrida [®] 200 mg comprimé	22
Débridat [®] 4,8 mg/mL granulés	1
Débridat [®] 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson, flacon de 125 mL	26
Débrida [®] 4,8 mg/mL suspension buvable, flacon de 250 mL	31
Débridat [®] 74,4 mg granulés, sachet	4
Modulite [®]	1
Modulon [®] 100 mg	1
Transacalm [®]	1
Trimébutine	6
Trimébutine ATC A03AA05	1
Trimébutine 100 mg	1
Trimébutine 100 mg ATC A03AA05	1
Trimébutine 200 mg ATC A03AA05	4
Trimébutine Actavis 200 mg comprimé	1
Trimébutine Merck 100 mg comprimé	3
Trimébutine Merck 200 mg comprimé	2
Trimébutine Ratiopharm 200 mg comprimé	1
Total	171

Les 171 cas et les symptômes qu'ils ont présentés sont résumés en annexe 6.2.

Des signes cardiocirculatoires étaient mentionnés dans 3 cas : augmentation de la PAS dans 2 cas (isolée dans 1 cas, et associée à des sueurs et des frissons dans l'autre) et bradycardie dans un troisième cas significatif : il s'agissait d'une fillette de 24 mois ayant absorbé 100 mg de Débridat® avant de présenter dans l'heure suivante une bradycardie, des vomissements, une pâleur et une perte de connaissance avec perte d'urine (équivalent de crise convulsive), ce dernier épisode récidivant quelques minutes plus tard. Ce cas a été considéré comme grave du fait de la présence de la bradycardie ; il est résumé dans le tableau 11 (cas n°96).

Des signes neurologiques étaient relevés dans 66 cas et étaient les seuls signes présents dans 46 cas :

- une somnolence dans 29 cas, isolée dans 21 cas, sinon associée à des vertiges (1 cas), des céphalées (1 cas), un malaise (1 cas), des vomissements (3 cas), une hypotonie (1 cas), une dyspnée (1 cas) et/ou à des frissons (1 cas),
- une agitation / excitation dans 5 cas, isolée dans 3 cas ou associée à des frissons (1 cas) ou une anorexie (1 cas),
- une céphalée dans 6 cas, isolée dans 1 cas ou associée à des nausées (1 cas), à des vertiges (2 cas), des vomissements et douleurs abdominales (1 cas) ou une diarrhée (1 cas),
- une ébriété isolée (1 cas) ou associée à des vertiges (1 cas) ou des troubles de l'équilibre / ataxie (1 cas),
- des vertiges dans 15 cas, isolés dans 7 cas, ou associés à 1 ou plusieurs des symptômes suivants : malaise (3 cas), nausées (2 cas), asthénie (1 cas), sueurs (2 cas), douleurs abdominales (1 cas) et/ou sécheresse des muqueuses avec hyposialie et paralysie de l'accommodation (1 cas).

Les 8 derniers cas avec signes neurologiques comprenaient :

- un coma vigil chez un nourrisson âgé de 4 mois (DSI inconnue),
- des convulsions 5 minutes après l'absorption de 12 mg de Débridat® par un nouveau-né âgé de 21 jours,
- un malaise avec lipothymie, perte de connaissance et douleur abdominale chez une femme âgée de 64 ans après l'absorption de 500 mg de trimébutine,
- une dysgueusie (1 cas), une crise de tétanie (1 cas), un syndrome dyskinétique (1 cas) et des paresthésies (2 cas, associées dans 1 cas à des vomissements, des nausées et des sueurs).

Des troubles digestifs étaient présents dans 75 cas, isolés dans 64 cas, ou associés à des signes généraux dans 9 cas et/ou cutanés dans 3 cas. Ils regroupaient :

- une colite (1 cas),
- des vomissements dans 25 cas, isolés dans 16 cas ou associées à des diarrhées (4 cas), un malaise (2 cas), une douleur abdominale (3 cas), des nausées (3 cas), une asthénie (1 cas) et/ou une pâleur ou des paresthésies ou une hyperthermie dans 1 cas,
- une diarrhée dans 11 cas, isolée dans 7 cas, ou associée à une pâleur (1 cas), une anorexie (1 cas), une douleur abdominale (3 cas) ou des nausées (1 cas),
- une douleur abdominale dans 26 cas, isolée dans 23 cas ou associée à un malaise (1 cas), des nausées (1 cas) ou une éruption prurigineuse (1 cas),
- des nausées dans 9 cas, isolées dans 4 cas, ou associées à des sueurs (2 cas), malaise (3 cas), asthénie (1 cas), frissons (1 cas) et/ou des bouffées de chaleur (1 cas),
- une constipation isolée dans 3 cas.

Des signes cutanés étaient présents dans 15 cas :

- urticaire dans 6 cas, isolée dans 2 cas ou associée à un œdème de Quincke (3 cas), un œdème local (1 cas) et/ou une réaction laryngée (1 cas),
- œdème de Quincke isolé dans 1 cas (soit un total de 4 cas d'œdème de Quincke),
- œdème de la paupière isolé (1 cas), éruption (5), prurit (2) et/ou troubles cutanés (2 cas, associés à une toux dans 1 cas).

Les derniers signes regroupaient une rétention d'urine (1 cas), une pollakiurie (1 cas), une fausse route (1 cas), une irritation des voies aériennes supérieures (1 cas).

Trois cas ont manifesté un tableau clinique qui répondait à la définition de la gravité ; ils sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11. Résumé des cas sévères (n=3)

N° ordre	Centre Année	Age Sexe	Libellé agent	DSI (mg)	Délai 1 ^{er} symptôme	Symptômes	Examen pathologique	Lieu prise en charge	Analyse toxicologique	Evolution
282	1992*	21 j M	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	12	5 min	Convulsions	-	-	-	?
96	2007*	24 m F	Débridat® 200 mg cp	100	1 h	Perte de connaissance, pâleur des téguments et des conjonctives, bradycardie, vomissements	-	Hôpital	-	Guérison
286	1993	4m F	Débridat®			Coma vigil	-	Hôpital	-	Guérison

* retour au dossier source effectué

Les cas d'intoxication sévère concernaient des patients âgés de moins de 3 ans. La prise de 12 mg de Débridat® en suspension buvable a été suivie chez un nourrisson de 21 jours de l'apparition de convulsions 5 minutes après l'ingestion. Une perte de connaissance, une bradycardie et des vomissements chez un enfant de 2 ans ont été rapportés suite à la prise de 100 mg de Débridat® en comprimé. Nous ne disposons pas d'autant d'informations pour le 3^{ième} cas, mais celui-ci a présenté à l'occasion d'une erreur thérapeutique un coma vigil. Dans 2 cas sur 3, l'évolution connue a été favorable.

2.2.3.3 Conduite suicidaire (102 cas)

La répartition des cas selon l'âge et le sexe est rapportée dans le tableau 12.

Tableau 12. Répartition selon l'âge et le sexe (102 cas)

Âge (ans)	Sexe			Total
	F	M	Non précisé	
moyenne	20,2	22,5	20,5	20,7
médiane	16,0	20,0	20,5	17,0
Classes d'âge				
[10-18[46	6		53
[18-65[31	13	2	46
[65&+	1			1
non précisé	1	1	1	3
Total	79	20	3	102

Le sexe ratio (F/M) des cas avec une conduite suicidaire était de 4 ; 54 % étaient âgés de 10 à 18 ans et 46 % de 18 à 65 ans. Les patientes étaient principalement âgées de moins de 18 ans (59 %), alors que les patients étaient principalement âgés de 18 à 65 ans (68 %).

Quatre-vingt-six pour cent (86%) des cas ont été exposés à du Débridat® ; parmi ceux-ci, 41% ont ingéré des comprimés, un seul une solution buvable (tableau 13).

Tableau 13. Répartition selon l'agent codé (102 cas)

Libellé de l'agent	Effectif
Débridat®	51
Débridat® 100 mg comprimé	27
Débridat® 200 mg comprimé	9
Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable, flacon de 250 mL	1
Modulon® 100 mg	1
Transacalm®	2
Trimébutine	5
Trimébutine ATC A03AA05	1
Trimébutine Almus 100 mg comprimé	2
Trimébutine Biogaran 100 mg comprimé	1
Trimébutine Merck 100 mg comprimé	2
Total	102

Les 102 cas et les symptômes qu'ils ont présentés sont résumés en annexe 6.3.

Des signes cardiocirculatoires étaient présents dans 12 cas, isolés dans 4 cas ou associés à des signes neurologiques (7) ou généraux (1).

- trois des 4 cas présentaient des signes cardiocirculatoires isolés : une tachycardie, une augmentation de la PAS (170 mmHg) ou une douleur rétrosternale / oppression thoracique. Le dernier cas était celui d'un homme de 25 ans qui avait absorbé 2 grammes de Débridat® et présenté dans les 3 heures une bradycardie (42 bpm) et une hypotension artérielle (80/60 mmHg).
- les signes neurologiques coexistant dans 7 cas étaient les suivants :
 - o vomissements, perte de connaissance, coma GCS 5, tachycardie ventriculaire instable, pression artérielle inférieure à 80 mmHg 40 minutes après l'absorption de 24 g de Débridat® par un adolescent âgé de 14 ans avec confirmation anamnétique rétrospective de la seule implication du Débridat® et confirmation analytique de la présence de trimébutine, mais sans quantification et sans autre exploration analytique permettant d'éliminer avec plus de certitude une autre cause (cas grave déjà identifié),
 - o somnolence, tachycardie, PA à 80/60 mmHg et vomissements chez une femme âgée de 26 ans, après absorption de 1,2 g de Débridat®,
 - o somnolence et tachycardie dans 2 cas (dans un cas 2 heures après l'absorption de 900 mg de trimébutine par une femme âgée de 49 ans, ces informations n'étant pas connues dans le second),
 - o somnolence, céphalée et bradycardie 1 heure après l'absorption de 1,8 g de trimébutine, par un homme âgé de 19 ans,
 - o agitation / excitation, tachycardie et hypotension artérielle 1 heure après l'absorption de 1,2 g de trimébutine, par un homme âgé de 33 ans,
 - o asthénie, anxiété, douleurs abdominales, hyperréflexie ostéotendineuse, hypotonie musculaire, pression artérielle diminuée et tachycardie chez une adolescente de 16 ans ; étaient aussi associés une diminution de la pression artérielle, des nausées, une asthénie et une anorexie.

Des signes neurologiques étaient présents dans 44 cas sans retentissement cardiocirculatoire, isolés dans 28 cas ou associés à des signes généraux (5 cas) et/ou digestifs (12 cas). Ont été recensés :

- un coma vigil dans 3 cas, isolé dans 2 cas (femmes de 18 et 30 ans, sans précision sur la DSI) ou associé à une hyperréflexie ostéotendineuse (femme âgée de 19 ans),
- une somnolence dans 27 cas, isolée dans 17 cas, associée à une hyperréflexie ostéotendineuse (1 cas), des vertiges (3 cas), une ataxie (2 cas), des vomissements (4 cas), des douleurs abdominales (3), une diarrhée (1 cas), des nausées (1 cas), et/ou un malaise (2 cas, vagal dans 1 cas),
- une agitation/excitation dans 3 cas, isolée dans 2 cas, associée à un trouble du caractère dans 1 cas,
- des vertiges dans 7 cas, isolés dans 1 cas ou associés à une ébriété et des céphalées (1 cas), un délire (1 cas), des douleurs abdominales avec nausées (1 cas), des vomissements (1 cas) ou une épistaxis (1 cas). Le dernier cas associait de plus une chute et un nystagmus 1 heure après l'absorption de 4 g de trimébutine par une femme âgée de 20 ans,
- des céphalées (2 cas), et une mydriase avec sécheresse buccale et hyposialie (2 cas).

Des signes digestifs tous isolés ont été notifiés dans 43 cas :

- des vomissements dans 24 cas, isolés dans 20 cas ou associés à une douleur abdominale (2 cas), des nausées (1 cas) ou une diarrhée (1 cas),
- des diarrhées dans 2 cas, associées pour l'un des 2 à une douleur abdominale,
- des douleurs abdominales dans 12 cas, isolées dans 8 cas ou associée à des nausées (4 cas),
- des nausées isolées dans 5 cas.

Enfin les derniers signes regroupaient une rétention d'urine (1 cas), une asthénie (1 cas) et des frissons (1 cas).

Six cas sévères ont pu être recensés (symptômes qui répondaient à la définition de la gravité) ; ils sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14. Résumé des cas sévères (n=6)

N° ordre	Source Centre	Age (ans) Sexe	Libellé agent	DSI (mg)	Délai 1 ^{er} signe	Symptômes	Examen pathologique	Lieu prise en charge	Analyse toxicologique	Evolution
186	1984	18 F	Débridat®			Coma vigil	-		-	Guérison
244	1985*	30 F	Débridat®			Coma vigil	-	Réa	-	Guérison
214	1991	19 F	Débridat®			Coma vigil, réflexes ostéotendineux augmentés	-		-	Guérison
18	2001*	19 M	Modulon® 100 mg	1800	1 h	Somnolence, céphalées, bradycardie 50 bpm	-	Hôpital	-	Guérison
133	2008*	25 M	Débridat® 100 mg cp	2000	3 h	Bradycardie 42 bpm, hypotension artérielle : 80/60 mmHg	-	Hôpital	-	Guérison
165	2010*	14 F	Débridat® 200 mg cp	24000	40 min	Trouble du rythme cardiaque : tachycardie ventriculaire instable, vomissements, perte de connaissance brève /, hypotension artérielle < 80 mm Hg, convulsions / crises cloniques, coma GCS 5	ECG	Réa	oui	Guérison

* retour au dossier source effectué

Les patients étaient âgés de moins de 30 ans et tous ont ingéré des comprimés. Les premiers signes sont apparus au maximum 3 heures après l'ingestion. On note essentiellement des symptômes neurologiques (perte de connaissance, coma, somnolence, convulsions) et des troubles cardiaques (bradycardie, tachycardie). Les 6 patients ont eu une évolution clinique favorable.

Parmi ces 102 cas d'exposition lors d'une conduite suicidaire, la DSI a été estimée dans 47 cas :

- pour les 3 cas graves (sur 6), elle était de 1,8, 2 et 24 grammes,
- pour les 44 cas non graves (sur 96), la DSI médiane était de 2 grammes (minimum 0,2 g ; maximum 9 g ; moyenne 2,5 g).

2.2.3.4 Autres circonstances d'exposition (16 cas)

La répartition des cas selon l'âge et le sexe est rapportée dans le tableau 15.

Tableau 15. Répartition selon l'âge et le sexe (16 cas)

Âge (ans)	Sexe			Total
	F	M	Non précisé	
moyenne	31,1	23,3	1,0	26,1
médiane	25,5	22,0	1,0	22,0
Classes d'âge				
[1-4[1	1	2
[4-10[1	1		2
[10-18[3			3
[18-65[5	2		7
[65&+	1			1
non précisé	1			1
Total	11	4	1	16

Sur 16 cas, 11 étaient de sexe féminin et 7 étaient âgés de 18 à 65 ans. Les femmes comme les hommes étaient principalement âgés de 18 à 65 ans (environ 50%).

Douze des 16 patients ont été exposés à du Débridat®, et parmi ceux-ci, 2 ont ingéré des comprimés, 2 une solution buvable (les autres formes galéniques étaient inconnues, tableau 16).

Tableau 16. Répartition selon l'agent codé (16 cas)

Libellé de l'agent	Effectif
Débridat [®]	8
Débridat [®] 100 mg comprimé	1
Débridat [®] 200 mg comprimé	1
Débridat [®] 4,8 mg/mL suspension buvable, flacon de 250 mL	2
Transacalm [®]	1
Trimébutine	2
Trimébutine Biogaran 100 mg comprimé	1
Total	16

Les 16 cas associés à une exposition ni accidentelle, ni thérapeutique et ni suicidaire sont résumés en annexe 6.4.

Ce groupe était hétérogène (6 circonstances accidentelles autres, 7 circonstances indéterminées et 3 circonstances volontaires autres).

Dans 2 cas, il existait une symptomatologie cardiocirculatoire isolée dans un cas (douleur rétrosternale / oppression thoracique) ou associée dans l'autre (tachycardie avec vertiges).

Des signes neurologiques et neurosensoriels étaient présents dans 6 cas :

- somnolence associée à une asthénie (1 cas),
- céphalées isolées (1 cas) ou associées à des vertiges et des troubles visuels (1 cas),
- vertiges dans 2 cas, associés à une asthénie (1 cas) ou des nausées (1 cas),
- ataxie avec troubles visuels et phosphènes (1 cas).

Des signes digestifs étaient présents dans 5 cas : douleurs abdominales isolées (2 cas) et vomissements isolés dans 2 cas ou associés à des douleurs abdominales dans 1 cas.

Des signes cutanés étaient présents dans 2 cas (prurit dans l'un et éruption dans l'autre).
Aucun cas n'était sévère.

2.3 Données de pharmacovigilance

A l'occasion d'une demande par le laboratoire Pfizer d'exonération de la liste II des substances vénéneuses pour la spécialité Débricalm[®], un point sur la pharmacovigilance à partir des données fournies par la firme n'avait pas permis de détecter de signal particulier en 2009. L'interrogation de la BNPV sur la substance, quelle que soit la classe de l'effet, a permis de recenser 1204 cas parmi lesquels 94 correspondaient à un effet cardiovasculaire et 19 à des convulsions. Dans l'analyse qui suit, il n'y a eu aucun retour aux dossiers sources.

2.3.1 Effets cardiovasculaires

Parmi les 94 cas, la trimébutine n'a pas été considérée comme suspecte de l'effet indésirable notifié dans 58 cas. Dans 11 cas, il y avait plusieurs médicaments co-suspects associés et il n'était pas possible d'évaluer la responsabilité de la spécialité à base de trimébutine. Parmi les 25 cas restants, il y avait les deux cas de tentative de suicide déjà identifiés à partir des données des CAPTV, 4 cas de surdosage accidentel et 19 cas correspondant à des effets indésirables où la trimébutine a été considérée comme suspecte seule ou non.

Les 4 cas de surdosage accidentel par erreur d'administration ont présenté malaise avec palpitations ou bradycardie ou bouffées de chaleur accompagné ou non de troubles digestifs ou de sueurs. Ils sont tous d'évolution favorable et sont résumés dans le tableau 17.

Tableau 17. Résumé des cas de surdosage accidentel

Age / sexe	Spécialités / doses	Symptômes	Commentaires
F 7 ans (21 kg)	Fortum [®] et Débridat [®] (500 mg) solution injectable passée en 1 h au lieu de 24 h	Palpitations	Aplasia post chimiothérapie (leucémie aiguë myéloblastique) Evolution favorable
F 2 ans	Débridat [®] 200 mg ½ cp, 100mg	Pâleur, bradycardie, vomissements, émission urine, à 2 reprises	Evolution favorable après surveillance ECG TA pouls à l'hôpital. Doublon avec le cas CAPTV n°96.
F 44 ans	Débridat [®] 200 mg 2 cp au lieu de 2 cp à 100 mg	H0,5 : vertiges, sueurs, bourdonnements d'oreille, bouffées de chaleur	2 épisodes. Pas de consultation médicale, évolution favorable.
F 46 ans	Débridat [®] 200 mg 3 cp soir matin et midi	Nausées, bouffées de chaleur, asthénie	Erreur de délivrance (200 mg au lieu de 100). Evolution favorable. Doublon avec le cas CAPTV n°130

Parmi les 19 cas d'effets indésirables, 6 sont évocateurs de la responsabilité du Débridat[®] / de la trimébutine du fait du délai de survenue par rapport à la prise de Débridat[®] (3 cas per os et 3 cas avec la forme injectable). Il s'agit de la survenue brutale d'un malaise auquel pouvaient s'associer sueurs, rougeur du visage, hypotension artérielle voire état de choc (tableau 18).

Tableau 18. Résumé des cas d'effet indésirable évocateur de la responsabilité du Débridat[®]

Age / sexe	Spécialités / doses	Symptômes	Commentaires
M 13 ans	Débridat [®] 3 amp. dans 250 mL passés en 20 min Normacof [®]	Malaise vagal : sueurs, vertiges, céphalées, nausées et bradycardie pendant 1 h	Evolution favorable Doublon avec le cas CAPTV n°161 Doublon firme (cf. infra)
F 86 ans	Débridat [®] 1 injection	« Choc »	Evolution favorable
M 67 ans	Débridat [®] 1 gélule	Nausées avec effort de vomissements, sensation de malaise général, PA 70/50 mmHg. 2 ^{ème} épisode le soir après 1 cp : malaise, nausées, pâleur.	Evolution favorable en 15 min sans consultation médicale.
F 83 ans	Débridat [®] 2 cp	H2 : PA 280/120 mmHg, malaise, céphalées	Aucune notion sur l'évolution. Doublon avec le cas CAPTV n°260
F 26 ans	Débridat [®] prise unique	Choc	Sous méthotrexate depuis un mois pour PR. Evolution favorable. Dossier succinct.
F 70 ans	Débridat [®] IV	Flush facial à chaque injection	Evolution favorable

Pour les 13 autres cas, la seule responsabilité du Débridat[®] est difficile à établir. Dans les 6 premiers cas, la symptomatologie est proche des cas cités ci-dessus (malaise..., cf. tableau 19) ; pour les 5 derniers cas, la symptomatologie est plus disparate.

Tableau 19. Résumé des cas d'effet indésirable avec responsabilité non établie

Age / sexe	Spécialités / doses	Symptômes	Commentaires
F 29 ans	Débridat [®] , Lactulose Biphar 5% sol buvable, 3 ^{ème} médicament inconnu	Malaise avec sudation excessive, tremblements, tachycardie.	Dossier succinct.
M 68 ans	Débridat [®] , Gaviscon [®] , Raniplex [®] injectable	Bradycardie puis décès	Dossier succinct.
F 42 ans	Débridat [®] , Bacilor [®] , Inexium [®]	Hypotension orthostatique, sueurs, œdème laryngé et palpébral.	Evolution favorable. Dossier succinct.
M 28 ans	Débridat [®] , Panfurex [®] , Tiorfan [®] , Vogalène [®]	Hypotension orthostatique.	Evolution favorable. Dossier succinct.
M 50 ans	Débridat [®] , midazolam, atropine, Diprivan [®] en injection	Choc avec PAS à 45 mmHg	Evolution favorable après injection d'adrénaline. Doublon firme (cf. infra)
M 50 ans	Débridat [®] , midazolam, atropine, Diprivan [®] en injection	Choc avec PAS à 45 mmHg	Evolution favorable après injection d'adrénaline (2 ^{ème} cas identique dans le même hôpital). Doublon firme (cf. infra)
F 55 ans	Débridat [®] , Pepsane [®]	Gynécomastie et rougeur du visage	Evolution favorable
F 86 ans	Débridat [®] , Bi-Tildiem [®] , Prozac [®] ?	Chute avec PC, flutter auriculaire à l'ECG, salves de tachycardie à complexe large avec torsade de pointe, QT long.	ATCD de chute par trouble de la marche, d'hypotension orthostatique sous neuroleptiques. Evolution favorable sous Isuprel 3 jours. Arrêt du Bi-Tildiem [®] , du Débridat [®] et du Prozac [®]
F 6 ans	Débridat [®] , Primpéran [®]	Perte de poids, vomissements, HTA 150/90 mmHg	Evolution favorable à l'arrêt des médicaments. Bilan hospitalier d'hypertension négatif.
F 77 ans	Débridat [®] IV, Viscéralgine [®] , Flagyl [®] , Rocéphine [®] , Primpéran [®] pendant 9 jours.	AC/FA	A l'occasion d'une hospitalisation pour colite. ATCD adénocarcinome colon non métastasé en Juillet avec embolie pulmonaire dans les suites post-op. Pas d'ECG antérieur.
M 66 ans	Léponex [®] , Dépakine [®] , Déroxat [®] , Diamicon [®] , Lepticur [®] , Noctamide [®] , Heptamyl [®] , Séglor [®] et Trimébutine pendant 1 mois.	Asthénie, diarrhée, fièvre à 39°C, PA 80/50 mmHg, tachycardie 110 bpm, A l'arrivée du médecin : GCS 3, bradycardie 50 bpm puis torsade de pointe, asystolie et décès.	ATCD : schizophrène, DNID, éthylisme ancien, quelques crises d'épilepsie et plusieurs épisodes sub-occlusifs. Tendence diarrhéique depuis 1 mois. Pas de notion de bilan électrolytique.
Nouveau-né	Débridat [®] solution injectable 5 mg/kg/24h en 3 fois/24h	Bradycardie avec ECG normal	Mère traitée par Laroxyl [®] , puis Prozac [®] pendant la grossesse. Naissance à 36 SA avec détresse respiratoire et iléus paralytique.
M 15 jours	Débridat [®] , Primpéran [®] , Ranitidine, Prantal [®]	BAV	Hyperréflexivité vagale traitée par Prantal à j15-j18 de vie. Amélioration à l'arrêt, reprise à 38 SA pour persistance hyperréflexie. Surveillé et bien toléré.

On retient donc un risque de survenue de malaise avec palpitations ou bradycardie ou bouffées de chaleur accompagnés ou non de troubles digestifs ou de sueurs avec dans certains cas une hypotension artérielle importante. Ces effets sont survenus à doses thérapeutiques ou lors de surdosage accidentel avec la forme injectable ou orale.

2.3.2 Convulsions

Parmi les 19 cas avec des convulsions, on retrouve les 2 cas de tentative de suicide déjà mentionnés. Pour 15 cas, un autre médicament a été suspecté. Les deux derniers cas sont résumés :

- cas de crise convulsive chez un bébé de 3 semaines, alors qu'il était traité par Débridat[®], gel de Polysilane[®] et Prépulsid[®] depuis 3 semaines. Notion d'un épisode de révéulsion oculaire 4 jours avant ; pas d'autres informations,
- enfant de 34 jours (3,3 kg) traité par Prépulsid[®] et Débridat[®] depuis 2 jours. Bilan normal (dossier succinct).

Ainsi, il n'est pas possible de détecter un signal particulier avec ces données sur le risque convulsif relié à la prise de doses thérapeutiques de Débridat[®].

2.3.3 Cas supplémentaires des firmes

Les firmes ont été sollicitées pour accéder aux cas qui leur avaient été notifiés selon les mêmes conditions : il s'agit des cas d'intoxication ayant entraîné des effets neurologiques et/ou cardio-vasculaires (tableau 20).

Tableau 20. Résumé des cas supplémentaires provenant des firmes

Année / Firmes	Age / sexe	Spécialités / doses	Symptômes	Commentaires
2003 Pfizer	F 72	Débridat [®] 6 prises par jour	Troubles de la conduction bradycardie	
2003 Pfizer	F 7	Débridat [®] / ? Diosmectite, phloroglucinol, triméthylphloroglucinol, métopimazine	Crise convulsive tonico- clonique	Antécédent de convulsions avec la métopimazine. Rôle métopimazine Doublon CRPV
2005 Pfizer	M 50	Débridat [®] / 100 mg IV Atropine, propofol, midazolam	Choc cardiogénique	Doublon CRPV
2005 Pfizer	M 50	Débridat [®] / 100 mg IV Atropine, propofol, midazolam	Choc cardiogénique	Doublon CRPV
2007 Mylan	F 39	Débridat [®] 200 mg x 3/j ; 1 prise le soir, 1 le lendemain matin	Convulsions à H2 de la seconde prise	Epilepsie cataméniale équilibrée Gardénal 100 mg/j Notification patient
2009 Pfizer EG Cristers Sandoz	F 59	Débridat [®] 450 mg 3 fois par jour	Tachycardie ventriculaire augmentation du QT	Publié (cf. infra)
2010 Pfizer Sanofi	F 14	Débridat [®] 24 gr	Convulsions, tachycardie ventriculaire, acidose métabolique, arrêt cardiaque	Doublon CAPTV Publié (cf. infra)
2010 Pfizer	F 15	Débridat [®] 6 gr supposés ingérés Paracétamol	Convulsions tonico- cloniques, mydriase tachycardie, vomissements arrêt cardio-respiratoire	trimébutine 1,29 mg/L nortrimébutine 2,62 mg/L paracétamol 35 mg/L Doublon CAPTV / CRPV
2010 Pfizer	M 13	Débridat [®] / 150 mg IV	Bradycardie, vertiges nausées	Doublon CAPTV / CRPV
2010 Sanofi	F	Colchimax [®] , Di-Antalvic [®] , Doliprane [®] , Tétrazépam, Heptamyl [®] , Clarytine [®] , Orelox [®] , Célébrex [®] , Profénid [®]	Troubles de la conscience décès	Tableau typique d'intoxication par la colchicine (publié)
2011 Pfizer	F 20	Débridat [®] / 2-4 gr Paracétamol 22 g Tramadol [®] 2,6 g Acide tiaprofénique 1,5 g	Arrêt cardiaque, mort cérébrale	Enceinte. trimébutine 2,43 mg/L nortrimébutine 8,28 mg/L Doublon CAPTV/CRPV
2011 Pfizer	F 18	Débridat [®]	Décès	trimébutine 4,48 mg/L nortrimébutine 4,8 mg/L éthanol 0,97 g/L hydroxyzine 3,3 mg/L, métoclopramide 9,7 mg/L Publié (cf. infra)
2011 Mylan	F ?	Débridat [®] zolpidem	Décès	trimébutine 7,96 mg/L zolpidem 1,02 mg/L Publié (cf. infra)

2.4 Données de pharmacodépendance

Une première évaluation du potentiel d'abus et de dépendance a été réalisée en 1995 par les CEIP de Montpellier et de Marseille en raison d'observations de déviation d'utilisation de cette molécule. A l'occasion d'une demande par le laboratoire Pfizer d'exonération de la liste II des substances vénéneuses pour la spécialité Débricalm[®], un point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine avait été fait à l'occasion de la séance du 22 octobre 2009 de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de l'Afssaps [5].

Entre 1993 et septembre 2009 le réseau de pharmacovigilance a recueilli 7 observations d'abus et/ou de dépendance sous trimébutine (tableau 21).

Tableau 21. Cas de pharmacodépendance sous Débridat® recensés auprès des CRPV

Sexe / Age	Antécédents	Circonstances	Doses	Description de l'abus	Evolution
F 28 ans	-	-	120 amp/sem	Consommation anormale pendant une grossesse avec accoutumance	-
M 30 ans	Patient HIV ancien héroïnomanie	Prescription à doses thérapeutiques pour un syndrome de sevrage	86 amp/j	Détournement de Débridat® avec augmentation des doses	-
M 30 ans	Toxicomane (cannabis, Néo-Codion®, Rohypnol®)	Tentative de sevrage en 1990 avec prescription de Débridat® pour douleurs abdominales	60 cp/j	Dépendance au Débridat® et reprise toxicomanie Néo-Codion® (1/2 boîte/j)	Bonne tolérance. Vigilance quasi-normale.
M 29 ans	-	-	30 amp/j	Notification par médecin conseil : suspicion de dépendance à plusieurs spécialités dont Débridat® (également Survector® 2 cp/j, Tranxène 50 mg® 6 cp/j, Rohypnol® 2 cp/j)	-
M 36 ans	-	Prescription par un gastro-entérologue pour colopathie fonctionnelle (séance d'ionocinèse)	4 boîtes prescrites	Rajout sur une ordonnance de 4 boîtes de Débridat® injectable. Le médecin a confirmé n'avoir jamais prescrit de Débridat®	-
F 42 ans	Asthme grave, insuffisance respiratoire	-	6-8 amp/j	Harcèle les médecins pour avoir des ordonnances. Fait pression sur des médecins hospitaliers de Bordeaux.	-
M 31 ans	Maladie de Crohn	Prescription	3 amp/j	Pharmacodépendance	-

Cinq cas concernaient la forme injectable et les doses consommées allaient de 10 à 86 ampoules par jour. Il s'agit de 4 hommes et 2 femmes. Une thèse de doctorat en médecine soutenue en 1999 a décrit 2 de ces cas de détournement d'usage de la trimébutine injectable respectivement chez une femme de 43 ans (30 à 40 ampoules par jour annoncées) et chez un homme de 36 ans (recours à la falsification d'ordonnance) [6]. Deux cas concernent la forme comprimé. Il s'agit d'un homme de 30 ans, toxicomane, ayant reçu une prescription de Débridat® pour soulager des douleurs abdominales ressenties lors d'une tentative de sevrage. Il a développé une dépendance à la spécialité en consommant l'équivalent de 2 boîtes par jour. On note également une dépendance au Néocodion®.

Entre 1993 et mars 2011 (pas de nouveau cas déclaré depuis septembre 2009), le réseau des CEIP a par ailleurs recueilli 5 observations d'abus et/ou de dépendance sous trimébutine (tableau 22).

Tableau 22. Cas de pharmacodépendances recensées auprès des CEIP-A

Sexe / Age	Profession	Antécédents	Circonstances	Doses	Description de l'abus	Doses Evolution
F 35 ans	Infirmière libérale	Migraine, constipation, colopathie (Débridat® PO)	Prescription par un gastro-entérologue de Débridat® PO 6/j Relais à Débridat® IV pour améliorer l'efficacité	30 amp/j	Trouve qu'elle se « sent bien » : effets sédatifs pendant 1 h. Automédication 4-5 amp/j. Au bout de 3-4 mois : 30 amp/j Lors d'une injection : perte de connaissance, hématome, sueurs, troubles visuels	30 amp/j Hospitalisation pour sevrage. Amélioration à la fin de la 1 ^{ère} semaine Sortie à J12 et suivi psychiatrique
F -	Infirmière	Suivi psychiatrique Colopathie fonctionnelle Cholécystectomie	Suite à colopathie +++ par stress, prise de Débridat® injectable (12 à 24 amp/j) le + souvent en automédication	12 - 24 amp/j	Prise de fortes doses pour calmer sa colopathie. Arrêt brusque pour grossesse sans syndrome de sevrage. Conflit conjugal : reprise des douleurs et du Débridat® (même dose)	12 - 24 amp/j Arrêt Débridat® sans signe de sevrage
F -	-	-	Colites	40 amp/j	Prise de 40 amp/j pendant plusieurs mois. Voie d'administration non précisée Observation prise par téléphone et émanant d'une personne qui s'est présentée comme médecin, mais qui pourrait ne pas l'être.	40 amp/j Dossier succinct
F 30	-	-	-	ND	Utilisation de grandes quantités de Débridat® injectable	ND -
F 38	-	Maladie de Crohn	Prescription	30 cp/j 3 g	Sous Humira® depuis 2-3 ans. Prescription de Débridat® comprimés depuis 2-3 ans. Très rapidement augmentation des doses jusqu'à 30 cp/j en 5 fois : effet « planant ». Si 10 cp/prise : tétanies, chutes (+ Xanax® et Stilnox® (2/j) prescrit par son psychiatre)	A arrêté 15 jours sans problème mais décrit un « craving » important Proposition de sevrage sur 15 j puis gestion du craving

Quatre cas concernaient la forme injectable, et dans tous les cas, il s'agissait de femmes. Lorsqu'elles sont renseignées, les doses allaient de 12 à 40 ampoules par jour. Le dernier cas implique la forme comprimé. Il s'agissait d'une femme de 38 ans traitée par triméthopime pour une maladie de Crohn. Les doses étaient de 30 comprimés par jour.

Actuellement les cas de dépendance sont donc rares.

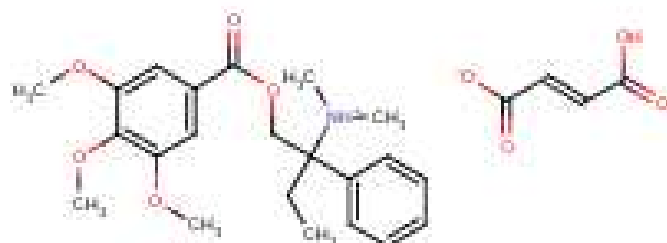
2.5 Données non cliniques

Cette synthèse des données disponibles chez l'animal a été réalisée afin d'évaluer les risques toxiques neurologiques et cardiovasculaires de la triméthopime.

2.5.1 Physico-chimie

Le maléate de triméthopime, de formule est $C_{22}H_{29}NO_5 / C_4H_4O_4$, porte le numéro CAS 34140-59-5. Sa formule développée est montrée dans la figure 3.

Figure 3. Structure chimique développée du maléate de triméthopime



2.5.2 Pharmacocinétique

2.5.2.1. Chez l'animal

Chez le rat, après administration d'une dose orale unique de 100 mg/kg, le dosage du maléate de trimébutine dans le plasma a montré que le Tmax, l'AUC, la Cmax et le t_{1/2} vie étaient respectivement de 30 min, 7,8 x 10² (ng/mL) min, 39 ng/mL et 170 min. La distribution dans les tissus intéressait par ordre décroissant le foie, les reins, la rate, les poumons et le cœur [7].

Aucune donnée n'a été retrouvée sur le passage du maléate de trimébutine à travers la barrière hémato-encéphalique chez l'animal.

2.5.2.2. Chez l'homme

Des concentrations thérapeutiques pour la trimébutine comme la nortrimébutine (N-monodesméthyl-trimébutine) sont annoncées à 3 mg/L (!) par l'ouvrage « Medical Toxicology » [8]. Ces valeurs apparaissent erronées compte tenu des concentrations mesurées au pic plasmatique, issues de « Disposition of toxic drugs and chemicals in man » [9], et résumés dans le tableau 24. Dans cet ouvrage, la demi-vie de la trimébutine et de sa forme méthylée seraient respectivement de 2,4 - 3,3 heures et 5 - 10 heures, différentes des valeurs mentionnées dans le tableau 23.

Tableau 23. Résumé de la cinétique chez l'homme

Dose	Trimébutine			Nortrimébutine			Références
	Cmax (mg/mL)	pic	demi-vie (h)	Cmax (mg/mL)	pic	demi-vie (h)	
Unique 100 mg per os n=24	< 0,2			0,54 (0,18 – 1,55)	1,6	6,8 =	[10]
Unique 200 mg per os n=24				1,3	1,5 h	7,7	[11]
Unique 300 mg per os n=6	0,2	2		2,5	2		[12]
Unique 150 mg IV n=3	2,6	5 min	↘ 0,1 mg/L 2 h				[13]

Toujours d'après ce même ouvrage [9], le métabolisme de la trimébutine chez l'homme conduit par une N-déméthylation à la nortrimébutine, métabolite ayant une activité comparable à celle de la trimébutine. Par ailleurs, l'hydrolyse de la fonction ester conduit à la formation d'acide triméthoxybenzoïque et de 2-diméthylamino-2-phényl-1-butanol (CAS 39068-94-5), un métabolite lui-même successivement deux fois N-déméthylé avant d'être conjugué.

Enfin, d'après la recherche bibliographique complémentaire orientée vers la métabolisation de la trimébutine, il n'existe pas d'information disponible quant à la possibilité de voir apparaître chez l'homme, sous certaines conditions (interaction médicamenteuse, profil génomique particulier, sensibilité individuelle autre...), une métabolisation déviée de la trimébutine, qui permettrait d'expliquer l'apparition d'effets toxiques.

2.5.3 Pharmacodynamie

La trimébutine est une molécule utilisée dans le traitement des troubles fonctionnels digestifs. Elle a une action sur le tractus gastro-intestinal grâce à son effet agoniste sur les récepteurs périphériques opiacés (cf. infra), ce qui entraîne la libération ou la modulation de libération de peptides gastro-intestinaux dont la motiline, la gastrine, le glucagon.

Un effet sur le système cholinergique et adrénergique avec, à faible dose, une augmentation du turn over de l'acétylcholine et à forte dose, une inhibition de ce turn over, est établi chez l'animal. Dans un contexte de surdosage, un mécanisme anticholinergique pourrait être en cause [1].

Une étude effectuée sur le reflexe cornéen des lapins a pu également mettre en évidence un effet anesthésique local de la trimébutine et de ses métabolites 17 fois plus puissant que celui de la lidocaïne [2].

2.5.3.1 Effets digestifs, mise en jeu des récepteurs opioïdes

Les travaux de Blanquet et coll. ont montré que la trimébutine a une action agoniste enképhalinergique périphérique, en particulier sur la motricité digestive ; son mode d'action explique la majorité de ses effets cliniques [14]. Des études *in vitro*, sur organe isolé, ont montré que la trimébutine et son principal métabolite, la N-monodesméthyltrimébutine (nortrimébutine), possèdent une affinité significative pour les récepteurs opioïdes μ , δ et κ localisés sur des membranes synaptosomales de plexus myentérique d'iléon de cobaye [15-16]. De plus, contrairement à ce qui est observé et décrit pour la morphine ou encore le loperamide, aucune spécificité pour l'un ou l'autre des sous-types de récepteurs opioïdes n'a pu être mise en évidence avec la trimébutine même si son métabolite possède une plus grande affinité pour le récepteur μ que pour les récepteurs δ et κ [17]. On sait de plus qu'il existe des phénomènes de dépendance périphérique en particulier au niveau de l'intestin. Stewart et coll. ont ainsi décrit l'action périphérique et centrale de la morphine sur l'intestin durant le syndrome de sevrage comme un phénomène intervenant de manière complexe sur les flux ioniques régissant les transports d'eau et de nutriments ainsi que sur la motilité intestinale [18].

Chez l'animal, la trimébutine stimule la motricité intestinale en déclenchant des ondes de phase III, propagées du complexe moteur migrant et en l'inhibant, lors de stimulation préalable. *In vitro*, elle agit par blocage des canaux sodiques ($IC_{50} = 8,4 \mu M$) et inhibe la libération du glutamate, un médiateur de la nociception. Chez le rat, elle inhibe la réaction de l'animal à la distension colique et rectale dans différents modèles expérimentaux [19].

2.5.3.2. Effets cardiovasculaires

Les effets du maléate de trimébutine, ont été évalués sur les myocytes ventriculaires de cobaye, afin de déterminer si le médicament a un effet pro-arythmique à travers le blocage des courants potassiques : I (K). Il a été constaté que le maléate de trimébutine :

- diminue I (K) de manière concentration dépendante,
- exerce un faible effet inhibiteur sur les deux composants de I (K) : I (Kr) [composants rapidement activés] et I (Ks) [composants lentement activés],
- n'a aucun effet significatif à 10 ou 100 μM .

Les effets du maléate de trimébutine également étudiés sur le courant calcique de type L : I (Ca) ont montré une inhibition significative de I (Ca) à des concentrations supérieures à 10 μM [20].

Les effets du maléate de trimébutine sur l'activité électrique de préparations de cellules cardiaques isolées de mammifères (muscles papillaires de cobaye, d'une part, et nœud sino-atrial de lapins, d'autre part) ont été étudiés, au moyen d'une méthode de microélectrodes standard. Sur les muscles papillaires, le maléate de trimébutine ($>10 \mu M$) a diminué la vitesse maximale de dépolarisation et la durée du potentiel d'action de 90%, alors que le potentiel de repos n'était pas significativement modifié. Sur des préparations du nœud sino-auriculaire, la trimébutine (à plus de 10 μM) a diminué la fréquence cardiaque, la V_{max} et le taux de dépolarisation diastolique (à 0,1 μM et à 1 μM , le maléate de trimébutine n'a eu aucun effet sur potentiel d'action). Ces résultats indiquent que le maléate de trimébutine possède un effet dépresseur sur les activités électriques du cœur principalement du fait d'une inhibition, à la fois des canaux rapides Na^+ et des canaux lents Ca^{2+} [21].

Les effets électrophysiologiques du maléate de trimébutine, étudiés sur des cellules du nœud sinusal du lapin ont montré, au delà de 10 μM , un effet chronotrope négatif accompagné d'une baisse de la vitesse maximale de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action. Il a été conclu que la trimébutine exerce un effet de blocage des canaux Ca^{2+} des cellules du nœud sinusal [22].

Au total, concernant les effets sur le myocarde, *in vitro*, le maléate de trimébutine a montré :

- sur les myocytes ventriculaires du cochon d'inde un effet de blocage minime et non spécifique des canaux potassiques et calciques à partir de 10 μM témoignant d'un faible potentiel pro-arythmique aux fortes concentrations,
- sur les cellules cardiaques isolées (des muscles papillaires ventriculaires de cobaye et du nœud sino-atrial du lapin) un effet dépresseur de l'activité électrique *via* principalement le blocage des canaux calciques lents et sodiques rapides à partir de 10 μM . En deçà de cette concentration, aucun effet n'a été constaté,

- sur l'activité des cellules du nœud sinusal du lapin à différentes concentrations (0,1µM, 1 µM, 10 µM et 30 µM) un effet chronotrope négatif à partir de 10 µM et un effet bloquant des canaux calciques.

Au total, ces 3 études *in vitro* ont montré des effets cardiotoxiques (cardiodépresseur avec un effet chronotrope négatif et très faiblement pro-arythmique) ne survenant qu'à partir de 10 µM, concentration bien supérieure à celles retrouvées en pratique clinique estimées à 0,09 µM [20].

2.5.4 Toxicologie

2.5.4.1. Toxicité aiguë (dose unique)

Chez l'animal rongeur (souris, rat), les études ont montré qu'après administration unique par voie orale et par sous-cutanée, la toxicité aiguë du maléate de trimébutine était faible. En revanche, le maléate de trimébutine présente un potentiel toxique chez les petits rongeurs, par voies intraveineuse et intrapéritonéale comme en témoignent les données ci-dessous (tableau 24) [23,24].

Tableau 24. Toxicité aiguë de la trimébutine

Espèce	Voie d'administration	DL50
Souris	Intra-péritonéale	260 mg/kg
Souris	Intra-veineuse	47,8 mg/kg
Souris	Orale	3230 mg/kg
Souris	Sous-cutanée	> 3600 mg/kg
Rat	Intra-péritonéale	365 mg/kg
Rat	Intra-veineuse	23,4 mg/kg
Rat	Orale	> 5 g/kg
Rat	Sous-cutanée	3610 mg/kg

Chez le chien, anesthésié, la toxicité cardiovasculaire et respiratoire aiguë du maléate de trimébutine a été étudiée par perfusion de doses allant de 0,5 à 40 mg/kg. Entre 1 et 20 mg/kg, la fréquence respiratoire et la pression artérielle ont diminué de façon doses dépendantes. A partir de 2 mg/kg, le rythme cardiaque s'est d'abord accéléré proportionnellement à la dose, puis il s'est ralenti. Dans cette gamme de doses, les modifications observées ont régressé spontanément en 5 minutes. La dose de 40 mg/kg a provoqué un arrêt respiratoire, après lequel les battements cardiaques ont persisté durant 3 minutes environ. Cette observation, chez le chien anesthésié, montre que le maléate de trimébutine doit sa létalité à son effet dépresseur respiratoire et non à sa toxicité cardiovasculaire [25].

2.5.4.2. Toxicité subchronique (doses répétées 1 à 6 mois)

▪ Administration intraveineuse (IV) [25]

Du maléate de trimébutine a été administré pendant 28 jours par voie IV aux doses de 4, 8 et 16 mg/kg/jour chez le rat. Les doses de 4 et 8 mg/kg/jour ont été parfaitement tolérées. La plus forte posologie (16 mg/kg/jour) a néanmoins engendré une mortalité élevée due à un effet convulsivant du produit.

Chez le chien, l'administration IV du maléate de trimébutine aux doses de 4, 7 et 12,5 mg/kg/jour pendant 28 jours consécutifs, a provoqué à la plus forte dose des signes neurologiques pendant et juste après l'injection : relaxation musculaire complète et dilatation pupillaire, accompagnées d'une sialorrhée profuse ; rigidité du corps avec hyperextension des pattes ; perte de coordination motrice des pattes arrières qui a régressé 4 minutes plus tard. La dose de 4 mg/kg/jour a été parfaitement tolérée. Aucun organe cible n'a été identifié.

Dans ces espèces, la dose sans effet toxique a été évaluée à 8 mg/kg/jour (rat) et 4 mg/kg/jour (chien).

▪ Administration orale [25]

L'administration de maléate de trimébutine à des chiens beagle à raison de 90 mg/kg/jour pendant 26 semaines n'a produit aucun effet toxique, en dehors d'une légère diminution du temps de coagulation. Les expériences d'augmentation des doses jusqu'à 250 mg/kg/jour ont mis en évidence des signes neurologiques (tremblements de faible amplitude, ataxie du train postérieur et apathie), une augmentation des concentrations sanguines de l'urée et de la créatinine et une baisse de celle de l'albumine. Ces effets n'ont pas régressé en totalité au cours d'une phase de récupération de deux semaines. L'examen histopathologique n'a révélé aucune anomalie imputable aux traitements. A la

dose de 250 mg/kg/jour, un des chiens agonisait ; il présentait une bradypnée, une dyspnée et a été sacrifié. La dose bien tolérée a été de 30 mg/kg/jour. Chez le rat, cette dose a été estimée à 40 mg/kg/jour.

Le maléate de trimébutine administré à des doses allant de 2 à 30 mg/kg par voie intraveineuse, de 2 à 100 mg/kg par voie intra-péritonéale ou de 2 à 500 mg/kg par voie orale chez la souris, le rat ou le lapin a produit certains des effets suivants, selon l'espèce, la posologie et la voie d'administration : diminution de l'activité spontanée, hypotonie, légère sédation et affaiblissement de la réactivité corticale, prolongation de la durée du sommeil, diminution de la durée de l'hyperactivité induite, activité anticonvulsive et analgésie du type amidopyrine [26].

2.5.4.3. Mutagenèse [25]

Le maléate de trimébutine après administration orale, n'a manifesté aucun pouvoir mutagène *in vitro* (test d'Ames, test de transformation des lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau chez la souris). Par ailleurs, le maléate de trimébutine ne s'est pas révélé carcinogène (test *in vitro* de transformation cellulaire).

2.5.4.4. Fertilité, reproduction et tératogénicité [25]

Le maléate de trimébutine n'a pas affecté la fertilité, la reproduction, le déroulement et l'issue de la gestation, pour des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour per os ou 50 mg/kg/jour intramusculaire, chez le rat et 200 mg/kg/jour per os ou 100 mg/kg/jour sous-cutanée, chez le lapin. Le produit s'est avéré dénué de pouvoir tératogène.

Au total, les données expérimentales *in vitro* suggèrent un potentiel cardiotoxique du maléate de trimébutine par action sur les courants électriques. Les données expérimentales *in vivo* montrent un potentiel cardiotoxique du maléate de trimébutine (effet pro-arythmique réversible), une vasodilatation et une hypotension. Ces données témoignent aussi d'une neurotoxicité (ataxie, rigidité du corps, apathie...). S'agissant des convulsions, il est difficile de conclure car la molécule s'est montrée pro-convulsive mais aussi anticonvulsive selon l'espèce et la dose employée.

2.5.5 Pharmacodépendance

La littérature avait recensé dans deux publications datant toutes les deux de 1994, deux cas d'abus avec la forme injectable [1,27]. Une revue de la littérature n'a pas permis de retrouver de publication plus récente sur des observations d'abus et/ou de dépendance. Les premiers cas ont été décrits chez des infirmières, chez lesquelles du Débridat® comprimé, puis injectable, a été prescrit pour le traitement de colopathies fonctionnelles. La spécialité a été détournée avec des quantités injectées par voie IV très importantes : jusqu'à 80 ampoules par jour. Certains décrivent un effet légèrement planant, d'autres une sorte d'euphorie et de bien-être [6].

Malgré l'action agoniste enképhalinergique, les cas de dépendance sont rares, ce qui pourrait être corrélé à un passage très faible de la trimébutine au niveau de la barrière hémato-encéphalique. A ce jour nous ne disposons pas de données récentes concernant ce passage. La distribution de la trimébutine et ses métabolites est en effet essentiellement digestive [28]. Les prises massives rapportées ne s'accompagnaient pas de manifestations délétères aiguës notables chez des patients probablement devenus tolérants. La survenue d'une perte de connaissance avec sueurs et troubles visuels chez une femme de 35 ans après une injection de trimébutine dans un cas rapporté par le CEIP de Marseille est à rapprocher des effets secondaires de la trimébutine administrée par injection intraveineuse et mentionnés dans le RCP.

Par ailleurs, la trimébutine ne semble que peu citée dans les forums d'échange de personnes présentant des conduites addictives. Toutefois, deux forums en ont fait récemment la mention. En février 2010, des usagers d'opiacés échangeaient à son sujet et ses propriétés pharmacologiques de faible agoniste *mu* sont clairement mentionnées. La trimébutine y est présentée comme potentiellement utile lors d'un sevrage opiacé, en raison de ses propriétés anti-diarrhéiques et en dépit de faibles effets de type opiacés au niveau central. Toutefois, d'autres internautes, à la recherche d'effets centraux, s'interrogent bel et bien sur sa capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique. Aucun forum ne mentionne une expérience « pratique » [29]. Sur un autre forum, en avril 2011, une

personne aux antécédents d'alcoolisme et abusant alors de divers opiacés (codéine & « tussi » pour Tussipax® ?) parle de la trimébutine comme d'un « substitut de substitut » (faisant probablement référence aux traitements de substitution opiacée conventionnels) et indique avoir pris 3 sachets de Débridat® le matin puis 6 en fin de journée. Les effets recherchés sont mal décrits : « calmer », sans préciser s'il s'agit de contrecarrer les manifestations digestives du syndrome de manque aux opiacés ou de retrouver un effet central (sédation, apaisement...) [30]. Enfin, nous n'avons pas trouvé de forum d'échanges d'internautes évoquant la trimébutine utilisée dans un but suicidaire.

A la vue de l'ensemble de ces données, il semble qu'il n'existe pas de véritable signal d'abus et/ou de détournement d'utilisation de la trimébutine. Quelques observations de cas de pharmacodépendance ont été signalées et concernent essentiellement la forme injectable. La spécialité Débridat® sous forme de comprimés pelliculés ne semble pas représenter un risque majeur d'abus et/ou de dépendance.

3 Discussion

Jusqu'à ce jour, la sécurité de l'utilisation de la trimébutine n'a pas paru poser de problèmes. Pour s'en convaincre, il suffit de consulter RCP et ouvrages de référence. Le RCP du Débricalm® mentionne parmi les effets indésirables la possibilité d'apparition de signes d'hypersensibilité. Le RCP du Débridat® mentionne la présence dans la composition de la forme granulé d'un colorant azoïque (E110) pouvant être responsable de l'apparition de réactions allergiques ; pour la forme injectable, il y est recommandé une injection intraveineuse lente, des cas de lipothymie ayant été signalés lors de l'administration de bolus intraveineux. La rubrique 4.9 (surdosage) du RCP ne mentionne aucune information utile quant à la toxicité aiguë de la trimébutine. Ni les principaux ouvrages de toxicologie [31,32], ni Poisindex (Micromedex [33]) ne mentionnent la trimébutine, ou bien ils ne la mentionnent que pour en préciser les concentrations thérapeutiques [8] ou la possibilité de survenue d'une lipothymie avec la forme intraveineuse [34].

Dans ce contexte, la révélation lors de la réunion du groupe de travail « médicaments » du Comité de coordination de toxicovigilance du 12 octobre 2010 de la survenue de 3 cas sévères d'intoxication possiblement en lien avec la prise de Débridat® a surpris :

- convulsions, arrêt cardiaque et décès d'un jeune homme de 17 ans après absorption de Débridat®, Rhinadvil®, Lévothyrox®, Tanganil®, Antadys®, dompéridone et phloroglucinol, avec présence objectivée de trimébutine (détection mais pas de dosage),
- crise convulsive généralisée et salves de tachycardie ventriculaire chez une jeune fille de 14 ans, après la prise *a priori* isolée de 24 g de Débridat® (détection mais pas de dosage),
- convulsions, état de mal épileptique et séquelles sévères d'une anoxie cérébrale chez une jeune femme de 15 ans après l'absorption (confirmée par l'analyse toxicologique) de trimébutine, éphédrine, atropine, lidocaïne, dimenhydrinate et cannabis.

Ces cas sont détaillés en annexe 1.

Ce signal n'est pas apparu franc (présence de plusieurs spécialités médicamenteuses et/ou analyse toxicologique incomplète) et il fallait le valider. Le CCTV s'est auto saisi le 13 octobre 2010, et une saisine de l'AFSSAPS s'est ajoutée le 29 avril 2011.

De l'interrogation « coup de sonde » réalisée à partir du système d'information des CAPTV, à la recherche de cas sévères, 49 cas ont été dénombrés, en grande partie reliés à la présence de trimébutine associée à d'autres spécialités. Une douzaine de cas ont mérité plus d'attention. En mettant de côté les 3 cas index déjà répertoriés, la dizaine de cas pouvait être divisée en « convulsions mal ou incomplètement expliquées » (3 cas), « bradycardie mal ou incomplètement expliquée » (5 cas dont 1 cas d'effet indésirable à dose thérapeutique) et en « décès mal ou incomplètement expliqués » (2 cas). Cependant, dans 3 cas d'intoxication seulement, la trimébutine était l'unique agent toxique recensé, et tous avaient une imputabilité seulement non exclue, selon la méthode d'imputabilité utilisée en toxicovigilance. Sur ces 3 cas, 2 ont présenté une bradycardie, et le troisième des convulsions et des troubles du rythme cardiaque.

Devant ce complément d'informations non décisif, l'étude de tous les cas symptomatiques en lien avec une exposition présumée à la seule trimébutine, recensés dans les CAPTV, a alors pu être

réalisée à partir des bases de données disponibles, permettant d'analyser 366 cas colligés entre 1974 et le 31 mai 2011, et de relever les cas supplémentaires significatifs suivants, survenus notamment dans un contexte thérapeutique ou de conduite suicidaire, tous d'imputabilité non exclue :

- parmi 171 cas d'exposition dans un contexte thérapeutique, 2 cas significatifs sont à mentionner : bradycardie et équivalent convulsif (perte de connaissance et d'urine) chez une fillette de 24 mois avec un épisode qui s'est renouvelé quelques minutes après le premier ; convulsions 5 minutes après l'absorption de 12 mg de Débridat[®] chez un nouveau né de 21 jours. Par ailleurs, 5 cas de « malaise » dont l'un avec une perte de connaissance chez une femme de 64 ans après l'absorption de 500 mg de Débridat[®] et un cas de « coma vigil » chez un nourrisson de 4 mois ont été recensés,
- parmi les 102 cas de conduite suicidaire a été relevé 1 cas de bradycardie chez un homme de 19 ans ayant absorbé 1,8 g de trimébutine. D'autres cas ont présenté un « coma vigil » (3 cas) ou une somnolence (27 cas).

Ainsi dans plusieurs cas d'exposition à la trimébutine seule, des convulsions (3 cas), une bradycardie (3 cas - dont un associé à un trouble du rythme cardiaque) ont été mentionnés.

Il doit être souligné que 3 cas avec une symptomatologie grave ont été identifiés chez l'enfant sans qu'une relation de cause à effet ne puisse être établie (apparition très précoce de convulsions, absence d'élimination d'une autre étiologie possible) ni que la responsabilité de la trimébutine ne puisse être éliminée.

Pour étayer ce potentiel d'effet, les données provenant de la pharmacovigilance ont été mobilisées sous la forme d'un coup de sonde pour ce qui concerne la base de cas des Centres régionaux de pharmacovigilance et d'une sollicitation informelle des firmes commercialisant ces spécialités, la remontée de cas étant ciblée sur la présence d'un surdosage ou d'un effet neurologique ou cardiovasculaire (il ne s'agissait pas d'une enquête officielle de pharmacovigilance). En dehors des cas associant de la trimébutine à une ou plusieurs autres spécialités qui pouvaient expliquer le tableau clinique, des cas rapportant une lipothymie / un « choc » non spécifique, des cas publiés issus de la veille bibliographique exercée par les firmes (cf. infra), et des cas déjà identifiés par une autre source de données (tableau 20), 1 seul cas supplémentaire a montré une bradycardie avec trouble de la conduction (femme de 72 ans prenant du Débridat[®] 6 fois par jour).

Les données de pharmacodépendance ont été explorées pour détecter d'éventuels effets alors que l'utilisation de fortes doses a parfois été mentionnée (plusieurs dizaines d'ampoules par jour par voie intraveineuse, jusqu'à 80) [27]. Dans le passé, plusieurs évaluations avaient été réalisées parallèlement à l'évolution du statut réglementaire des spécialités à base de trimébutine. Malgré les fortes doses utilisées par voie intraveineuse, assez paradoxalement, aucun effet grave n'a été constaté, ni dans les évaluations passées, ni dans leur mise à jour ; un phénomène de « tolérance » a été évoqué.

Au total, les données cliniques ont pu corroborer le signal initial de la possibilité d'apparition de signes neurologiques (convulsions) et cardiaques (bradycardie, troubles du rythme cardiaque) lors de la prise de fortes doses de trimébutine. Ces observations étaient rares, souvent insuffisamment documentées. Compte tenu de la réputation de bonne sécurité de la trimébutine, d'autres événements analogues pourraient être passés inaperçus (non diagnostiqués) et une sous-notification des cas est vraisemblable. Les données de la littérature sont peu nombreuses. Certaines publications rapportent des cas déjà recensés par les différents réseaux (toxicovigilance, pharmacovigilance, firmes) ; ils sont résumés dans le tableau 25. Tous concernent des femmes. Trois cas de décès supplémentaires ont ainsi été recensés, dont 2 dans lesquels aucune autre cause toxique n'a été retrouvée.

Tableau 25. Résumé des cas de la littérature

Sexe / Age (ans)	Spécialités / doses	Circonstances	Commentaires	Références
F 36	35 ampoules de 50 mg de trimébutine vides	Décès à domicile (salle de bain)	Trimébutine + acide triméthoxybenzoïque 45 mg/L	[35]
F 19	Débridat® 100 mg, boîte vide de 30 cp alcool	Décès à domicile	Antécédents de dépression ; lettre explicative Alcool 0,83 g/L Trimébutine 1 mg/L sang cardiaque et urine	[36]
F ?	?	Décès	Cas déjà recensé par une firme Trimébutine sang 8 mg/L, urine 0,43 mg/L bile 55 mg/L, liquide gastrique 1,7 mg/L Zolpidem 1,02 mg/L (toxique > 0,5 ; létal > 2)	[36]
F 18	Trimébutine Métoclopramide Hydroxyzine	Décès à domicile (chambre). Syndrome asphyxique à l'autopsie	Sang cardiaque (redistribution ?) : trimébutine 4,5 mg/L (concentration post-mortem généralement retrouvée : 0,9 - 3), nortrimébutine 4,8 mg/L, acide triméthoxybenzoïque +, métoclopramide 9,7 mg/L (concentration létale > 4), éthanol 0,97 g/L hydroxyzine 3,3 mg/L, caféine +	[37]
F 59	Trimébutine 150 mg x3/j portée à 450 x 3/ j 7 j	Mésusage (augmentation hors prescription de posologie)	Cas déjà recensé par une firme Antécédent prothèse mitrale + FA ; digitalo diurétique + AVK. Palpitations, vertiges, tachycardie ventriculaire monomorphe cédant à 100 mg lidocaïne : QTc 523 ms (420 ms à distance). Iono N	[38]
F 14	Débridat® 200 mg, 24 g	Tentative de suicide	Cas index d'octobre 2010 Etat de mal convulsif, rythme sinusal. 40 min plus tard tachycardie ventriculaire cédant à un choc électrique + amiodarone. Confirmation d'une prise importante et isolée de trimébutine au réveil. Toxiques conventionnels - ; détection trimébutine +*	[3]

* donnée recueillie par ailleurs, hors publication

Des auteurs ont souligné à 2 reprises, en matière de concentration sanguine de trimébutine (et de nortrimébutine), l'absence de référentiel de concentrations thérapeutique / toxique / létale, rendant difficile l'interprétation analytique [35,36].

Les données non cliniques, de toxicité réglementaire, ont apporté des informations supplémentaires. Les doses létales 50 per os étaient élevées et les circonstances du décès non précisées. Toutefois, les études de toxicité subchronique ont objectivé à de fortes doses une excitation du système nerveux central (par voie IV, effet convulsivant chez le rat et rigidité avec hyperextension chez le chien ; per os tremblement et ataxie chez le chien) [23-25]. Les études de pharmacodynamie ont montré sur des modèles cellulaires un effet sur les canaux calcique, sodique et potassique, cependant toujours à des concentrations déclarées comme incompatibles avec celles susceptibles d'être rencontrées lors d'une utilisation thérapeutique, traduisant une perturbation de l'activité électrique cardiaque, témoignant d'un effet sur le myocarde (effet chronotrope négatif, effet faiblement pro-arythmogène) [20-22].

L'ensemble des informations rassemblées est suffisamment cohérent pour permettre d'envisager la possibilité de survenue d'effets cardiaque et neurologique lors de surdosage à la trimébutine et pas seulement à l'occasion d'une conduite suicidaire.

Un certain nombre de questions restent posées quant aux circonstances d'apparition de ces effets. Il peut être noté un profil de survenue particulier : l'âge et le sexe des patients correspondent le plus souvent à des femmes jeunes, mais peut-être n'est ce que le reflet de l'utilisation de la trimébutine. Les indications thérapeutiques et le profil des patients utilisant de la trimébutine mériteraient d'être connus.

Comment expliquer que depuis plusieurs décennies, des milliers de cas d'exposition aiguë à la trimébutine ont pu survenir sans pour autant démasquer d'effets sérieux ? L'absence de diagnostic étiologique, compte tenu de la réputation de bénignité de l'intoxication aiguë par la trimébutine, est-elle suffisante pour expliquer ce constat ? Probablement non. Des circonstances et/ou des facteurs de risque qui pourraient conduire à l'apparition de cette toxicité restent à déterminer :

- existe-t-il un effet dose-dépendant ? Il pourrait être soutenu par le constat d'une prise de 24 g de trimébutine, en lien avec l'apparition d'un état de mal convulsif. Cependant cette relation dose-effet ne peut être démontrée à partir de cette étude qui n'a pas recueilli les cas asymptomatiques et les doses supposées ingérées correspondantes,
- existe-t-il une susceptibilité individuelle ?

- existe-t-il un métabolite dont la toxicité pourrait être démasquée par exemple par une activation enzymatique / un défaut d'inactivation enzymatique ? La toxicité des métabolites d'hydrolyse de la trimébutine (2-diméthylamino-2-phényl-1-butanol et leur déméthylation successive) n'est pas connue. L'enzyme métabolisant la trimébutine n'est pas précisée ; pourrait-elle être soumise à un polymorphisme génétique ?
- des antécédents (épilepsie, antécédents cardiaques) et/ou un traitement (par digitaliques...) particuliers pourraient-ils favoriser l'apparition de certains effets cliniques (respectivement convulsions dans un cas, troubles du rythme et allongement du QT chez un patient aux antécédents de prothèse mitrale, porteur d'une FA et traité par digitaliques) ?

Comment expliquer la survenue d'effets neurologiques centraux (convulsions, état de mal convulsif), alors que le franchissement par la trimébutine de la barrière hémato-encéphalique paraît faible [27] ? Cette donnée, imprécise, mériterait d'être formellement établie pour la trimébutine comme pour l'ensemble de ses métabolites.

Dans l'attente de plus de connaissances et pour en permettre l'acquisition, des recommandations sont proposées :

- connaître le profil des patients consommateurs pouvant permettre d'expliquer la sur-représentation de femmes jeunes parmi les cas répertoriés,
- connaître les concentrations thérapeutiques de la trimébutine et de la nortrimébutine (les concentrations connues publiées sont celles déterminées au pic, à la suite d'une administration unique) pour permettre de mieux interpréter les résultats analytiques, notamment dans un contexte d'effets indésirables graves ou d'intoxication aiguë,
- connaître les quantités produites des différents métabolites de la trimébutine (sa carte métabolique), leurs facteurs de variation et leur toxicité,
- connaître la distribution de la trimébutine et de ses métabolites,
- mettre en place un recueil prospectif dans les CAPTV des cas d'exposition à des spécialités contenant de la trimébutine, avec pour les cas symptomatiques sévères le recueil des constantes électrocardiographiques, en particulier la durée de l'intervalle QT et la réalisation d'un dosage (voir annexe 7).

Pour permettre d'attirer l'attention du clinicien enclin de longue date à banaliser l'intoxication aiguë par la trimébutine et le sensibiliser, il est proposé de modifier la rubrique 4.9 (surdosage) du RCP, en introduisant une phrase, par exemple : « des cas d'intoxication sévère (convulsions, troubles cardiaques), ont pu survenir lors de la prise de doses massives de trimébutine sans identification à ce jour de circonstances ou de facteurs aggravants pouvant expliquer la sévérité de ces intoxications. ».

4 Conclusion

Trois cas sévères d'intoxication reliés à la prise de Débridat[®] seul ou associé à d'autres spécialités, regroupés dans le temps, ont constitué un signal suffisant pour occasionner une saisine du CCTV, puis de l'Afssaps et d'organiser un recueil de cas d'intoxication et faire un point sur les effets toxiques de la trimébutine. Les informations recueillies à l'occasion des interrogations rétrospectives des données des CAPTV, CRPV, firmes et des CEIP-A, de l'analyse des données de toxicité et de la bibliographie constituent une présomption suffisante d'un risque de survenue de convulsions ou de troubles cardiaques associé à la prise de trimébutine, le plus souvent à fortes doses, sans en apporter la preuve formelle.

Les principales recommandations de ce rapport sont :

- la conduite de travaux pour établir le profil des patients consommateurs, les concentrations thérapeutiques de la trimébutine et de la nortrimébutine, les quantités relatives des métabolites de la trimébutine, la distribution de la trimébutine et de ses métabolites, en particulier l'importance du franchissement de la barrière hématoencéphalique, leurs facteurs de variation et leur toxicité,
- la mise en place d'une étude prospective dans les CAPTV des cas d'exposition à la trimébutine.

Dans l'attente de résultats, il est proposé une modification de la rubrique 4.9 (surdosage) du RCP, avec l'introduction d'une phrase pouvant attirer l'attention du clinicien enclin à banaliser l'intoxication aiguë par la trimébutine.

5 Références

1. Schifano F. Addictive potential of trimebutine. *Ann Pharmacother* 1994;28:537-8.
2. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, Brunelle G, Maurin A, Champeroux P, Richard S, Alessandri N, Gola M. 2. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1391-7.
3. Gaillard N. Un médicament pas si anodin que cela : à propos d'un cas grave d'intoxication volontaire aiguë par la trimébutine (Débridat®). *Ann Fr Anesth Réanim* 2011;30:86-93.
4. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985;40(2):111-8.
5. Point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine dans le cadre d'une demande d'exonération de la spécialité Débricalm® (trimébutine). Addendum au compte rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 22 octobre 2009, Afssaps.
6. Albisu Y. Trimébutine injectable : à propos de deux cas de détournement (Trimebutine injection : about two cases of drug misuse), thèse de doctorat de médecine n°161, Univ. Bordeaux 2, 1999, 68.
7. Li F, Yu L. Determination of trimebutine maleate in rat plasma and tissues by using capillary zone electrophoresis. *Biomed Chromatogr* 2001;15(4):248-51.
8. Dart RC. *Medical toxicology*, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
9. Baselt RC. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 8th ed., Biomedical Publications, Foster City, California, 2011; 1600-3.
10. Saivin S, Lavit M, Michel F, Labaune JP, Martin A, Cahiez G, Donazzolo C, Chomard JM, Houin G. Pharmacokinetics and bioequivalence of two trimebutine formulations in healthy volunteers using desmethyl-trimebutine levels. *Arzneimittelforschung* 2000;50(8):717-21.
11. Jhee OH, Lee YS, Shaw LM, Jeon YC, Lee MH, Lee SH, Kang JS. Pharmacokinetic and bioequivalence evaluation of two formulations of 100 mg trimebutine maleate (Recutin and Polybutin) in healthy male volunteers using the LC-MS/MS method. *Clin Chim Acta* 2007;375(1-2):69-75.
12. Joo EH, Chang WI, Oh I, Shin SC, Na HK, Lee YB. High-performance liquid chromatographic determination of trimebutine and its major metabolite, N-monodesmethyltrimebutine, in rat and human plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999;723(1-2):239-46.
13. Astier A, Deutsch AM. Quantitative high-performance liquid chromatographic determination of antispasmodic trimebutine in human plasma: pharmacokinetic studies after intravenous administration in humans. *J Chromatogr* 1981;224(1):149-55.
14. Blanquet F, Bouvier M, Gonella J. Action of trimebutine in cat and rabbit colon: evidence of an opioid-like effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;234:708-12.
15. Fioramonti J, Fargeas MJ, Bueno L. The involvement of opiate receptors in the effects of trimebutine on intestinal motility in the conscious dog. *J Pharm Pharmacol* 1984;36:618-21.
16. Pascaud X, Roman F, Petoux F, Vauche D, Junien JL. Action de la trimébutine sur la motricité gastro-intestinale. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11(suppl. 3bis):77B-81B.
17. Allescher HD, Ahmad S, Classen M, Daniel EE. Interaction of trimebutine and JO-1196 (fedotozine) with opioid receptors in the canine ileum. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;257:836-42.
18. Weit ET. Enkephalin analogs and physical dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;216(1):12-8.
19. RCP maléate de trimébutine, Débridat®.
20. Morisawa T, Hasegawa J, Tanabe K, Watanabe A, Kitano M, Kishimoto Y. Effects of Trimebutine Maleate on Delayed Rectifier K⁺ Currents in Guinea-pig Ventricular Myocytes. *J. Pharma. Pharmacol.* 2000, 52: 403-8.
21. Igawa O, Kotake H, Hirai S, Hisatome I, Hasegawa J, Mashiba H. Effects of trimebutine maleate on electrical activities of isolated mammalian cardiac preparations. *J Pharm Pharmacol* 1989;41(5):311-5.
22. Kotake H, Kinugawa T, Hirai S, Fukugi M, Hasegawa J, Mashiba H. Effect of Trimebutine maleate on sinus node pacemaker activity of the rabbit. *European Journal of Pharmacology.* 1987;144 ; 327-330.
23. Toxnet (ChemIDplus) : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>, mars 2011.

24. Symyx® Toxicity Database, mars 2011.
25. Données issues des dossiers d'AMM de la firme pharmaceutique commercialisant la spécialité Débridat®.
26. Monographie de la spécialité Modulon® (maléate de trimébutine) comprimés [Axcan Pharma Inc., Canada ; 17 septembre 2002.
27. Pinzani V, Hilaire-Buys D, Carrie N, Moati L, Faucherre V, Vidaud-Vlasto D, Blayac JP. Injectable trimebutine dependence: apropos of a case. *Therapie* 1994;49(5):475-6.
28. Collins SM, Daniel EE. Opiate modulation of gastrointestinal motility and the actions of trimebutine. *Can J Gastroenterol* 1991; 5:185-93.
29. <https://forum.opiophile.org/showthread.php?28471-Trimebutine>.
30. http://forum.hardware.fr/hfr/Discussions/Sante/alcooliques-anonymes-sujet_18421_177.htm.
31. Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. *Critical Care Toxicology. Diagnosis and management of the critically poisoned patient*, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.
32. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8th ed., McGraw-Hill Companies, New York, 2006.
33. *Micromedex® 2.0*, Thomson Reuters Healthcare, 2011.
34. Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A. *Toxicologie Clinique*, 5^e ed. Médecine & Science, Flammarion, Paris, 2000.
35. Osculati A, Groppi A, Fassina G, Marrubini Bouland G. Fatal Trimebutine poisoning. Congrès de l'Académie internationale de Médecine Légale, Dublin, Août 1997.
36. Cirimele V, Kintz P, Jehl E, Ludes B. Difficultés liées à l'absence de concentrations de référence : exemple de la trimébutine. Communication au VIII^e congrès annuel de la Société française de toxicologie analytique, Limoges 7, 8 et 9 juin 2000. *Ann Toxicol Anal* 2000;12:246.
37. Descamps F, Ghysel MH, Salvadore O, Dupont V, Deffontaine G, Boudjada S, Clémenceau C, Couvreur A. Intoxication massive à la trimébutine, la métoclopramide et l'hydroxyzine. *Ann Toxicol Anal* 2007;24:189-90.
38. Schiariti M, Saladini A, Placanica A, Saolini M, Puddu P. QT interval Prolongation and Atypical Proarrhythmia: Monomorphic Ventricular Tachycardia with Trimebutine. *Open Pharmacol J* 2009;3:32-6.

6 Annexes

6.1 Résumés des cas constituant le signal (12 octobre 2010)

Cas A.

Patient de 17 ans sans antécédent particulier connu, ayant dit avoir pris le 15/12/2008 du Débridat[®] 100 mg comprimé en quantité inconnue, 29 cp de Rhinadvil[®], 28 cp de Lévothyrox[®] 100 µg, 60 cp de Tanganil[®], 40 cp d'Antadys[®], 30 cp de dompéridone et du phloroglucinol en quantité inconnue.

Ce patient a convulsé au domicile puis rapidement est survenu un arrêt cardiaque avec décès au domicile. Le délai entre ingestion des médicaments et décès est estimé à 5 h. L'autopsie est sans particularité.

Les analyses toxicologiques ont révélé :

- des concentrations élevées de trimébutine (66 mg/L dans le surnageant de centrifugation du sang cardiaque, 1,1 mg/L en sang périphérique, 550 mg/L dans le surnageant de centrifugation du contenu gastrique). La concentration thérapeutique plasmatique a été estimée selon le laboratoire à 0,15 mg/L [12]. Pour d'autres auteurs, l'injection IV de 150 mg chez 3 sujets donnait une concentration de 2,86 +/- 1,87 mg/L et une $t_{1/2\beta}$ de 164,4 +/- 28,8 min [13],
- des concentrations supratherapeutiques d'ibuprofène (95 mg/L sang périphérique, 115 mg/L surnageant sang cardiaque) et de pseudoéphédrine (3,5 mg/L sang périphérique, 5,5 mg/L surnageant sang cardiaque),
- des concentrations légèrement supra thérapeutiques de dompéridone (1,2 mg/L surnageant sang cardiaque et sang périphérique) et de flurbiprofène (16 mg/L sang périphérique, 18 mg/L sang cardiaque),
- alcoolémie et alcoolurie négatives,
- recherches négatives :
 - dans le surnageant de centrifugation du sang cardiaque de : antidépresseurs tricycliques, acide salicylique, méprobamate, paracétamol, phénobarbital,
 - dans les urines de : amphétamines, buprénorphine, cannabinoïdes, cocaïne, méthadone, opiacés.

Aucun autre produit habituellement recherché dans les intoxications investiguées en médecine légale n'a été retrouvé.

Le dossier a été conclu en toxicovigilance comme un décès dû à un surdosage de l'association trimébutine, dompéridone et pseudoéphédrine.

Cas B

Mademoiselle A, 14 ans, 55 kg et 1,65 m, sans antécédent, se dispute avec ses parents. Le 6/9/2010 à 18h30, elle prend dans la pharmacie familiale 120 comprimés de Débridat[®] 200 mg et les ingère. Il n'y a aucun autre médicament disponible. A 19h20, elle sort de sa chambre, explique son geste à ses parents, puis vomit. Les parents appellent le Samu. A 19h30, elle s'écroule et présente une crise clonique généralisée. Les secours arrivent à 19h35 et constatent : convulsions avec clonies de la face et du membre supérieur gauche résistant plusieurs minutes à l'Hypnovel[®], au Rivotril[®] puis au phénobarbital, PAS à 225/115 mmHg, salves de tachycardie ventriculaire lors des grands mouvements cloniques très mal tolérées, mais résolutes après un choc électrique à 200 joules et 300 mg de Cordarone[®]. Après le retour à un rythme sinusal, elle présente une hypotension artérielle qui impose un recours à la dobutamine lors du transport vers l'hôpital. A l'arrivée aux urgences, l'état neurologique se dégrade avec un coma (score de Glasgow passant rapidement de 7 à 4) imposant une intubation, une ventilation et un passage en réanimation pédiatrique à Toulon (sédation de sécurité par benzodiazépine et perfusion continue de 1 mg/h de noradrénaline pour maintenir des chiffres tensionnels corrects). En réanimation, le bilan biologique retrouve une acidose métabolique classique après d'importantes convulsions, sans autre anomalie. La patiente reste sédatisée / intubée / ventilée jusqu'au 07/09/2010 après midi (durant environ 20 heures au cours desquelles toutes les explorations paracliniques sont normales : radiographie des poumons, scanner cérébral, échographie cardiaque), puis une épreuve de réveil est effectuée. Le 08/09/2010 au matin, l'oxygénothérapie est arrêtée. Aucune anomalie n'est observée au premier examen neurologique du 08/09/2010 à 8h : la patiente est bien consciente. L'ECG du jour est strictement normal. Une consultation psychiatrique alors effectuée rapporte une absence de volonté de mort et un simple geste sur un raptus auto-agressif suite à une frustration d'adolescent. La patiente confirme n'avoir avalé que du Débridat[®], « par poignées ». Elle quitte l'hôpital le 08/09/2010. A noter que des prélèvements sanguins ont été

envoyés à Lyon (Hospices civils de Lyon) par l'hôpital de Toulon : la présence de trimébutine dans le sang est confirmée mais les concentrations ne sont pas interprétables.

Cas C

Prise apparemment de « médicaments à portée de mains » par une jeune fille de 15 ans. Convulsions et mydriase 2h30 après la prise, tachycardie, vomissement, état de mal épileptique et coma à H3. Prise en charge Smur, réanimée et transférée en réanimation. Evolution : hypotension artérielle (noradrénaline), hypothermie, convulsions répétée / état de mal épileptique durant plusieurs jours (pointe onde à l'EEG à J2) ; réveil tardif et mal adapté. A J4 mâchonne, état de mal convulsif (traité par pentothal), œdème cérébral, hypertension intra crânienne. A J14, mydriase réactive, réflexes ostéo-tendineux négatifs hypertonie, aide inspiratoire nécessaire, membres supérieurs en flexion, enroulement des membres inférieurs. J21 : trachéotomisée, syndrome pyramidal avec tremblements pseudo parkinsonien, pas de réflexe du tronc. Le tableau paraît être celui des conséquences d'une souffrance cortico / sous corticale prolongée. L'analyse toxicologique montre dans le sang une éthanolémie à 0,39 g/L, une concentration de trimébutine 3,91 mg/L (trimébutine + nortrimébutine) et la présence de : éphédrine, atropine, lidocaïne, dimenhydrinate et cannabis. Durant la quête à l'information auprès des firmes : la trimébutine inhiberait les canaux calciques lents sur cultures de cellules cardiaques, augmenterait le QT lors de prise de plus d'1 g/j ; 2 cas de tachycardie ventriculaire auraient été rapportés, l'un lors de l'augmentation de dose de 450 à 1350 mg/j, l'autre lors du sevrage d'un traitement (injection de 20 ampoules par jour). NB : le tableau initial est compatible avec une intoxication aiguë par dimenhydrinate.

6.2 Saisine de l'Afssaps



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé
Direction de l'Évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques
Service de l'Évaluation et de la Surveillance du Risque
et de l'Information
Département de Toxicologie

Unité de Toxicologie Clinique
Vincent Gazin
Tél: 01 55 87 35 87
vincent.gazin@afssaps.sante.fr



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint Denis, le 29 AVR. 2011

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
Secrétariat du Comité de Coordination de Toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président du Comité de Coordination de
Toxicovigilance

Objet: saisine relative aux intoxications à la trimébutine (Débridat®)

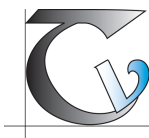
La trimébutine fait partie des substances actives antispasmodiques les plus couramment prescrites en France pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif. Suite à la notification de cas d'intoxication grave par les CAP-TV après administration orale, l'Afssaps revoit la sécurité d'utilisation de la trimébutine des formes orales (suspensions buvables, comprimés). Les spécialités sont Débridat®, Débricalm®, Transacalm® et leurs génériques. Il existe également une forme injectable de Débridat® indiqué en traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire et en préparation des examens radiologiques et endoscopiques.

L'Afssaps saisit le Comité de Coordination de la Toxicovigilance afin de recueillir l'ensemble des cas d'exposition symptomatique à la trimébutine sur la période 1999 et 2010, de fournir une analyse du profil toxicologique, et d'effectuer un point sur les modalités de prise en charge de ces intoxications.

Je vous prie d'agréer l'expression de ma considération distinguée. Pour le Directeur Général
et par délégation
le Directeur de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques


Pr Philippe LECHAT

6.3 Méthode utilisée en toxicovigilance



Groupe de travail Qualité et Méthodes

Avril 2011

Comité de Coordination de la Toxicovigilance

Méthode d'imputabilité en toxicovigilance (– Version 5.2 –)

L'imputabilité en toxicovigilance est un indicateur probabiliste scalaire de la force du lien existant entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. L'indicateur a 5 modalités et 4 niveaux ; on distingue :

- Imputabilité très probable [I₃]
- Imputabilité possible [I₂]
- Imputabilité douteuse [I₁]
- Imputabilité nulle [I₀]
- Imputabilité non applicable [I_i]

Cette évaluation n'est réalisée qu'une fois l'évolution stabilisée et tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs connus.

Les déterminants qui concourent à l'imputabilité sont au nombre de 5

- **L'exposition :** Elle doit être non exclue [E₁] et, si possible, qualifiée du manière objective (dosages, tests,...). L'imputabilité est nulle si elle n'existe pas [E₀].
- **La symptomatologie :** Elle doit être présente [S₁] et spécifiée. Si ce n'est pas le cas [S₀], l'imputabilité est non applicable.
- **La chronologie :** La chronologie de l'apparition des symptômes par rapport à l'exposition est déterminée sur une échelle à 3 niveaux. Elle peut être évocatrice [C₂], possible [C₁] ou incompatible [C₀].
- **La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale :** Le lien causal est renforcé par des éléments objectifs : tests fiables, dosages du xénobiotique concordant avec le tableau observé, existence ou non d'un autre diagnostic.... Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : présence d'éléments probants [L₂], absence d'éléments probants [L₁] ou présence d'éléments contraires [L₀].
- **Le lien extrinsèque :** Il est estimé en fonction des données de la littérature (bibliographie). Ce lien est évalué sur une échelle à 3 niveaux : lien probable [B₂], lien possible [B₁], jamais décrit [B₀].

Définition détaillée de certaines modalités :

• Liaison extrinsèque [B]

Lien probable	[B ₂]	Preuves cliniques ou épidémiologiques suffisantes chez l'homme OU (Preuves suffisantes chez l'animal ET preuve limitée chez l'homme)
Lien possible	[B ₁]	Preuves limitées cliniques ou épidémiologiques chez l'homme OU Preuves suffisantes chez l'animal
Jamais décrit	[B ₀]	Tableau non encore mentionné dans la littérature

• La chronologie [C]

Evocatrice	[C ₂]	Relation chronologique directe Exposition - Symptômes... C'est à dire : Reproduction des effets après une réexposition OU Atteinte survenant durant ou peu de temps après l'exposition et régressant à l'arrêt
Compatible	[C ₁]	Survenue des symptômes après l'arrêt de l'exposition mais à distance de façon compatible avec la nature des effets OU Persistance des symptômes sans modulation malgré la rythmicité de l'exposition OU Persistance des symptômes après la fin de l'exposition
Incompatible	[C ₀]	Survenue des symptômes avant le début de l'exposition OU Survenue des symptômes trop précocement ou trop tardivement compte tenu de la nature des effets

• Eléments objectifs de caractérisation causale [L]

Présence d'éléments probants	[L ₂]	Test diagnostique spécifique ou test thérapeutique spécifique positif : par exemple, test de transformation lymphoblastique positif en cas de suspicion de béryllose OU Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux pour lesquels des effets semblables à ceux observés sont rapportés OU Elimination de TOUS les diagnostics différentiels
Absence d'éléments probants	[L ₁]	Pas de test diagnostique spécifique OU Test diagnostique spécifique non fait OU Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus non mesurées ou ininterprétables (pas de valeur de référence) OU Diagnostic(s) différentiel(s) possible(s) non éliminés
Présence d'éléments contraires	[L ₀]	Test diagnostique spécifique sensible NEGATIF OU Concentrations du toxique ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus à des niveaux incompatibles avec les effets observés OU Autre cause objectivement confirmée

Un calculateur de l'imputabilité est mis à disposition à l'adresse <http://tv.toxalert.fr>

Table de décision du calculateur

<i>Imputabilité</i> <i>Déterminants</i>	Non applicable [I _{na}]	Nulle [I _o]			Douteuse [I ₁]					Possible [I ₂]				Très probable [I ₃]			
Exposition	-	E _o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Symptomatologie	S _o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronologie	-	-	C _o	-	-	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₂	C ₁	C ₂	C ₂	C ₂	C ₁	C ₂	C ₂
Éléments objectifs de caractérisation causale	-	-	-	L _o	-	L ₁	L ₂	L ₁	L ₁	L ₁	L ₂	L ₂	L ₁	L ₁	L ₂	L ₂	L ₂
Liaison extrinsèque	-	-	-	-	-	B _o	B _o	B ₁	B ₂	B _o	B ₁	B _o	B ₁	B ₂	B ₂	B ₁	B ₂

Remarques :

- [S_o] implique une imputabilité *indéterminable*.
- [E_o], [C_o] ou [L_o] impliquent une imputabilité *nulle*.
- Le niveau du lien exposition – symptomatologie est n'influent pas sur la détermination d'une imputabilité *douteuse*.
- Seule la modalité *probable* de la liaison causale [L₁] conduit à une imputabilité *très probable*.



Comité de Coordination de la Toxicovigilance

groupe de travail Qualité et Méthodes

Imputabilité

Lien extrinsèque

Eléments objectifs de caractérisation causale

Chronologie

Symptomatologie

Exposition

Imputabilité

Expo non exclue

Symptomatologie OUI

Chronologie évocatrice

Présence d'éléments probants

Lien probable

3 : Très probable

Lien possible

3 : Très probable

Jamais décrit

2 : Possible

Lien probable

2 : Possible

Lien possible

2 : Possible

Jamais décrit

1 : Douteuse

Absence d'éléments probants

Lien probable

3 : Très probable

Lien possible

2 : Possible

Jamais décrit

1 : Douteuse

Absence d'éléments probants

1 : Douteuse

Présence d'éléments contraires

0 : Nulle

Chronologie compatible

Présence d'éléments contraires

0 : Nulle

Chronologie incompatible

0 : Nulle

Symptomatologie NON

Non applicable

Expo exclue

0 : Nulle

6.4 Période de disponibilité des données

Base active

CAPTIV	Période d'alimentation de la base
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lille	Janvier 1988 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – aujourd'hui
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Base historique

CAPTIV	Période d'alimentation de la base
Angers	1976 – 1990
Bordeaux	1977 – 1984
Clermont-Ferrand	1983 – 1993
Grenoble	1983 – 1995
Lille	1976 – 1987
Lyon	1975 – 1991
Marseille	1977 – 1999
Montpellier	1983 – 1992
Nancy	1976 – 1982
Paris	1976 – 1998
Reims	1978 – 1998
Rouen	1979 – 1986
Rennes	1978 – 1998
Strasbourg	1981
Toulouse	1979 – 1998

6.5 Feuille de recueil

CENTRE : N° DOSSIER PATIENT :
 DATE D'APPEL :

FICHE RECUEIL INTOXICATIONS PAR TRIMEBUTINE

INTOXIQUE	CIRCONSTANCES
Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> Date de naissance (JJ/MM/AA) :/...../..... Ou Age (années) :	<input type="checkbox"/> Expo. accidentelle/défaut perception risque <input type="checkbox"/> Erreur thérapeutique <input type="checkbox"/> Effet indésirable <input type="checkbox"/> Accidentelle autre : <input type="checkbox"/> Tentative de suicide <input type="checkbox"/> Volontaire autre : <input type="checkbox"/> Autre :

AGENT / EXPOSITION Dose Supposée Absorbée : Quantité..... Unité : µg
 ml
 autres :

ou estimation :

quantité insignifiante / sucé
 petite quantité / fragment / peu
 quantité modérée
 grande quantité / beaucoup
 quantité inconnue

Débridat®
 Débricalm®
 Transscalm®
 Modulon®
 Modulite®
 Générique :
 « Substance » : trimebutine

Voie d'administration :

Analyse toxicologique : non qualitative quantitative : concentration plasmatique :

SYMPTÔMES

Neurologiques :	Délai (heures)	Digestifs :	Délai (heures)	Cardio-vasculaires :	Délai (heures)
<input type="checkbox"/> Somnolence	<input type="checkbox"/> Nausées	<input type="checkbox"/> Hypotension Art. :
<input type="checkbox"/> Perte connaissance	<input type="checkbox"/> Vomissements	<input type="checkbox"/> mmHg
<input type="checkbox"/> Mydriase	<input type="checkbox"/> Douleurs digestives	<input type="checkbox"/> Bradycardie :
<input type="checkbox"/> Coma : GCS.....	<input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Tachycardie :
<input type="checkbox"/> Convulsions	<input type="checkbox"/> Trouble du rythme
<input type="checkbox"/> Autres :	Lequel ?
.....	<input type="checkbox"/> Autres :
.....
.....

Autres symptômes (et leur délai de survenue en heures) :

.....

Commentaires généraux (en particulier sur les signes cardio), résultats ECG, biologie et leur délai... :

.....

PRISE EN CHARGE : réanimation / USI hôpital hors rea autres

EVOLUTION : guérison séquelles décès inconnue

IMPUTABILITE : non codée

indéterminable nulle douteuse plausible probable certaine

6.6 Résumé des cas d'exposition

6.6.1 Circonstance accidentelle (n=72)

N° ordre	Année	Age Sexe	Circonstance	Libellé agent	DSI (mg)	Délai 1 ^{er} signe	Symptômes	Examens pathologiques	Lieu prise en charge	Gravité spécifique	Analyse toxicologique	Evolution
178	1979	3 a M	Accidentelle	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-		-	-	Guérison
199	1980	3 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	576		Vomissements	-		-	-	Guérison
201	1981	4 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Hyperthermie entre 38° et 41°C, douleurs digestives	-		-	-	Guérison
238	1981	? a F	Accidentelle	Débridat®			Inflammation	-	hôpital	-	-	Guérison
243	1984	17 j F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	24		Somnolence / obnubilation	-		-	-	Guérison
203	1985	8 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Diarrhée, vomissements	-		-	-	Guérison
245	1985	2 m M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	72		Agitation, excitation	-	hôpital	-	-	Guérison
246	1985	84 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	600		Hématémèse	-	hôpital	-	-	Guérison
248	1986	26 j M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	24		Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	?
319	1986	6 a M	Accidentelle	Débridat®			Douleur digestive	-		-	-	Guérison
255	1988	62 a F	Accidentelle	Débridat®			Douleur digestive	-	hôpital	-	-	Guérison
364	1989	5 a F	Accidentelle	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-		-	-	Guérison
206	1989	5 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		2 h	Somnolence / obnubilation, douleurs digestives	-		-	-	Guérison
259	1989	9 a M	Accidentelle	Débridat®			Agitation, excitation	-		-	-	Guérison
260	1989	83 a F	Accidentelle	Débridat®			Augmentation PA	-		-	-	?
321	1989	5 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	48		Erythème	-		-	-	Guérison
264	1990	41 a F	Accidentelle	Débridat®			Placards rouges oedématiés	-		-	-	?
266	1990	14 a F	Accidentelle	Débridat®			Douleur digestive	-	hôpital	-	-	?
213	1991	3 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Agitation, excitation	-		-	-	Guérison
268	1991	5 m M	Accidentelle	Débridat®	72		Diarrhée	-		-	-	?
269	1991	74 a F	Accidentelle	Débridat®			Malaise	-	hôpital	-	-	Guérison

310	1991	3 a F	Accidentelle	Débridat®	30		Vomissements	-	-	-	Guérison
215	1992	30 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Vomissements, somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
281	1992	3 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	600		Vomissements	-	hôpital	-	?
311	1992	8 a F	Accidentelle	Débridat®			Tremblement général / frissons, douleurs digestives	-	-	-	Guérison
312	1992	3 a F	Accidentelle	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	Guérison
323	1992	24 m F	Accidentelle	Débridat®			Vomissements	-	-	-	Guérison
284	1993	3 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	600		Agitation, excitation	-	-	-	Guérison
332	1994	34 a F	Accidentelle	Débridat®		48 h	Erythème, œdème local	-	-	-	Guérison
289	1994	18 m ?	Accidentelle	Débridat®			Erythème	-	hôpital	-	Guérison
294	1996	14 a M	Accidentelle	Débridat®			Céphalées, nausées, douleurs digestives	-	hôpital	-	Guérison
295	1996	21 j M	Accidentelle	Débridat®	2400		Somnolence / obnubilation, vomissements	-	hôpital	-	Guérison
298	1996	3 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Nausées, douleurs digestives	-	hôpital	-	Guérison
299	1996	45 a F	Accidentelle	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	Guérison
331	1996	11 a F	Accidentelle	Débridat®			Céphalées	-	-	-	Guérison
305	1998	58 a F	Accidentelle	Débridat® 74,4 mg granules sachet	148,8		Céphalées	-	-	-	Guérison
335	1999	3 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	600		Troubles équilibre / ataxie, mydriase	-	hôpital	-	Guérison
2	1999	1 m M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	72		Somnolence / obnubilation	-	-	-	?
10	2000	24 m F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	144	1 h	Douleur digestive	-	-	-	?
12	2000	3 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	312	1 h	Somnolence / obnubilation, vomissements	-	hôpital	-	Guérison
9	2000	3 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	300		Diarrhée	-	-	-	?
28	2002	4 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	480	120 h	Douleur digestive	-	-	-	?
342	2003	26 m F	Accidentelle	Débridat®	48		Douleur digestive	-	hôpital	-	Guérison
344	2003	23 m F	Accidentelle	Débridat® 200 mg comprimé	200		Vomissements, diarrhée	-	-	-	Guérison
54	2003	3 a M	Accidentelle	Débridat® 200 mg comprimé	200	20 min	Prurit	-	-	-	?
44	2003	3 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	600	15 min	Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	?
65	2004	4 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	600	4 h	Vomissements	-	-	-	Guérison

57	2004	18 m F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		2 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
59	2004	12 m F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		90 min	Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
63	2004	24 m M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		30 min	Vomissements, somnolence / obnubilation, nausées	-	-	-	Guérison
76	2005	20 m F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	600	30 min	Vomissements, somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
346	2005	24 m M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Vomissements	-	hôpital	-	Guérison
79	2005	24 m F	Accidentelle	Débridat® 100 mg comprimé	200	15 min	Vomissements, asthénie	-	-	-	?
73	2005	4 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		1 h	Vomissements, douleurs digestives	-	-	-	Guérison
72	2005	4 a M	Accidentelle	Trimébutine Merck 100 mg comprimé	100		Vomissements	-	-	-	?
77	2005	19 m F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	240		Vomissements	-	-	-	?
84	2006	1 m M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Malaise	-	-	-	?
350	2006	4 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	6000	1 h	Vomissements	-	hôpital	-	Guérison
86	2006	20 a F	Accidentelle	Débridat® 100 mg comprimé	200		Vertiges	-	-	-	?
106	2007	4 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	450	2 h	Douleur digestive	-	-	-	?
101	2007	37 m M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	600	1 h	Douleur digestive, douleur oculaire, hyperthermie entre 38° et 41°	-	-	-	?
127	2008	30 m M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	298	10 min	Nausées	-	-	-	Guérison
354	2008	7 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Douleur digestive	-	-	-	Guérison
120	2008	24 m F	Accidentelle	Débridat® 200 mg comprimé	200	2 h	Douleur digestive, somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
124	2008	4 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		2 h	Pâleur des téguments et des conjonctives	-	-	-	Guérison
139	2009	4 a M	Accidentelle	Débridat® 100 mg comprimé	300	24 h	Hyperthermie entre 38° et 41°	-	-	-	Guérison
356	2009	24 m F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	600	5 min	Vomissements	-	-	-	Guérison
357	2009	13 a M	Accidentelle	Débridat®			Douleur digestive, vertiges	-	hôpital	-	Guérison
360	2010	31 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	96		Douleur digestive	-	-	-	Guérison
155	2010	4 a F	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	432	1 h	Douleur digestive	-	-	-	?
386	2011	13 m F	Accidentelle	Trimébutine EG 200 mg comprimé	100	15 min	Vomissements	-	-	-	Guérison
379	2011	4 a M	Accidentelle	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		1 h	Douleur digestive	-	-	-	?

6.6.2 Contexte thérapeutique (n=171)

181	1981	39 a F	Effet indésirable	Débridat®			Malaise, sécheresse buccale, hyposialie, vertiges, paralysie de l'accommodation	-	-	-	Guérison
241	1983	80 a F	Effet indésirable	Débridat®			Eruption non précisée	-	hôpital	-	?
249	1986	? a F	Effet indésirable	Débridat®			Pollakiurie	-	-	-	?
250	1986	66 a F	Effet indésirable	Débridat®			Erythème, prurit	-	-	-	Guérison
252	1987	? a F	Effet indésirable	Modulite®			Œdème de Quincke	-	-	-	?
257	1988	? a F	Effet indésirable	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	?
366	1991	40 a F	Effet indésirable	Débridat®		24 h	urticaire, œdème de Quincke	-	-	-	Guérison
278	1991	12 j M	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	360		Somnolence / obnubilation	-	-	-	?
322	1991	20,8 j F	Effet indésirable	Débridat®			Agitation, excitation, anorexie	-	-	-	Guérison
282	1992	21 j M	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	12	5 min	Convulsions	-	1	-	?
288	1994	40 a F	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	144		Dysgueusie	-	-	-	?
329	1996	35 a F	Effet indésirable	Débridat®			Douleur digestive, éruption non précisée, prurit	-	-	-	Guérison
334	1997	11 a F	Effet indésirable	Débridat®			Œdème local, urticaire	-	hôpital	-	Guérison
301	1998	50 a F	Effet indésirable	Transacalm	900		Nausées, hypersudation, malaise, asthénie	-	hôpital	-	Guérison
14	2001	25 a M	Effet indésirable	Débridat®			Urticaire, réaction laryngée	-	hôpital	-	?
340	2002	47 a M	Effet indésirable	Débridat® 100 mg comprimé			Nausées, urticaire, prurit	-	-	-	Guérison
32	2002	1 m F	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	173	0 min	Somnolence / obnubilation	-	-	-	?
341	2003	4 a F	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Vomissements	-	hôpital	-	Guérison
40	2003	6 a F	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	48	12 h	Eruption non précisée	-	-	-	?
47	2003	90 a F	Effet indésirable	Trimébutine		2 h	Nausées, malaise, hypersudation	-	-	-	Guérison
60	2004	95 a M	Effet indésirable	Débridat® 100 mg comprimé	400	1 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
70	2004	20 a F	Effet indésirable	Débridat®			Malaise	-	-	-	Guérison

74	2005	14 a M	Effet indésirable	Débridat® 100 mg comprimé	300	1 h	Douleur digestive	-	-	-	Guérison	
96	2007	24 m F	Effet indésirable	Débridat® 200 mg comprimé	100	1 h	Perte de connaissance, pâleur des téguments et des conjonctives, bradycardie, vomissements	-	hôpital	1	-	Guérison
146	2009	23 a M	Effet indésirable	Trimébutine ATC A03AA05	600	20 min	Asthénie, vertiges	-	-	-	-	?
363	2010	8 a F	Effet indésirable	Débridat®			Eruption cutanée	-	hôpital	-	-	Guérison
387	2011	66 a M	Effet indésirable	Trimébutine			Œdème de Quincke, urticaire	-	-	-	-	Guérison
7	2000	1 m F	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		30 min	Vomissements	-	-	-	-	?
27	2002	? a F	Effet indésirable	Débridat® 100 mg comprimé	600	5 h	Nausées, frissons	-	-	-	-	?
81	2005	35 a M	Effet indésirable	Trimébutine Merck 100 mg comprimé	100	30 min	Urticaire	-	-	-	-	Guérison
122	2008	? a M	Effet indésirable	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	312	30 min	Vomissements	-	-	-	-	Guérison
132	2008	95 a F	Effet indésirable	Débridat® 100 mg comprimé	500	12 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	?
131	2008	8 a F	Effet indésirable	Débridat® 100 mg comprimé	100	2 h	Syndrome dyskinétique	-	-	-	-	Guérison
194	1974	30 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Troubles équilibre / ataxie	-	-	-	-	Guérison
197	1977	35 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé	600	1 h	Malaise vagal	-	-	-	-	Guérison
234	1978	? a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	1200		Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	?
198	1979	47 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé	400	2 h	Sécheresse des muqueuses	-	-	-	-	Guérison
235	1979	7 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Diarrhée, céphalées	-	-	-	-	Guérison
183	1982	40 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
187	1986	15 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive, vertiges	-	-	-	-	Guérison
188	1986	8 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	298		Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
308	1986	4 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
309	1986	10 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
189	1987	7 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	48		Diarrhée	-	-	-	-	Guérison
191	1987	3 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	24		Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
251	1987	65 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive	-	hôpital	-	-	Guérison

192	1988	78 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	1200		Vomissements	-	-	-	Guérison
193	1988	64 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	1200		Vomissements	-	-	-	Guérison
207	1989	2 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		2 h	Vomissements, somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
258	1989	24 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Augmentation PA	-	hôpital	-	Guérison
210	1990	2 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		1 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
262	1990	? a ?	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive, malaise	-	hôpital	-	?
263	1990	28 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	?
265	1990	4 m F	Erreur thérapeutique	Débridat®	5		Fausse route	Radio du thorax	hôpital	-	Guérison
212	1991	26 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Nausées	-	-	-	Guérison
267	1991	62 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Nausées	-	hôpital	-	Guérison
270	1991	30 m F	Erreur thérapeutique	Débridat®	432		Tremblement général / frissons, agitation, excitation	-	hôpital	-	Guérison
273	1991	7 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®	400		Céphalées, douleurs digestives, vomissements	ASP, fibroscopie	hôpital	-	Guérison
274	1991	25 j M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Diarrhée	-	hôpital	-	Guérison
275	1991	10 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Vomissements	-	-	-	?
216	1992	10 m M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Somnolence / obnubilation, vomissements	-	-	-	Guérison
280	1992	20,8 j F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	72		Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	?
283	1992	27 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Somnolence / obnubilation, céphalées	-	-	-	?
175	1993	65 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®		90 min	Augmentation PA, hypersudation, frissons	-	-	-	Guérison
218	1993	23 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	4,8		Vomissements	-	-	-	Guérison
286	1993	4 m F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Coma vigil	-	hôpital	1	Guérison
221	1995	40 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Malaise	-	-	-	Guérison
222	1995	21 j M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Dyspnée, somnolence / obnubilation, hypotonie	-	-	-	Guérison
290	1995	3 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Diarrhée	-	-	-	Guérison
291	1995	2 m M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison

292	1995	2 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	24		Somnolence / obnubilation	-	-	-	?
224	1996	8 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Diarrhée, pâleur des téguments et des conjonctives, anorexie	-	-	-	Guérison
293	1996	15 j F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	72		Vomissements, somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	?
297	1996	7 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	Guérison
226	1997	1 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		1 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
228	1997	1 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 74,4 mg granules sachet	75	1 h	Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
229	1997	2 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		30 min	Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
300	1998	70 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	Guérison
303	1998	2 m M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Diarrhée	-	hôpital	-	Guérison
304	1998	4 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Irritation vas	-	hôpital	-	Guérison
3	1999	6 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	24	15 min	Douleur digestive	-	-	-	?
338	2000	1 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Diarrhée	-	hôpital	-	Guérison
339	2000	2 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Troubles cutanés	-	hôpital	-	Guérison
11	2000	76 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL granules	72	7 h	Diarrhée, douleurs digestives	-	-	-	?
22	2001	11 j F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	170		Douleur digestive	-	-	-	?
13	2001	45 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	?
15	2001	25 a F	Erreur thérapeutique	Modulon® 100 mg	200	2 h	Vertiges, phosphènes / éblouissement	-	-	-	?
16	2001	69 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Vertiges, hypersudation	-	-	-	?
19	2001	4 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	24		Douleur digestive	-	-	-	?
369	2002	8 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		72 h	Diarrhée	-	-	-	Guérison
23	2002	65 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 74,4 mg granules sachet	223	imm édiat	Douleur digestive, nausées	-	-	-	Guérison
24	2002	7 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 74,4 mg granules sachet	148,8	1 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
25	2002	6 s M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	400	2 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison

31	2002	64 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé	500	1 h	Malaise, douleurs digestives, perte de connaissance brève / lipothymie	-	hôpital	-	-	Guérison
26	2002	44 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Nausées, diarrhée, douleurs digestives	-	-	-	-	?
34	2002	4 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	43		Anorexie	-	-	-	-	?
35	2002	1 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	22	7 h	Vomissements	-	hôpital	-	-	?
37	2002	? a F	Erreur thérapeutique	Débridat®		0 min	Douleur digestive	-	-	-	-	?
343	2003	2 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		15 min	coliques, nausées, vomissements, asthénie	-	hôpital	-	-	Guérison
48	2003	65 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	1200		Malaise, vertiges, sueurs	-	-	-	-	Guérison
46	2003	1 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		1 h	Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	Guérison
50	2003	71 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	400	2 h	Douleur digestive	-	hôpital	-	-	Guérison
52	2003	10 s M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		30 min	Vomissements	-	-	-	-	Guérison
53	2003	39 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé	400	1 h	Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
38	2003	10 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	10		Douleur digestive	-	-	-	-	?
41	2003	6 a F	Erreur thérapeutique	Débridat®			Douleur digestive, vomissements	-	-	-	-	?
345	2004	3 m M	Erreur thérapeutique	Débridat®			Agitation, excitation	-	-	-	-	Guérison
61	2004	1 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	38		Agitation, excitation	-	-	-	-	?
68	2004	24 m M	Erreur thérapeutique	Débridat®		2 h	Vomissements	-	-	-	-	?
55	2004	14 j F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		30 min	Vomissements	-	-	-	-	Guérison
67	2004	5 s M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	72	2 h	Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
62	2004	55 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	6000	1 h	Somnolence / obnubilation, tremblement général / frissons	-	-	-	-	Guérison
66	2004	45 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	400		Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	?
69	2004	9 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé		72 h	Œdème paupière	-	-	-	-	?
71	2005	4 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé	100		Vomissements	-	-	-	-	Guérison
78	2005	44 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	800	30 min	Vertiges	-	-	-	-	Guérison
89	2006	23 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine 200 mg ATC A03AA05	1200		Constipation	-	-	-	-	Guérison
349	2006	56 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	2400		Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison

352	2006	7 j M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	72		Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
87	2006	3 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	48	6 h	Rétention urinaire	-	-	-	?
88	2006	30 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 74,4 mg granules sachet	74	1 h	Céphalées	-	-	-	?
85	2006	36 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	400	30 min	Crise de "tétanie"	-	-	-	Guérison
94	2006	64 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	800	30 min	Malaise, somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
95	2006	30 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	800	30 min	Vertiges, nausées	-	-	-	Guérison
92	2006	64 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine	1800	1 h	Douleur digestive, diarrhée	-	-	-	?
93	2006	10 s F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	2400		Douleur digestive	-	-	-	?
107	2007	2 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	120		Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
109	2007	1 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	28,8		Douleur digestive	-	-	-	?
98	2007	29 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	400	30 min	Vertiges	-	-	-	Guérison
97	2007	64 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine Merck 200 mg comprimé	400	1 h	Nausées	-	-	-	?
104	2007	4 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	10		Constipation	-	-	-	?
111	2007	70 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé	400	30 min	Vomissements, malaise	-	-	-	?
113	2007	32 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	800	20 min	Nausées	-	-	-	?
114	2007	30 a M	Erreur thérapeutique	Débridat®		1 h	Vertiges	-	-	-	Guérison
123	2008	45 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine	400	90 min	Douleur digestive	-	-	-	?
125	2008	52 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 100 mg comprimé	600		Ebriété	-	-	-	?
355	2008	4 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs digestives	-	-	-	Guérison
130	2008	46 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	1800	2 h	Nausées, bouffées de chaleur	-	-	-	Guérison
134	2008	48 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine Merck 100 mg comprimé	300	30 min	Dysesthésie des mains, vomissements, nausées, hypersudation	-	-	-	Guérison
135	2008	6 s M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL		0 min	Somnolence / obnubilation	-	-	-	Guérison
368	2008	35 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	200	1 h	Vertiges	-	-	-	Guérison
128	2008	70 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	800		Colite (sauf ulcéro-membraneuse), douleurs digestives	-	-	-	?

116	2008	1 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Vomissements	-	-	-	?
117	2008	37 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine 100 mg	800	30 min	Céphalées, nausées	-	-	-	?
149	2009	53 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine 200 mg ATC A03AA05	400	6 min	Malaise	-	-	-	Guérison
144	2009	59 a M	Erreur thérapeutique	Trimébutine 200 mg ATC A03AA05	3600	72 h	Paresthésie / fourmillement, "dans le vague"	-	-	-	?
136	2009	50 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	1200	1 h	Vomissements, pâleur des téguments et des conjonctives, malaise, dysesthésie des mains	-	-	-	Guérison
140	2009	30 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	600	30 min	Malaise, nausées	-	-	-	Guérison
143	2009	42 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	400	10 min	Vomissements, nausées	-	-	-	Guérison
150	2009	30 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine Merck 100 mg comprimé	300	30 min	Nausées, vertiges	-	-	-	Guérison
145	2009	20,8 j F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL	14	3 h	Douleur digestive	-	-	-	?
148	2009	28 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine 200 mg ATC A03AA05	400		Vertiges	-	-	-	?
153	2009	81 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine 100 mg ATC A03AA05	200		Douleur digestive	-	-	-	?
142	2009	30 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine		10 min	Vertiges, malaise	-	-	-	?
167	2010	32 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	800		Vertiges	-	-	-	Guérison
169	2010	32 a M	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	400	3 h	Vertiges, ébriété	-	-	-	Guérison
358	2010	54 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	2000	5 min	Vomissements	-	-	-	Guérison
361	2010	47 a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine Actavis 200 mg comprimé	1400		Douleur digestive	-	-	-	Guérison
362	2010	11 a M	Erreur thérapeutique	Trimébutine			Prurit, urticaire, oedème Quincke	-	-	-	Guérison
157	2010	11 a M	Erreur thérapeutique	Trimébutine Merck 200 mg comprimé	400	30 min	Somnolence / obnubilation, vertiges	-	-	-	Guérison
166	2010	6 s M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		24 h	Constipation	-	hôpital	-	Guérison
168	2010	5 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		24 h	Hyperthermie entre 38° et 41°, vomissements, diarrhée, douleurs digestives	-	-	-	Guérison
154	2010	? a F	Erreur thérapeutique	Trimébutine Ratiopharm 200 mg comprimé	2000	15 min	Céphalées, vertiges	-	hôpital	-	Guérison
384	2011	49 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 200 mg comprimé	600	30 min	Malaise vagal	-	-	-	Guérison
378	2011	21 j M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL		24 h	Agitation, excitation	-	-	-	?
381	2011	1 m M	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	24		Diarrhée	-	-	-	?

375	2011	4 a F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Vomissements, diarrhée	-	-	-	Guérison
376	2011	19 m F	Erreur thérapeutique	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable enfant nourrisson flacon de 125 mL			Vomissements, diarrhée	-	-	-	Guérison
173	1992	55 a M	Confusion avec préparation coloscopie	Débridat®	1200	2 h	Lipothymie debout	-	-	-	Guérison
337	2000	3 a M	Mauvais usage	Débridat®			Toux, érythème, prurit	-	-	-	Guérison
377	2011	17 a F	Mauvais usage	Débridat® 100 mg comprimé	400	30 min	Céphalées, vertiges	-	-	-	?

6.6.3 Conduite suicidaire (n=102)

195	1975	26 a F	Tentative de suicide	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	1200	1 h	Vomissements, somnolence / obnubilation, tachycardie, PA 80/60 mmHg	-	hôpital	-	-	Guérison
196	1976	17 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2000	1 h	Somnolence / obnubilation, réflexes ostéotendineux augmentés	-	hôpital	-	-	Guérison
233	1976	17 a M	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	?
177	1978	16 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Asthénie, douleurs digestives, réflexes ostéotendineux augmentés, hypotonie, PA diminuée, tachycardie, anxiété	-	-	-	-	Guérison
171	1979	21 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
179	1979	20 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Asthénie, nausées, PA diminuée, anorexie	-	-	-	-	Guérison
180	1979	20 a ?	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
236	1979	16 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vertiges, délires / hallucinations	-	hôpital	-	-	Guérison
237	1980	35 a M	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	?
315	1980	32 a M	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
316	1981	13 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
176	1982	16 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Nausées	-	-	-	-	Guérison
182	1982	? a F	Tentative de suicide	Débridat®			Nausées	-	-	-	-	Guérison
239	1982	36 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	-	?
317	1982	23 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Tachycardie	-	-	-	-	Guérison

318	1983	19 a M	Tentative de suicide	Débridat®			Rétention	-	-	-	Guérison
184	1984	? a ?	Tentative de suicide	Débridat®			Agitation, excitation	-	-	-	Guérison
185	1984	15 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Nausées, douleurs digestives	-	-	-	Guérison
186	1984	18 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Coma vigil	-	1	-	Guérison
202	1984	28 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	4000	1 h	Somnolence / obnubilation, vertiges, vomissements, douleurs digestives	-	hôpital	-	Guérison
204	1985	15 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2000	1 h	Nausées	-	hôpital	-	Guérison
244	1985	30 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Coma vigil	-	réa	1	Guérison
205	1986	16 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2000	1 h	Somnolence / obnubilation, ataxie, vertiges, nausées	-	hôpital	-	Guérison
247	1986	18 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
320	1986	22 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	-	-	Guérison
253	1987	22 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Diarrhée, somnolence / obnubilation	ECG	hôpital	-	?
230	1988	17 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Douleur digestive, vertiges, nausées	-	-	-	Guérison
254	1988	18 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
256	1988	17 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
172	1989	33 a M	Tentative de suicide	Débridat®	1200	1 h	Douleur digestive, agitation, excitation, hypotension à 100 mmHg, tachycardie	-	hôpital	-	Guérison
208	1989	15 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2000	1 h	Vomissements, céphalées	-	hôpital	-	Guérison
209	1990	26 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	1000	20 min	Nausées	-	-	-	Guérison
211	1990	21 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	4000	2 h	Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	Guérison
261	1990	13 a M	Tentative de suicide	Débridat®			Douleur digestive, diarrhée	-	hôpital	-	Guérison
214	1991	19 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Coma vigil, réflexes ostéotendineux augmentés	-	1	-	Guérison
271	1991	19 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Agitation, excitation	-	hôpital	-	Guérison
272	1991	12 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Constipation	BZD+++	hôpital	-	Guérison
276	1991	50 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation, tachycardie 112 bpm	-	hôpital	-	?
277	1991	30 a F	Tentative de suicide	Débridat®			PA 100/90 mmHg	BZD+++	hôpital	-	Guérison

174	1992	16 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Douleur digestive	-	hôpital	-	-	Guérison
279	1992	24 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Douleur digestive	-	hôpital	-	-	Guérison
324	1992	31 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
325	1992	32 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
367	1993	16 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	-	-	-	Guérison
219	1993	14 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Somnolence / obnubilation	-	-	-	-	Guérison
285	1993	25 a ?	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
333	1994	21 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
223	1995	18 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
327	1995	27 a M	Tentative de suicide	Débridat®			Mydriase, sécheresse buccale, hyposialie	-	-	-	-	Guérison
370	1996	28 a M	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2000		PAS 170 mmHg	-	hôpital	-	-	Guérison
225	1996	14 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	9000	30 min	Vomissements, somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	Guérison
296	1996	13 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	-	?
313	1996	17 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vertiges, vomissements	-	-	-	-	Guérison
328	1996	15 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
330	1996	85 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	-	-	-	Guérison
314	1997	23 a M	Tentative de suicide	Débridat®			Agitation, excitation, troubles caractériels	-	-	-	-	Guérison
306	1998	14 a F	Tentative de suicide	Débridat®		30 min	Douleur digestive	-	hôpital	-	-	?
373	1999	14 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	1000	3 h	Douleur digestive(-	-	hôpital	-	-	Guérison
336	1999	63 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	900		Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
1	1999	13 a F	Tentative de suicide	Débridat®		1 h	Nausées, vomissements	-	-	-	-	?
4	1999	22 a F	Tentative de suicide	Transacalm®	1000		Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	?
8	2000	12 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	3900	1 h	Douleur digestive, vomissements	-	hôpital	-	-	?
5	2000	49 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	900	2 h	Somnolence / obnubilation, tachycardie	-	hôpital	-	-	?
17	2001	21 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vertiges	-	hôpital	-	-	Guérison

18	2001	19 a M	Tentative de suicide	Modulon® 100 mg	1800	1 h	Somnolence / obnubilation, céphalées, bradycardie 50 bpm	-	hôpital	1	-	Guérison
21	2001	15 a F	Tentative de suicide	Débridat®		3 h	Somnolence / obnubilation, vertiges	-	-	-	-	?
20	2001	14 a M	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	3000	1 h	Somnolence / obnubilation, vomissements, douleurs digestives, malaise vagal	-	hôpital	-	-	Guérison
30	2002	35 a M	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	9000	2 h	Diarrhée	-	-	-	-	Guérison
29	2002	16 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2700		Mydriase réactive bilatérale, sécheresse buccale, hyposialie	-	hôpital	-	-	Guérison
43	2003	25 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2800	1 h	Vomissements	-	-	-	-	?
42	2003	13 a F	Tentative de suicide	Transacalm®	1100		Asthénie	-	-	-	-	?
49	2003	20 a M	Tentative de suicide	Trimébutine			Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	?
347	2005	25 a M	Tentative de suicide	Trimébutine	200		Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	Guérison
348	2005	13 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé			Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
75	2005	15 a F	Tentative de suicide	Débridat®		24 h	Epistaxis, vertiges	-	hôpital	-	-	?
80	2005	16 a M	Tentative de suicide	Trimébutine Merck 100 mg comprimé	1000		Vertiges, ébriété, céphalées	-	hôpital	-	-	?
82	2005	15 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements, diarrhée	-	réa	-	-	Guérison
90	2006	33 a M	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	700	75 min	PA 140/98 mmHg	-	hôpital	-	-	Guérison
91	2006	15 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	4000		Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
102	2007	15 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	700	2 h	Asthénie, céphalées	-	hôpital	-	-	Guérison
353	2007	14 a F	Tentative de suicide	Trimébutine	300		Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
112	2007	? a M	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	3000	0 min	Vomissements	-	-	-	-	?
115	2007	20 a F	Tentative de suicide	Trimébutine		15 min	Vomissements	-	-	-	-	?
108	2007	16 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2300	1 h	Somnolence / obnubilation, vertiges, douleurs digestives	-	hôpital	-	-	Guérison
110	2007	15 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	1000	2 h	Douleur digestive, nausées	-	hôpital	-	-	Guérison
100	2007	16 a F	Tentative de suicide	Trimébutine		1 h	Vomissements	-	hôpital	-	-	?
105	2007	13 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	1000	36 h	Douleur rétrosternales / oppression thoracique	-	hôpital	-	-	?
133	2008	25 a M	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2000	3 h	Bradycardie 42 bpm, hypotension artérielle 80/60 mmHg	-	hôpital	1	-	Guérison

118	2008	16 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	3000	2 h	Malaise, somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	Guérison
119	2008	14 a M	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	3000	1 h	Somnolence / obnubilation, vomissements, ataxie	-	hôpital	-	-	Guérison
126	2008	13 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	2000	2 h	Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
129	2008	25 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	6000	2 h	Vomissements, douleurs digestives	-	hôpital	-	-	Guérison
121	2008	15 a F	Tentative de suicide	Trimébutine Merck 100 mg comprimé	1500	2 h	Tremblement général / frissons	-	hôpital	-	-	?
137	2009	17 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	3400	2 h	Douleur digestive, nausées	-	hôpital	-	-	Guérison
152	2009	14 a F	Tentative de suicide	Trimébutine ATC A03AA05		0 min	Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
359	2010	15 a M	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	6000		Somnolence / obnubilation	-	hôpital	-	-	Guérison
162	2010	15 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	2000	2 h	Nausées	-	hôpital	-	-	Guérison
165	2010	14 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	24000	40 min	Vomissements, perte de connaissance brève / lipothymie, convulsions / crises cloniques, coma GCS 5, tachycardie ventriculaire instable, hypotension artérielle < 80 mm Hg,	ECG	réa	1	oui	Guérison
163	2010	15 a F	Tentative de suicide	Débridat® 100 mg comprimé	2000		Nausées, douleurs digestives	-	hôpital	-	-	?
156	2010	20 a F	Tentative de suicide	Trimébutine Ratiopharm 200 mg comprimé	4000	1 h	Chute, vertiges, nystagmus, faiblesse généralisée	-	hôpital	-	-	?
374	2011	13 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	3800	4 h	Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison
382	2011	18 a F	Tentative de suicide	Débridat®			Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
385	2011	14 a F	Tentative de suicide	Trimébutine Almus 100 mg comprimé	1500		Vomissements	-	hôpital	-	-	Guérison
388	2011	18 a M	Tentative de suicide	Trimébutine Almus 100 mg comprimé	2500		Douleur digestive	-	hôpital	-	-	Guérison
380	2011	14 a F	Tentative de suicide	Débridat® 200 mg comprimé	2000	2 h	Vomissements	-	hôpital	-	-	?

6.6.4 Autre circonstance (n=16)

190	1987	5 a F	Accidentelle autre	Débridat®			Douleur digestive, vomissements	-	-	-	-	Guérison
365	1990	14 a F	Volontaire autre	Débridat®	1200		Vomissements	-	-	-	-	Guérison
217	1993	45 a M	Indéterminée	Débridat®			Diminution acuité visuelle, phosphènes / éblouissement, troubles équilibre / ataxie	-	-	-	-	Guérison
326	1994	10 a F	Indéterminée	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	-	Guérison

371	1997	3 a M	Indéterminée	Débridat® 100 mg comprimé	100		Vomissements	-	-	-	Guérison
302	1998	75 a F	Indéterminée	Débridat®			Céphalées	-	-	-	?
6	2000	27 a F	Indéterminée	Transacalm	400		Tachycardie, vertiges	-	hôpital	-	?
36	2002	9 a M	Volontaire autre	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL	600	15 min	Douleur rétrosternales / oppression thoracique	-	-	-	Guérison
39	2003	12 a F	Volontaire autre	Débridat®			Douleur digestive	-	-	-	?
56	2004	? a F	Indéterminée	Débridat® 4,8 mg/mL suspension buvable flacon de 250 mL			Céphalées, vertiges, troubles visuels	-	-	-	?
58	2004	12 m ?	Accidentelle autre	Débridat®			Eruptions cutanées	-	-	-	?
158	2010	47 a F	Accidentelle autre	Trimébutine Biogaran 100 mg comprimé	600	0 min	Somnolence / obnubilation, asthénie	-	-	-	?
99	2007	35 a F	Accidentelle autre	Trimébutine		15 min	Prurit	-	-	-	?
147	2009	62 a F	Accidentelle autre	Débridat®		30 min	Vertiges, nausées	-	-	-	?
151	2009	24 a F	Accidentelle autre	Trimébutine	400	30 min	Asthénie, vertiges	-	-	-	?
83	2006	22 a M	Indéterminée	Débridat® 200 mg comprimé	2200		Malaise, pâleur des téguments et des conjonctives	-	-	-	?

6.7 Recueil des intoxications graves (PSS3) par ingestion de trimébutine

Le CCTV recommande de réaliser une étude basée sur le recueil prospectif des cas d'intoxications graves par ingestion de trimébutine.

Objectif

Documenter les intoxications graves après ingestion de fortes doses de spécialités à base de trimébutine.

Méthode

Etude basée sur un recueil prospectif basée des cas faisant l'objet d'un recours / d'une notification à un CAPTV..

Définition de cas : cas humain d'exposition par ingestion :

- d'une spécialité à base de trimébutine ;
- associée ou non à une ou plusieurs autres spécialités (ces dernières, par voie orale ou parentérale) ;
- en relation avec l'apparition de symptômes graves (niveau 3 du PSS / niveau 3 de la révision de la gravité par le GT qualité et méthodes) ou d'un décès.

Les cas correspondant à des effets indésirables, des erreurs thérapeutiques, des mésusages, des expositions par voie parentérale sont exclus.

Les délais sont calculés à partir de la dernière prise.

Les informations importantes à recueillir pour chaque cas sont indiquées ci-après :

- parmi les antécédents : recherche d'une anorexie (le poids est précisé dans tous les cas), de convulsions, d'un QT long. Des antécédents particuliers, cardiaques ou neurologiques, sont précisés en commentaires ;
- la spécialité à base de trimébutine est précisée, notamment son dosage, la dose supposée ingérée. Si la trimébutine est prise au long cours, la posologie et la date de début du traitement sont précisées ;
- les éventuelles autres spécialités ingérées de façon concomitante sont précisées de la même manière (nom de spécialité, dosage, DSI), en particulier les toxiques à effet stabilisant de membrane ; les éventuels autres traitements au long cours sont aussi détaillés (posologie et date de début du traitement), en particulier les modulateurs enzymatiques ;
- les symptômes sont détaillés en notant leur délai d'apparition, leur durée, en particulier la présence de convulsions (nombre d'épisodes, durée des épisodes), d'un état de mal épileptique, d'un coma (score de Glasgow le plus bas), d'une bradycardie (fréquence cardiaque minimale), d'une hypotension artérielle (PAS et PAD minimales). Les autres symptômes d'intérêt sont consignés de la même façon ;
- les examens complémentaires, en particulier les anomalies EEG et ECG, sont notés, et notamment le type du trouble du rythme (délai de survenue et durée), d'un trouble de conduction (PR, QRS et QTc, avec leur durée, leur valeur maximale, et si disponible la valeur post critique, à défaut d'une valeur pré critique connue). D'autres signes d'intérêt sont notés (délai, valeur min/max selon le cas, nombre d'épisodes et leur durée) ;
- l'imputabilité de chacun des couples trimébutine – symptôme (ou trimébutine – signes d'examen) est précisée selon la méthode développée au sein du CCTV, en cours de validation. Cette étape vérifie pour chaque couple la compatibilité du délai ingestion – symptôme / anomalie, la présence ou l'absence d'autres éléments pouvant expliquer la gravité neurologique ou cardiaque (antécédent, traitement en cours / pathologie en cours, autre(s) toxique(s) co-ingéré(s)) ;
- l'analyse toxicologique note pour la trimébutine comme pour les autres toxiques la méthode utilisée, le moment du prélèvement (ou le délai ingestion-prélèvement) et le ou les résultats obtenus successivement ;
- le traitement précise notamment les moyens mis en œuvre pour pallier une éventuelle détresse cardiaque ou neurologique (intubation, ventilation, anticonvulsivant, à visée cardiaque (anti arythmiques, amines...), à visée hémodynamique (remplissage, amines...)). La durée de séjour en réanimation est alors notée ;
- le suivi précise la date du dernier point de suivi et l'évolution (guérison, décès, séquelles, alors précisées en commentaires ;
- tout élément jugé pertinent est noté en commentaire.