Conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral

L'hydrate de chloral est utilisé en thérapeutique depuis de nombreuses année comme sédatif, hypnotique ou analgésique. Compte tenu de nouvelles données confirmant l'effet mutagène et cancérigène de l'hydrate de chloral chez l'animal, rendant son administration répétée inacceptable, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a réévalué le bénéfice/risque de ce produit.

Madame, Monsieur

L'hydrate de chloral est utilisé en thérapeutique depuis de nombreuses année comme sédatif, hypnotique ou analgésique.

Compte tenu de nouvelles données confirmant l'effet mutagène et cancérigène de l'hydrate de chloral chez l'animal, rendant son administration répétée inacceptable, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a réévalué le bénéfice/risque de ce produit.

Le bénéfice attendu de l'hydrate de chloral est mineur et il existe des alternatives thérapeutiques.

Cependant, son utilisation en dose unique, pour la prémédication de certains examens complémentaires chez l'enfant, reste justifiée en l'absence d'alternative disponible ou appropriée.

Les préparations magistrales sont désormais réservées uniquement à l'hôpital, tant pour la prescription que pour l'utilisation.

Parallèlement, dès mars 2000 l'Afssaps a demandé aux laboratoires de retirer l'Hydrate de Chloral de leurs spécialités. A compter du 17 septembre 2001, toute spécialité contenant encore de l'Hydrate de Chloral fera l'objet d'un retrait du marché.

L'Afssaps a rédigé une information, à l'attention des prescripteurs, sur l'utilisation de l'hydrate de chloral qui précise les condition d'utilisation de l'hydrate de chloral dans la prémédication des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et des examens d'imagerie médicale (IRM) chez l'enfant âgé de 2 mois à 5 ans.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Philippe DUNETON

Information des prescripteurs sur l'utilisation de l'hydrate de chloral

L'hydrate de chloral est utilisé depuis de nombreuses années en thérapeutique pour ses propriétés sédative, hypnotique et analgésique.

Récemment, de nouvelles données toxicologiques ont amené l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) à réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'hydrate de chloral et à réviser ses indications et ses conditions d'utilisation.

Rapport bénéfice/risque

Données toxicologiques

De nouvelles données toxicologiques ont récemment confirmé l'effet mutagène et cancérigène de l'hydrate de chloral chez l'animal.

Bien qu'aucune pathologie tumorale secondaire à son administration n'ait été rapportée à ce jour chez l'homme, ces résultats expérimentaux imposent la prudence. En conséquence, l'Afssaps a pris la décision de contre-indiquer l'hydrate de chloral en administration chronique, sans pour autant l'interdire en prise unique dans certaines situations où il paraît présenter un intérêt majeur.

Alternatives thérapeutiques

A l'exception de quelques rares situations cliniques détaillées ci-après, la substitution de l'hydrate de chloral par un autre traitement sédatif, hypnotique ou analgésique est possible.

Rapport bénéfice/risque

En mars 2000, l'Afssaps a demandé aux titulaires d'AMM concernés, de retirer l'hydrate de chloral de la composition des spécialités pharmaceutiques commercialisées à cette date*, en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable dans les indications qu'elles avaient.

Actuellement, il est admis que ce rapport bénéfice/risque reste favorable, lorsque l'hydrate de chloral est administré en dose unique dans le but d'obtenir une sédation, dans les conditions décrites ci-après.

L'utilisation de l'hydrate de chloral est restreinte aux enfants entre 2 mois et 5 ans, en cas de nécessité d'immobilisation totale et prolongée (au moins une demi-heure) indispensable à la réalisation des investigations diagnostiques suivantes :

- Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR),
- Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), tomodensitométrie (scanner) prolongée.
- EFR : l'hydrate de chloral présente l'intérêt de ne pas déprimer le système respiratoire.
- IRM : l'hydrate de chloral peut être utilisé en alternative à l'anesthésie générale.
- Scanner : dans certaines situations nécessitant une immobilisation prolongée (exemple : explorations de plusieurs sites),

l'hydrate de chloral peut être utilisé lorsque l'anesthésie générale n'est pas réalisable.

NB : avant l'âge de 2 mois, l'endormissement peut être obtenu par la prise d'un biberon et après l'âge de 5 ans, l'enfant doit pouvoir coopérer à l'examen complémentaire.

* Liste des spécialités pharmaceutiques qui ont retiré l'hydrate de chloral de leur composition :

- Spécialités administrées par voie générale ou avec passage systémique non négligeable : Sirop Teyssedre, Dolodent
- Bains de bouche et topiques : Bains de bouche Lipha, Buccothymol, Linibon Thépenier, Pipiol, Synthol.

Conditions d'utilisation

1. Indications thérapeutiques

L'hydrate de chloral est réservé chez l'enfant entre 2 mois et 5 ans en administration unique dans les seules situations pour lesquelles il n'existe pas d'alternative appropriée :

- sédation avant les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR),
- sédation avant l'imagerie médicale (IRM ou scanner), lorsque l'anesthésie générale n'est pas réalisable.

2. Posologie et voie d'administration

La posologie est de 50 à 75 mg/kg en une seule dose.S'il est nécessaire d'administrer une deuxième dose après 30 minutes, il ne faut jamais dépasser une dose totale de 75 mg/kg ou de 2 000 mg. Il convient de limiter au maximum la répétition des administrations.

La voie d'administration est orale ou rectale. En cas d'administration rectale :

- diluer le chloral à moitié (voire plus) avec de l'eau tiède ;
- injecter lentement en intra-rectal ;
- serrer longuement les fesses de l'enfant après le retrait de la canule (> 3 minutes) ;
- ne pas ré-injecter en cas d'évacuation du produit ;
- faire l'injection 15 minutes avant l'examen.

3. Contre-indications

L'hydrate de chloral est contre-indiqué dans les cas suivants :

- prise chronique ;
- fièvre ;
- risque d'apnée centrale ou périphérique :

- obstruction aiguë des voies aériennes supérieures,
- hypertension intracranienne,
- pathologie du tronc cérébral,

- insuffisance respiratoire (SaO2 < 94% et/ou PaO2 < à la fourchette physiologique pour l'âge de l'enfant),
- insuffisance rénale,
- insuffisance cardiaque, troubles connus du rythme cardiaque,
- insuffisance hépatique,
- hypersensibilité connue à l'hydrate de chloral.

4. Mises en garde et précautions d'emploi

L'administration d'hydrate de chloral nécessite une surveillance assurée par un personnel entraîné. Afin d'éviter une fausse route, l'enfant doit être à jeun depuis au moins 3 heures. Le rythme cardiaque et respiratoire, la saturation en oxygène, la coloration et l'évolution clinique de l'enfant doivent être surveillés en continu dès la prise du produit, et pendant toute la période d'endormissement jusqu'au réveil complet. L'enfant ne doit être rendu à ses parents ou transféré dans son service d'origine que lorsqu'il est réveillé. L'hospitalisation de l'enfant est parfois nécessaire, si le sommeil se prolonge.

L'administration d'hydrate de chloral doit être prudente en cas de pathologie neurologique sévère, notamment en cas d'épilepsie ou d'antécédents de souffrance cérébrale néonatale.

Ce médicament ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Il appartient au prescripteur d'informer les parents du statut du produit.

5. Associations médicamenteuses

L'hydrate de chloral diminue la demi-vie plasmatique des antivitamines K.

Les substances déprimant le système nerveux central peuvent potentialiser l'effet sédatif de l'hydrate de chloral, allant jusqu'à l'obtention d'un effet hynotique-narcotique.

Les amines sympathomimétiques augmentent le risque d'arythmie ventriculaire lié à son utilisation.

6. Effets indésirables

L'utilisation de l'hydrate de chloral en prise unique peut être à l'origine d'une gastrite irritative pouvant entraîner des vomissements, d'une désaturation en oxygène, d'une sédation excessive et exceptionnellement d'une pneumopathie d'inhalation, de convulsions, de spasmes laryngés ou de troubles du rythme.

7. Surdosage

En cas de surdosage, peuvent être observés des vomissements, des troubles du rythme ventriculaire, un coma avec possibilité de survenue de dépression respiratoire.

Le traitement du surdosage est symptomatique : aspiration gastrique en l'absence de contre-indication, réhydratation, protection des voies aériennes, assistance ventilatoire, traitement de l'hyperexcitabilité ventriculaire par b-bloquant injectable.

8. Propriétés pharmacodynamiques

L'effet de l'hydrate de chloral est sédatif à faibles doses et hypnotique à fortes doses. L'hydrate de chloral possède également des propriétés analgésiques (mais non anesthésiques).

Il diminue la contractilité myocardique, raccourcit la période réfractaire et augmente la sensibilité du myocarde aux catécholamines endogènes ou exogènes.

9. Propriétés pharmacocinétiques

L'hydrate de chloral par voie orale ou rectale est rapidement absorbé par le tube digestif et agit après un temps de latence de 15 à 20 minutes. Il est largement distribué dans le corps et est métabolisé en trichloroéthanol (actif comme hypnotique) et en acide trichloroacétique, dans les érythrocytes, le foie et d'autres tissus. Il est excrété en partie dans les urines sous forme de trichloroéthanol et de son glucuronide l'acide urochloralique, et en tant qu'acide trichloroacétique. Une fraction d'hydrate de chloral est excrété dans la bile. Le trichloroéthanol a une demi-vie plasmatique de l'ordre de 8 heures chez l'adulte. L'acide trichloroacétique a une demi-vie de plusieurs jours.

Chez l'enfant, les données pharmacocinétiques disponibles sont limitées mais témoignent d'une élimination ralentie par rapport à l'adulte.

10. Données de sécurité précliniques

L'hydrate de chloral présente un effet mutagène sur des cellules germinales tant in vivo qu'in vitro. Un effet aneugène (anomalie du nombre de chromosomes) et un effet clastogène (clivage des chromosomes) ont été observés à des taux voisins des doses thérapeutiques. Les études de cancérogenèse chez les rongeurs ont montré qu'il n'y avait aucune augmentation de l'incidence des tumeurs chez le rat, en revanche chez la souris, une élévation significative du nombre d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les mâles et d'adénomes hypophysaires chez les femelles a été observée.

11. Conditions de prescription et de délivrance

La prescription et l'utilisation de l'hydrate de chloral sont réservées aux établissements de santé.