

# Intoxication à la trimébutine, remise en cause de sa bénignité

## Trimebutine Intoxication: Questioning of Its Benignity

F. Bouteloup · B. Simonnet · C. Braganca

Reçu le 19 septembre 2019 ; accepté le 30 janvier 2020  
  SFMU et Lavoisier SAS 2020

### Introduction

La trimébutine est un traitement symptomatique de l'inconfort et des douleurs liées aux troubles digestifs et des voies biliaires. Considéré comme anodin, ce médicament est largement prescrit. Cependant, il peut avoir un effet toxique potentiellement grave en cas de surdosage. Nous décrivons ici le cas d'une intoxication volontaire à la trimébutine chez une adolescente de 15 ans.

### Observation

Le centre de réception et de régulation des appels du centre 15 reçoit l'appel d'un professeur d'éducation physique et sportive pour le malaise d'une jeune fille de 15 ans dans les vestiaires du gymnase. Initialement présentée comme une adolescente sans antécédent particulier ni traitement, l'appel est transféré à la régulation de la permanence des soins. Le niveau de conscience est difficilement évaluable par le témoin, il n'est pas fait mention de mouvements anormaux, et la patiente est décrite comme pôle. Une équipe de sapeurs-pompier se rend sur les lieux.

Le bilan initial des premiers secours fait état d'une victime inconsciente, aréactive et ayant fait plusieurs épisodes de tremblements irr guli s entrecoupés de périodes de ron-

nement, sans reprise de conscience. Il est fait mention d'une morsure de la langue et d'une absence de perte d'urine. La pression artérielle est de 106/78 mmHg et la fréquence cardiaque de 108 bpm. La saturation percutanée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) est imprenable, les extrémités des membres étant froides. Les pompiers retrouvent par ailleurs dans le sac de la patiente une boîte de trimébutine 100 mg, 20 comprimés, vide. Devant ce tableau faisant évoquer un état de mal épileptique, une équipe du service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) est déclenchée.

  l'arrivée sur les lieux, la patiente est inconsciente avec des épisodes tonico-cloniques entrecoupés de phases calmes, sans reprise de conscience, accompagnés d'une respiration stertoreuse. Le score de coma de Glasgow est de 3/15, et les pupilles sont symétriques et réactives. La pression artérielle est de 105/55 mmHg, la fréquence cardiaque à 100 bpm et la SpO<sub>2</sub>   96 % avec un débit d'oxygène de 15 l/min au masque à haute concentration. Une voie veineuse périphérique est rapidement posée, et 1 mg de clonazépam est administré en intraveineux direct, faisant céder les crises.

Le centre antipoison sollicité par le médecin régulateur informe celui-ci du risque cardiaque de la molécule du fait de son effet stabilisant de membrane (ESM). Un  lectrocardiogramme (ECG) est donc demandé à l'équipe du SMUR et permet de mettre en évidence un allongement de la durée des QRS à 0,156 seconde, accompagné d'un allongement de la durée du segment QT corrigé à 480 ms (Fig. 1).

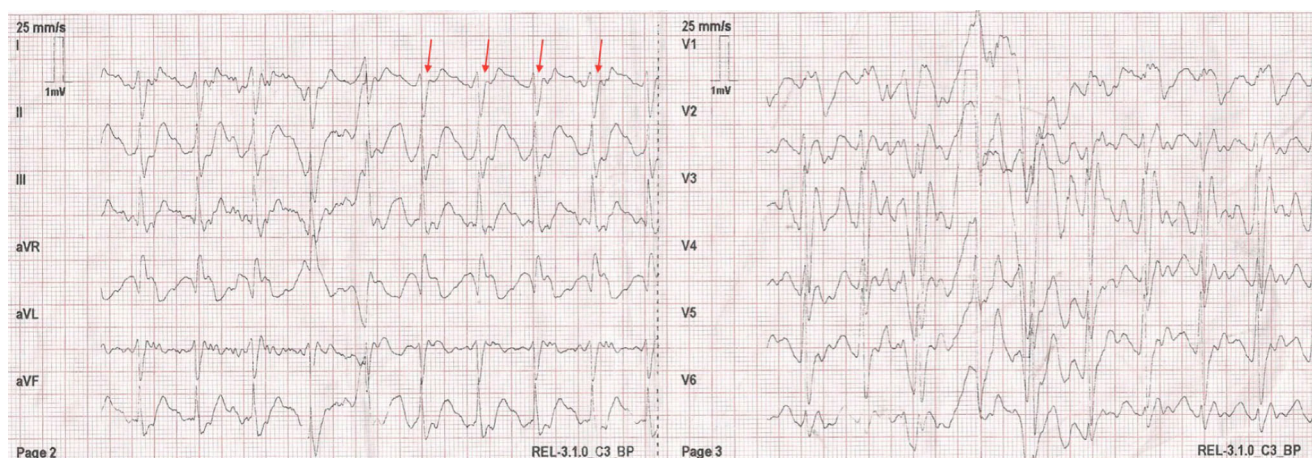
Devant ces signes ECG et en l'absence de bicarbonate de sodium molaire dans le véhicule du SMUR, 500 ml de bicarbonate de sodium à 4,2 % sont débutés pendant son transfert vers le service d'accueil des urgences cardiologiques   proximité du plateau d'assistance circulatoire du service de chirurgie cardiaque.

  son arrivée, le score de coma de Glasgow est de 14, la pression artérielle de 125/75 mmHg et la fréquence cardiaque de 77 bpm. L'ECG s'est normalisé, avec un rythme sinusal, régulier, des QRS fins et un QT corrigé à 410 ms. L'effet cardiotrope pouvant persister jusqu'à huit heures après l'ingestion de trimébutine, la patiente reste en surveillance cardioscopique, sans traitement particulier jusqu'au lendemain et

F. Bouteloup ( )   
Urgences de Bordeaux, hôpital Pellegrin,   
CHU de Bordeaux, Rue de la Pelouse de Douet,   
F-33000 Bordeaux, France   
e-mail : florent.bouteloup@chu-bordeaux.fr

B. Simonnet   
Samu-SMUR de Bordeaux, hôpital Pellegrin,   
CHU de Bordeaux, Rue de la Pelouse de Douet,   
F-33000 Bordeaux, France

C. Braganca   
Centre antipoison de Bordeaux, hôpital Pellegrin,   
CHU de Bordeaux, Rue de la Pelouse de Douet,   
F-33000 Bordeaux, France



**Fig. 1** ECG initial de la patiente réalisé une heure après le début des crises

sans qu'il ne soit objectivé de récurrence des anomalies électrocardiographiques. Sa biologie d'entrée retrouve une hyperleucocytose isolée à 24,49 G/l probablement en lien avec les crises tonico-cloniques sans qu'un dosage de la créatine phosphokinase ne soit réalisé pour confirmer cette hypothèse. Sa fonction rénale est sensiblement altérée avec un débit de filtration glomérulaire de 55 ml/min, mais se normalise les jours suivants. Sa kaliémie est de 3,60 mmol/l, résultant probablement de la perfusion de bicarbonate de sodium à 4,2 %. Sur le plan toxicologique, une paracétamolémie est dosée devant une suspicion de prise associée mais s'avère négative. Quant à la concentration plasmatique de triméthutine, obtenue à 17 heures de l'événement, par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse, elle est de 403 ng/ml. Le lendemain, la patiente est transférée en pédiatrie devant un état resté stable et la normalisation de l'ECG. Elle commence à verbaliser son geste et confirme la monointoxication à la triméthutine.

## Discussion

Les cas rapportés d'intoxication aiguë à la triméthutine sont rares dans la littérature. Cependant, les symptômes résultant d'une telle intoxication peuvent être graves comme le rapporte le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) dans son rapport d'octobre 2011 [1]. La gravité de cette intoxication ainsi que ses effets toxicologiques, rapportés dans le Vidal® à la rubrique surdosage, sont très souvent négligés et considérés comme insignifiants par les cliniciens tant ce médicament bénéficie d'une image de benignité. Les symptômes d'une telle intoxication peuvent aller de l'altération de la conscience [2] au décès [3] en passant par l'état de mal épileptique et des troubles du rythme cardiaque [4]. Les données expérimentales, in vitro ou chez l'animal, figurant dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché en France ont

mis en évidence une toxicité cardiaque et des troubles hémodynamiques pour de fortes doses de triméthutine [5].

La triméthutine possède un ESM qui n'impacte pas seulement les cellules cardiaques, mais également les cellules du système nerveux central, comme rapporté par le Collège des enseignants de médecine intensive-réanimation [6], avec pour conséquence une altération de la vigilance et, pour les formes plus graves, un état de mal épileptique. La prise en charge de l'ESM relève principalement de mesures symptomatiques. Le contrôle de l'oxygénation par une oxygénothérapie, voire une ventilation invasive en cas de troubles de la vigilance participent au maintien de l'hémodynamique, à l'équilibre acidobasique et au contrôle des troubles du rythme. La lutte contre l'hypovolémie avec une expansion volémique par cristalloïde en cas de collapsus cardiocirculatoire participe à limiter l'apparition de troubles du rythme. En cas d'état de choc non contrôlé, l'utilisation de catécholamine en privilégiant l'adrénaline s'impose. Les sels de sodium molaire constituent le traitement de l'ESM accompagné d'un élargissement des QRS supérieur à 0,12 seconde. Il convient d'administrer 250 ml de bicarbonate de sodium molaire (8,4 %), avec addition de KCl pour limiter les risques d'hypokaliémie, en 30 minutes sous contrôle électrocardiographique qui doit objectiver un affinement des QRS. En l'absence d'efficacité, l'administration de bicarbonate de sodium peut être répétée.

La posologie recommandée de triméthutine en cas de troubles digestifs est de 100 mg trois fois par jour exceptionnellement augmentée à 200 mg trois fois par jour (Vidal®). Dans le cas présenté, la dose suspectée ingérée était trois fois supérieure à la dose maximale recommandée. Entre 2000 et 2015, six cas d'intoxication grave ont été décrits dans la littérature pour des doses ingérées allant de 2 à 24 g, avec quatre décès, un arrêt cardiorespiratoire et une convulsion associée à un trouble du rythme [7]. Joo et al. [8] ont montré en 1999 que la concentration plasmatique maximale en triméthutine, chez

l'Homme, était obtenue en deux à trois heures après ingestion. Le pic de concentration plasmatique pour trois comprimés ingérés de 100 mg de trimébutine était alors de 150 ng/ml et le temps de demi-vie estimé à 30 heures. Ainsi, bien qu'il n'existe à ce jour pas de concentration de référence pour la trimébutine, il est intéressant de constater que les symptômes observés dans ce cas se sont présentés après l'ingestion de 20 comprimés de 100 mg, soit 2 g de trimébutine.

En conclusion, la trimébutine est un médicament considéré par un grand nombre de praticiens comme une molécule anodine. Elle est d'ailleurs trouvée en libre accès en officine, conditionnée sous la forme de boîtes de 20 comprimés de 100 mg. Pourtant, sa consommation en grande quantité peut s'avérer fatale. Ainsi, il est important de garder à l'esprit que tout type d'intoxication, quel que soit le principe actif, peut avoir un impact non négligeable sur l'organisme, pouvant aller jusqu'à la mort.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Saviuc P, Babai S, Cabot C, et al (2011) La trimébutine à forte dose peut-elle induire une intoxication grave ? Comité de coordination de toxicovigilance des centres antipoison, groupe de travail « médicament ». [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport\\_CCTV\\_Debridat\\_Octobre\\_2011.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Debridat_Octobre_2011.pdf) (Dernier accès le 21 janvier 2020)
2. Pain S, Richard G, Chavant F, et al (2013) Acute voluntary intoxication in trimebutine (Debridat®): a case report with morphinic neurological symptoms. *Thérapie* 68:405–7
3. Glaizal M, Alunni V, Arzalier JJ, et al (2012) Gravité potentielle des intoxications volontaires à la trimébutine. *Presse Med* 41:662–3
4. Gaillard N, Couvreur J, Carret V, et al (2011) Un médicament pas si anodin que cela : à propos d'un cas grave d'intoxication volontaire aiguë par la trimébutine (Debridat®). *Ann Fr Anesth Reanim* 30:93
5. Morisawa T, Hasegawa J, Tanabe K, et al (2000) Effects of trimebutine maleate on delayed rectifier  $K^+$  currents in guinea-pig ventricular myocytes. *J Pharm Pharmacol* 52:403–8
6. Collège des enseignants de médecine intensive-réanimation (CEMIR) (2018) Intoxications par médicaments cardiotropes. In: CEMIR, médecine intensive, réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës. Elsevier Masson, Paris, pp 405–09
7. Larabi IA, Duverneuil-Mayer C, Abe E, et al (2015) An automated method for the determination of trimebutine and N-mono-desmethyl trimebutine by on-line turbulent flow coupled with liquid chromatography-candem mass spectrometry in human plasma: application to a fatal poisoning case with toxicokinetic study. *J Anal Toxicol* 39:720–5
8. Joo EH, Chang WI, Oh I, et al (1999) High-performance liquid chromatographic determination of trimebutine and its major metabolite, N-monodesmethyl trimebutine, in rat and human plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 723:239–46