

N° 45

Décembre
2010

VIGItox

Comité de rédaction

J. Descotes
C. Payen
C. Pulce
F. Testud
T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

ISSN 2102-7196



Toute l'équipe de VigiTox vous remercie pour votre fidélité et vous souhaite une bonne et heureuse année 2011.

Intoxication aiguë après ingestion de Solution Minérale Miracle (MMS) à base de chlorite de sodium

Ce produit présenté comme « supplément minéral diététique » est vendu sur Internet. Ce serait une sorte de remède miracle dans de nombreuses pathologies graves : SIDA, paludisme, hépatites virales, cancers, mais également dans des pathologies bénignes. Il se présente en flacon de 120 ml contenant une solution de chlorite de sodium à 28 %. L'utilisation préconisée consiste à faire réagir 1 à 15 gouttes de cette solution avec un acide (acide citrique à 10%, vendu en kit en tant qu'« activateur ») pour produire du dioxyde de chlore. Il est précisé que la solution ne doit pas être ingérée pure, mais diluée avec de l'eau, que la posologie doit être respectée et que les doses doivent être diminuées en cas d'apparition de nausées et de diarrhées.

Une patiente de 27 ans d'origine camerounaise, sans antécédent, ingère quelques millilitres de MMS pour traiter des dou-

leurs articulaires du poignet gauche et une constipation. Dans l'heure qui suit, elle présente des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des frissons, une asthénie ainsi qu'une coloration foncée des urines. Elle ne consulte que 3 jours plus tard pour une altération de l'état général avec asthénie intense et des douleurs abdominales persistantes. Une tachycardie sinusale et un ictère conjonctival sont notés. Le bilan biologique retrouve une anémie hémolytique sévère avec chute de l'hémoglobine à 47 g/l, hématokrite à 14,9 %, baisse de l'haptoglobine, LDH à 2300, bilirubine non conjuguée augmentée. Une transfusion de 4 concentrés globulaires sera effectuée. Le bilan étiologique exhaustif de cette hémolyse reviendra négatif, en dehors de la découverte d'un déficit en G6PD. Il n'y a pas eu de recherche de méthémoglobinémie. L'évolution est favorable, avec l'absence de complication,

Dans ce numéro :

Editorial	1
Intoxication aiguë après ingestion de Solution Minérale Miracle (MMS) à base de chlorite de sodium	1-2
Les colites microscopiques d'origine médicamenteuse	2
Mycophénolate mofétil : nouveau tératogène chez la femme enceinte	3
Intoxication aiguë et sevrage au cours des traitements par baclofène	4
Fiche technique : Intoxication aiguë par les antidiabétiques oraux	

notamment rénale, ou de récurrence de l'hémolyse. L'hypothèse d'une intoxication aiguë par le chlorite de sodium est évoquée devant la chronologie et l'absence de diagnostic différentiel.

Le chlorite de sodium est utilisé principalement pour le blanchiment de la pâte à papier et des textiles, et dans la désinfection de l'eau potable. Les données de toxicité expérimentale retrouvent une méthémoglobinémie de survenue précoce chez le chat, après administration d'une dose unique de 20 mg/kg de chlorite de sodium. Chez le rat, l'ingestion de 60 mg/kg/j de chlorite de sodium pendant 13 semaines entraîne une baisse du taux d'hématocrite et de l'hémoglobine associée à une méthémoglobinémie. Il existe

peu de données sur les intoxications aiguës chez l'homme par le chlorite de sodium. Une seule publication d'intoxication volontaire fait état d'une méthémoglobinémie à 59 % associée à une hémolyse et à une insuffisance rénale aiguë après ingestion volontaire de 10 g de chlorite de sodium dilué dans 100 ml d'eau.

L'observation rapportée ici souligne, une fois encore, les dangers des médecines parallèles promues via Internet, a fortiori lorsqu'il existe des co-morbidités ou des facteurs de risques souvent méconnus, comme le déficit en G6PD de cette patiente.

A.M. Patat

Les colites microscopiques d'origine médicamenteuse

Madame J., 82 ans présente des diarrhées chroniques depuis plusieurs mois, associées à des douleurs abdominales diffuses. Les coprocultures sont négatives. La coloscopie ne retrouve pas d'anomalie macroscopique mais les biopsies systématiques sont évocatrices d'une colite collagène. Le service de soins nous interroge sur une possible cause médicamenteuse dans la survenue de cette colite.

La colite collagène appartient, avec les colites lymphocytaires, au groupe des colites microscopiques. Elles sont caractérisées cliniquement par l'existence d'une diarrhée hydrique chronique non sanglante, sans anomalie coloscopique, pouvant débuter de façon soudaine et évoluer par poussées. Des douleurs abdominales peuvent s'y associer. Le diagnostic repose sur l'histologie des biopsies coliques étagées qui montrent une infiltration lympho-plasmocytaire dans les colites lymphocytaires ou un épaississement sous-épithélial de collagène dans les colites collagènes. L'atteinte peut s'étendre tout le long du colon ou se limiter au côté droit. Des tableaux mixtes associant les deux types de lésion ont été décrits.

Les colites microscopiques ont été identifiées à la fin des années 1970 et sont depuis de plus en plus fréquemment diagnostiquées. Elles pourraient représenter 10 à 20% des causes de diarrhées aqueuses chroniques. La maladie peut survenir à tout âge, y compris chez les enfants, mais la prévalence est plus importante chez les femmes entre 50 et 65 ans. Il existe par ailleurs une association forte entre ces pathologies et certaines maladies auto-immunes (thyroïdite, maladie cœliaque, polyarthrite rhumatoïde), une telle association étant retrouvée chez 40 à 50% des patients. Les complications sont rares et directement liées aux conséquences de la diarrhée (anomalies hydro-électrolytiques et métaboliques avec hypokaliémie, déshydratation, perte de poids, fatigue, carence vitaminique) auquel il faut ajouter un retentissement psychologique non négligeable. Ces complications sont également liées à un retard du diagnostic particulièrement fréquent dans les colites microscopiques, ce diagnostic n'étant généralement posé qu'après plusieurs mois ou années d'évolution. La connaissance de cet effet in-

désirable et des principaux médicaments responsables est donc importante afin d'en envisager une identification plus précoce.

L'origine des colites microscopiques reste encore obscure ; elle est probablement multifactorielle. Elles pourraient être la conséquence d'une réaction anormale du système immunitaire en réponse à un "agent" encore inconnu chez des patients prédisposés. Parmi ces "agents", les médicaments sont évoqués chez 10 % environ des patients. Les médicaments suspectés actuellement avec le plus fort niveau de preuve sont les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), et plus particulièrement le lansoprazole, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les phlébotoniques contenant des flavonoïdes tels que le Cyclo 3[®] ou le Cirkan[®], les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la ticlopidine. Dans plusieurs cas publiés, une récurrence des troubles est notée lors de la réintroduction de la molécule.

A la différence des colites microscopiques idiopathiques dont la prise en charge repose le plus souvent sur un traitement par corticoïdes locaux (budésonide), seul l'arrêt du médicament suspect permet une régression spontanée, rapide et souvent spectaculaire de la maladie dans le cas des colites microscopiques médicamenteuses. Dans quelques cas, on observe une rémission partielle après l'arrêt du médicament suspect, ce qui suggère l'existence d'une pathologie déclenchée ou aggravée par le médicament et évoluant ensuite pour son propre compte.

Dans le cas de cette patiente, son traitement habituel instauré depuis plusieurs mois comportait Kredex[®], Triatec[®], oméprazole, furosémide, bromazépam, macrogol, Laroxyl[®] et Lamaline[®]. Au vu des données bibliographiques, nous avons conseillé l'arrêt de l'oméprazole. Les diarrhées et les douleurs abdominales ont cessé dans la semaine suivant l'arrêt permettant une reprise de poids rapide chez cette patiente âgée.

A. Fouquet
A. Gouraud

Mycophénolate mofétil : nouveau tératogène chez la femme enceinte

Le Cellcept® (mycophénolate mofétil ou MMF) est un immunosuppresseur développé dans les années 1990 dans la prévention du rejet des greffes d'organe. Cet inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme responsable de la biosynthèse des bases puriques dans les lymphocytes, entraîne une inhibition relativement spécifique de la prolifération lymphocytaire. Généralement bien toléré, son utilisation s'est élargie à différentes pathologies dysimmunitaires sévères ou résistantes aux traitements habituels.

Jusqu'au début des années 2000, les données de reprotoxicité du MMF étaient limitées aux études animales qui étaient en faveur d'une tératogénicité (ex. anophthalmie, agnathie, hydrocéphalie et anomalies viscérales) chez le rat et le lapin lors d'une exposition à des doses inférieures de 50 à 70 % aux doses utilisées en thérapeutique humaine.

En 2001, une première publication décrit des malformations des doigts chez un enfant né d'une mère ayant débuté un traitement associant MMF, tacrolimus et corticoïdes pour une transplantation rénale, au bout de 6-7 semaines de grossesse. Depuis, une vingtaine de cas ont été publiés avec un tableau associant principalement des anomalies des oreilles (microtie ou anotie, absence de canal auditif), de la face (fentes labio-palatines, micrognathie), des yeux (colobome, hypertélorisme) et des doigts (hypoplasie des ongles, absence de phalange). D'autres anomalies, en particulier des reins, du cœur, une hernie diaphragmatique ou une agénésie du corps calleux étaient parfois retrouvées. Dans les rares cas de suivi des enfants malformés (au maximum jusqu'à l'âge de 3,5 ans), le développement staturo-pondéral et psychomoteur était normal.

Outre la description d'un tableau malformatif assez spécifique, plusieurs autres arguments sont en faveur du potentiel tératogène du MMF :

- l'extrême rareté spontanée de cette association malformative,
- l'absence de risque malformatif démontré avec les médicaments souvent associés au MMF, tels que les corticoïdes, la ciclosporine, le tacrolimus, l'azathioprine ou l'hydroxychloroquine,
- l'existence de malformations alors que le MMF était utilisé en monothérapie,
- le rôle improbable de la pathologie traitée, les cas rapportés concernant différentes indications du MMF,
- les similarités entre les anomalies observées chez l'Homme et chez l'animal.

La période d'exposition à risque n'est pas encore clairement identifiée. Plusieurs cas d'anomalies ont été retrouvés chez des fœtus exposés avant 10 SA. En outre, chez un enfant né avec une microtie associée à une absence de canal auditif et un colobome unilatéral, la seule exposition retrouvée chez la mère était une prise de 1g de MMF pendant 4 jours au cours de la 7^e semaine d'aménorrhée.

L'incidence des malformations associées à la prise de MMF est difficile à évaluer. La seule publication rapportant un nombre significatif (n=50) de suivis prospectifs de grossesses retrouvait 6 cas de malformation, soit un taux de 21 % pour les nouveau-nés ou fœtus évaluables. Ce taux est similaire à celui retrouvé dans le registre américain des grossesses exposées aux immunosuppresseurs (27 % sur 26 suivis de grossesse exposée). Une autre étude prospective n'ayant inclus que 10 patientes ne retrouvait pas de malformation, mais seulement 5 nouveau-nés étaient évaluables. On peut également souligner que ces études mettent en évidence un taux très élevé de fausses couches spontanées, compris entre 35 et 40 % pour les 86 grossesses exposées. Bien que l'effectif soit encore trop limité pour conclure formellement, l'estimation d'un risque malformatif de l'ordre de 20 % fait du MMF un probable tératogène majeur.

Les recommandations actuelles préconisent, outre la réalisation d'un test de grossesse avant l'instauration d'un traitement par MMF, l'utilisation d'une contraception efficace au cours des 4 semaines précédant la première prise et pendant 6 semaines après son arrêt. Ce délai de 6 semaines nous paraît très excessif compte tenu de la demi-vie d'élimination du MMF comprise entre 11 et 18 heures ; la poursuite de la contraception ne devrait s'imposer que dans le mois suivant l'arrêt. Par ailleurs, il est primordial d'informer les patientes de ce risque afin qu'une modification de leur traitement soit rapidement envisagée en cas d'un projet de grossesse. Dans les cas très particuliers où le MMF ne pourrait être interrompu de façon prolongée sans mettre en péril le pronostic maternel, sa réintroduction au cours de la seconde moitié de la grossesse (après la fin de la formation du corps calleux vers 20 SA) nous semble envisageable. En cas d'exposition en début de grossesse, une prise en charge spécifique, comprenant au minimum un suivi échographique de bonne qualité, est indispensable.

A ce jour, une exposition paternelle au MMF n'est pas considérée comme un facteur de risque de malformation. Aucun cas d'anomalie n'a été publié dans la descendance d'un homme traité avant une conception, et le suivi de 181 grossesses conçues alors que le conjoint était traité par MMF ne montre pas d'augmentation du taux de malformation par rapport à la population générale. En théorie, on pourrait toujours évoquer un effet délétère d'un éventuel passage du MMF dans le sperme lors de rapports sexuels itératifs pendant l'embryogénèse. Mais à ce jour, aucun cas de malformation n'a été attribué à un éventuel passage d'un médicament tératogène via le sperme au cours de rapports ayant lieu pendant la période d'organogénèse. Par mesure d'extrême précaution et dans l'ignorance d'un éventuel passage du MMF dans le sperme, on pourrait toujours proposer l'utilisation de préservatif pendant la période d'embryogénèse.

Intoxication aiguë et sevrage au cours des traitements par baclofène

Le baclofène (Lioréal®), commercialisé en France depuis 1972, est indiqué dans le traitement des contractures spastiques secondaires à une atteinte médullaire ou cérébrale. Il est administré par voie orale, ou intrathécale en cas de spasticité chronique sévère. Son utilisation récente, à posologie orale élevée, dans le sevrage alcoolique n'est pas validée et ne repose que sur la médiatisation d'un livre « *Un Dernier Verre* » relatant l'expérience du sevrage personnel du Dr Ameisen et sur quelques petites études non contrôlées.

Mécanisme d'action et posologie

L'efficacité myorelaxante du baclofène repose sur la stimulation des récepteurs GABA-B médullaires. Comme tout analogue structural du GABA franchissant la barrière hémato-encéphalique, il exerce une action sur l'encéphale. Sa particularité, par rapport à la plupart des GABAergiques, réside dans le fait qu'à ses propriétés inhibitrices du système nerveux central (à l'origine d'une possible sidération des fonctions vitales), s'ajoute des propriétés excitatrices (pouvant occasionner agitation, hallucinations, convulsions) en relation avec une fixation sur les récepteurs pré-synaptiques inhibant la libération du GABA. Son instauration doit se faire de façon progressive. Pour la forme orale, il est recommandé de débiter le traitement chez l'adulte par une posologie de 5 mg x 3/j et chez l'enfant par 0,3 mg/kg/j. A l'issue d'une augmentation progressive de la dose, par pallier de 3 jours chez l'adulte et d'une à 2 semaines chez l'enfant, la posologie usuelle d'entretien par voie orale se situe entre 30 et 75 mg par jour chez l'adulte et entre 0,75 et 2 mg/kg chez l'enfant. Néanmoins, dans certaines affections neurologiques, des doses allant jusqu'à 270 mg ont pu être administrées.

Pharmacocinétique

L'absorption digestive du baclofène est importante et rapide (pic plasmatique obtenu au bout d'une à 3,5 heures). Il est principalement éliminé par le rein sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination plasmatique varie avec la dose ingérée : de 3-4 heures à dose thérapeutique jusqu'à 34 heures en cas de surdosage.

Toxicité

Le seuil et l'expression de la toxicité du baclofène sont très probablement dépendants du contexte. Chez l'adulte non traité, des doses de 200 à 300 mg peuvent entraîner une phase d'agitation suivie d'un coma volontiers convulsif alternant avec des phases de coma calme, hypotonique, aréflexique pouvant s'accompagner d'une suspension des fonctions vitales (dépression respiratoire, apnée, hypothermie, bradycardie, hypotension...). Chez le patient traité, le tableau clinique peut être précédé ou se limiter à des manifestations psychotiques à type d'hallucinations dans un

contexte d'agitation. Il n'existe pas d'antidote spécifique ; le flumazénil, antagoniste spécifique des benzodiazépines au niveau des récepteurs GABA-A, n'a pas d'intérêt. L'intoxication répond favorablement au traitement symptomatique (intubation-ventilation, benzodiazépines en cas d'agitation marquée ou de convulsions...).

Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage, redouté au décours d'une administration intrathécale, est également rapporté dans les suites d'un traitement par voie orale. Il consiste en l'apparition brutale de manifestations neuropsychiatriques : agitation, convulsions, état confuso-onirique, hallucinations et accès paranoïde. Des troubles neuro-végétatifs peuvent survenir et, dans les cas plus graves, le tableau clinique peut simuler un syndrome malin des neuroleptiques. La durée minimale d'exposition susceptible d'entraîner un sevrage est inconnue. Un sevrage est cependant considéré comme peu probable avant 1-2 mois d'exposition. Il survient de 1 à 4 jours après l'arrêt d'un traitement par voie orale. Sa prise en charge peut nécessiter la réintroduction du baclofène. Sa prévention repose sur un arrêt très progressif du traitement, modulé par l'état clinique.

Conclusion

Les données disponibles concernant le baclofène incitent à la prudence en cas de surdosage ou de traitement chronique susceptible d'engendrer un syndrome de sevrage. Si l'installation d'une tolérance au cours d'un traitement chronique permet d'envisager une élévation du seuil exposant à un risque toxique sévère, elle augmente d'autant le risque de sevrage. Ces éléments se doivent d'être considérés en cas de prescription chez l'alcoolique souvent enclin à une mauvaise observance thérapeutique et, chez qui, la fréquence des troubles anxio-dépressifs majore le risque d'intoxication volontaire médicamenteuse et donc d'intoxication aiguë par le baclofène. De plus, la similitude entre les tableaux cliniques du surdosage et du sevrage, associé à une anamnèse bien souvent incertaine, peut conduire à une prise en charge inappropriée et ce d'autant que le dosage sanguin de baclofène n'est pas de pratique courante. Si le débat fait rage parmi les alcoolologues, seule la réalisation d'essais cliniques contrôlés pertinents pourra permettre de valider l'efficacité du baclofène dans l'aide au maintien du sevrage alcoolique et de préciser le rapport bénéfice/risque des doses préconisées (jusqu'à 3 mg/kg/j).

A. Boucher, C. Payen

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

Intoxication aiguë par les antidiabétiques oraux

Fiche Technique
de Toxicovigilance

Les intoxications aiguës par les antidiabétiques oraux restent peu fréquentes malgré l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 dans les pays occidentaux. En raison de l'effet thérapeutique recherché, le risque d'hypoglycémie est constamment redouté et engendre parfois des surveillances inappropriées, notamment pour la metformine. L'apparition de nouvelles familles thérapeutiques (gliptines, glinides et glitazones) complique l'évaluation de ce risque en raison du faible nombre de données concernant leurs conséquences en cas de surdosage, ou d'administration accidentelle chez un patient non diabétique.

Antidiabétiques oraux stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas

Les sulfamides hypoglycémiant ou sulfonylurés

C'est la famille la plus ancienne avec 5 molécules actuellement disponibles : carbutamide (Glucidoral®), glibenclamide (Daonil®), glibomuride (Glu-tril®), glipizide (Glibénèse®) et glimepiride (Amarel®). Les sulfamides agissent directement sur les cellules β des îlots de Langerhans en provoquant la libération de l'insuline. Cette libération est d'autant plus importante que les stocks en insuline sont préservés : les sujets non diabétiques sont donc plus sensibles à leur action hypoglycémiant. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent tant en cas de surdosage aigu que d'accident thérapeutique, non exceptionnel chez le sujet âgé, dénutri et/ou en insuffisance rénale, ou lors d'associations médicamenteuses impliquant les sulfamides antibactériens, certains inhibiteurs enzymatiques (miconazole, fluconazole)...

Ces hypoglycémies sont volontiers profondes et prolongées au-delà de la durée d'élimination de la molécule impliquée. Leur prise en charge nécessite l'administration de glucosé hypertonique, indispensable dans le contexte de l'urgence habituelle de ces situations. L'exacerbation de la libération secondaire d'insuline provoqué par l'apport glucosé, qui justifie la contre-indication relative du glucagon, auto-entre-

tient la survenue des hypoglycémies imposant le recours à des perfusions (glucosé à 10 %), souvent prolongées sur plusieurs jours. Pour diminuer la durée de l'apport glucosé, certains auteurs préconisent l'administration d'octréotide (Sandostatine®), analogue synthétique de la somatostatine inhibant la sécrétion endogène de nombreux peptides dont l'insuline, mais d'action plus marquée et plus prolongée. Son administration sous-cutanée se fait à raison de 50 μ g (1 μ g/kg), à répéter toutes les 12 heures en fonction de l'équilibre glycémique.

Les méglitinides ou glinides

En France, le seul représentant commercialisé de cette classe est le répaglinide (Novonorm®). Comme pour les sulfamides hypoglycémiant, il entraîne la libération d'insuline par une action directe sur les cellules β des îlots de Langerhans. En raison d'une action en partie dépendante du niveau glycémique et d'une demi-vie plus courte, il serait responsable d'hypoglycémies moins sévères et moins prolongées qu'avec les sulfamides hypoglycémiant.

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DDP4) ou gliptines

Cette nouvelle classe se compose de 2 molécules : la sitagliptine (Januvia®, Xelevia®) et la vildagliptine (Galvus®). Ces molécules agissent indirectement sur la sécrétion pancréatique en inhibant la DDP-4, enzyme qui assure la dégradation de 2 hormones gastro-intestinales ou incrétines (GIP ou glucose-dependent insulintropic polypeptide et GLP-1 ou glucagon-like peptide-1) qui sont sécrétées par le tube digestif au moment de la digestion. Ces 2 peptides, de demi-vie physiologique très courte, ont une action normoglycémiant d'origine multiple qui, au niveau pancréatique, implique une augmentation de la biosynthèse et de la libération d'insuline (GIP et GLP-1) et une diminution de celle du glucagon (GLP-1). Les effets du GIP et du GLP-1, dont la durée d'action est augmentée par les gliptines, sont glucose-dépendants de sorte que, lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline (et de suppression de la sécrétion de glucagon pour le GLP-1). En l'absence d'association à d'autres antidiabétiques, cette classe thérapeutique apparaît peu susceptible d'engendrer des hypoglycémies.

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine (soit 8 fois la posologie journalière recommandée) ont été généralement bien tolérées ; le seul effet rapporté a été un allongement minime du QTc, jugé non pertinent cliniquement. En 2009, une étude rétrospective américaine portant sur 72 surdosages par sitagliptine confirme leur évolution bénigne et le risque extrêmement faible d'hypoglycémie en l'absence de prise médicamenteuse associée ; les plages de doses ne sont malheureusement pas précisées.

La vildagliptine, administrée à des volontaires sains traités pendant 10 jours à des doses allant jusqu'à 400 mg/j (soit 4 fois la posologie journalière recommandée), a provoqué chez quelques patients, des myalgies, paresthésies et œdème avec des signes biologiques de lyse musculaire chez un patient ayant reçu 600 mg. Aucune autre donnée concernant les risques d'un surdosage massif n'est disponible à ce jour.

Antidiabétiques oraux diminuant la production hépatique de glucose et/ou augmentant son utilisation périphérique

Les biguanides

La metformine est le seul biguanide toujours commercialisé, isolément (Glucophage®, Stagid®, Glucinan®) ou en association à d'autres antidiabétiques oraux (Glucovance®). En raison de sa place actuelle de traitement de 1^{re} intention dans le diabète de type 2, elle est devenue l'antidiabétique oral le plus impliqué dans les intoxications aiguës. Elle inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique, et favorise l'utilisation périphérique (principalement musculaire) du glucose.

Elle n'entraîne pas hypoglycémie en cas de surdosage isolé (ou plus généralement sans prise médicamenteuse associée susceptible de modifier l'équilibre glycémique). Dans la plupart des cas, les intoxications aiguës par la metformine sont bénignes, n'occasionnant que des troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales). Le risque essentiel est celui d'une acidose lactique dont l'apparition (6-8 heures après la prise) est difficilement prévisible et très nettement favorisée par l'existence de co-morbidités, notamment une insuffisance rénale. Son apparition se traduit cliniquement par une modification de la respiration qui devient profonde et rapide, puis par des troubles de conscience allant jusqu'au coma (parfois convulsif) et un collapsus avec anurie. Le pronostic est lié à la sévérité de l'acidose lactique, elle-même peu corrélée à la metforminémie. Bien que la metformine soit accessible à l'épuration extra-rénale, l'importance de son volume de distribution rend l'intérêt de cette dernière tout à fait négligeable en terme d'élimination du toxique, mais elle reste indispensable à la prise en charge d'une acidose sévère ou réfractaire à l'administration IV de bicarbonate.

Les thiazolidinediones ou glitazones

Suite à la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché de la rosiglitazone (Avandia®) en septembre 2010, en raison du risque de rétention hydrique associé à un risque accru d'insuffisance cardiaque, seule la pioglitazone (Actos®) reste commercialisée. Les glitazones sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR (récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes) réduisant l'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie. En 2003, une étude rétrospective américaine a évalué 25 et 23 cas de surdosage isolé, respectivement par pioglitazone et rosiglitazone, dont seulement 4 intoxications volontaires. Les doses impliquées variaient de 15 à 90 mg pour la pioglitazone et de 4 à 24 mg pour la rosiglitazone ; 60 % de ces cas ont été rapportés chez des enfants de moins de 7 ans. Seule une intoxication accidentelle chez un enfant s'est accompagnée d'une hypoglycémie modérée, restée cliniquement asymptomatique et n'ayant pas nécessité d'apport glucosé intraveineux. Bien que les données relatives au surdosage soient extrêmement limitées, le risque d'hypoglycémie semble extrêmement faible.

Antidiabétiques oraux réduisant l'absorption intestinale du glucose

Ce sont des inhibiteurs des alpha-glucosidases dont 2 molécules sont disponibles : l'ascarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®). Ils inhibent les enzymes (alpha-glucosidases) qui, au niveau du grêle, sont responsables de l'hydrolyse des poly-, oligo-, et disaccharides en monosaccharides absorbables (glucose, fructose). Les hydrates de carbones non hydrolysés, donc non absorbés, vont subir une fermentation dans le côlon. Les surdosages se manifestent par des troubles digestifs bénins (flatulences, météorisme, diarrhées et douleurs abdominales) et ne s'accompagnent pas d'hypoglycémie.

En résumé, les seuls antidiabétiques oraux pour lesquels un surdosage isolé expose à un risque notable d'hypoglycémie sont les sulfamides hypoglycémiantes et le répaglinide (Novonorm®). En ce qui concerne les autres antidiabétiques oraux, bien que les données soient limitées pour les gliptines et les glitazones, ils ne semblent pas ou peu susceptibles de provoquer une hypoglycémie en l'absence d'association à d'autres substances interférant sur l'équilibre glycémiques.

C. Payen

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox