

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 28 novembre 2014 à Poitiers
par Mme GARNIER Elodie épouse VIVIER
née le 6 décembre 1988

Intoxications aux antalgiques opioïdes :
Enquête aux Urgences du CHU de Poitiers

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences
Madame COTHET Isabelle, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame PAIN Stéphanie

Remerciements

Je remercie Madame le Professeur PERRAULT-POCHAT du service de pharmacologie clinique et vigilances pour nous avoir donné l'autorisation de consulter les dossiers médicaux de patients.

Je remercie Madame Stéphanie PAIN d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir accompagné afin de préparer et concrétiser ce projet.

Je remercie Monsieur FAUCONNEAU et Madame COTHET d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et je remercie Monsieur FAUCONNEAU pour être président de ce jury.

Je remercie particulièrement Isabelle COTHET pour avoir été mon maitre de stage en 4^{ème} et 6^{ème} année. Je la remercie également pour m'avoir accueilli dans sa pharmacie les samedis et vacances scolaire pour que j'acquière de l'expérience professionnelle.

Je remercie mes amis de fac, Emmanuel, Cyrielle, Armance et Solène avec qui j'ai passé de super moments.

Je remercie ma meilleure amie Marie avec qui je suis venue voir les résultats du concours de 1^{ère} année et qui a su me déstresser tout le long de la route.

Je remercie tout particulièrement mes parents, Valérie et Hugues, qui ont toujours été à mes cotés tout le long de mes études et qui mon toujours encouragés dans la voie que je voulais suivre, un grand merci à eux.

Egalement un grand merci à mon mari Yohann que j'ai rencontré dès le début de mes études en Pharmacie, qui m'a toujours soutenue et qui a eu la patience de m'attendre pendant ces sept années.

LE SERMENT DE GALIEN

En présence de mes maitres et de mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si je manque à mes engagements.

Résumé

La morphine est une molécule découverte depuis le début du XIXème siècle. Néanmoins, son utilisation remonte à la plus haute antiquité avec l'utilisation de l'opium.

A partir de la morphine, il a été synthétisé de nombreuses molécules qui sont utilisées dans le traitement de la douleur.

La morphine et ses dérivés présentent de nombreuses actions pharmacologiques induisant différents signes cliniques : antalgie, nausées, vomissements, myosis, dépression respiratoire, hypotension orthostatique, constipation, etc. La plupart de ces actions pharmacologiques sont en réalité des effets secondaires à l'utilisation de ces médicaments, effets qui peuvent être majorés et donc à risque lors d'intoxications aiguës.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive rétrospective sur des cas d'intoxications aux analgésiques opioïdes observées aux urgences du CHU de Poitiers d'avril 2011 à Février 2013. Nous avons constaté que les personnes concernées par ces intoxications sont pour le plupart des hommes âgés de 40 à 60 ans. Les intoxications accidentelles concernent majoritairement des personnes âgées et dans la moitié des cas la molécule en cause est le fentanyl. Nous avons également observé que dans plus de la moitié des cas un médicament à action neurologique est associé au traitement antalgique impliqué dans l'intoxication. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont des signes neurologiques comme la somnolence, asthénie, myosis. L'antidote, la naloxone, n'est utilisée que dans les cas les plus graves avec détresse respiratoire et atteinte neurologique (Glasgow faible). L'évolution des patients est plutôt favorable avec néanmoins deux décès observés sur trente cas.

Enfin, nous avons comparé nos résultats avec les résultats d'autres études françaises et étrangères. Puis nous avons vu quelles solutions peuvent être apportées afin de diminuer ces cas d'intoxications.

Mots clés : intoxications ; morphine ; antalgiques ; opiacés ; urgences

Sommaire

Introduction.....	3
I. Généralités.....	4
A. Histoire.....	4
B. Production de morphine.....	6
1. Production d'opium	7
2. Culture du pavot à œillette.....	7
3. Extraction des alcaloïdes de l'opium	8
C. Pharmacologie.....	10
1. Les récepteurs aux opioïdes	10
2. Les peptides opioïdes	12
3. Actions des analgésiques morphiniques	13
D. Les médicaments opiacés	18
1. La morphine.....	18
2. La codéine.....	21
3. L'oxycodone	24
4. Le fentanyl.....	26
5. Le tramadol.....	30
6. Autre	32
E. Conditions de délivrance.....	33
1. Spécialités de la liste 1	33
2. Spécialités considérées comme stupéfiants	33
F. Interactions	35
G. Toxicologie.....	36
1. Intoxication aiguë	36
2. Intoxication chronique	36
H. L'antidote	37

II. Etude de cas	39
A. Sexe et âge	39
B. Lieu d'habitation.....	42
C. Date de l'intoxication	43
D. Type d'intoxications.....	44
1. Les intoxications accidentelles	45
2. Les intoxications volontaires	46
E. Substances en cause	48
F. Traitements associés.....	49
G. Signes cliniques.....	49
H. Utilisation de la naloxone	50
I. Evolution de l'intoxication	51
III. Discussion	53
Conclusion	59
Bibliographie.....	61
Résumé	63

Introduction

La douleur est un véritable enjeu de santé publique et est responsable selon l'INSERM de deux tiers des consultations médicales. (1)

Depuis la plus haute antiquité, l'homme a cherché à faire diminuer cette douleur en utilisant les plantes comme le saule, le pavot à opium.

De nos jours, il existe de nombreuses molécules disponibles pour traiter les douleurs, des plus faibles aux plus intenses.

L'OMS classe les médicaments contre la douleur en 3 catégories (2) (3) :

- Les antalgiques de palier I utilisés pour le traitement des douleurs faibles à modérées. Ce sont des antalgiques non opioïdes : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, paracétamol, Acupan®.
- Les antalgiques de palier II utilisés pour le traitement des douleurs modérées à fortes. Ce sont des antalgiques opioïdes faibles : codéine + paracétamol, tramadol ± paracétamol.
- Les antalgiques de palier III utilisées pour les douleurs intenses. Ce sont des antalgiques opioïdes forts : morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, péthidine, nalbuphine, buprénorphine (Temgésic®).

Il existe donc un large choix de médicaments pour traiter la douleur mais ces médicaments présentent de nombreux effets secondaires et sont parfois responsables d'intoxications aiguës.

Dans cette thèse, nous allons particulièrement nous intéresser aux antalgiques opioïdes faibles et forts.

Dans un premier temps, nous passerons en revue une majorité de ces molécules, en décrivant leur pharmacologie, leur pharmacocinétique, leurs effets secondaires, leur toxicité. Puis dans un deuxième temps, nous étudierons des cas d'intoxications observés aux urgences du CHU de Poitiers.

Enfin nous discuterons sur les résultats observés. Et nous nous demanderons comment nous pouvons essayer de diminuer ces cas d'intoxications.

I. Généralités

A. Histoire

La morphine est extraite des capsules d'une plante appelée pavot blanc ou *Papaver somniferum album*.

L'utilisation de l'opium, le latex qui s'écoule des capsules du pavot après incision, remonterait à la plus haute Antiquité.

Dès 3000 avant J.-C., un papyrus Egyptien décrit une préparation d'opium utilisée pour calmer les enfants qui pleurent.

Au II^{ème} siècle, Galien utilise une préparation nommée « thériaque » comme antidouleur, principalement pour les céphalées. Cette préparation est composée de vin, de miel et d'opium.

Ensuite, Paracelse prescrit l'opium sous forme de teinture.

A partir du XVII^{ème} siècle, l'opium est administré sous une autre forme : le laudanum. Cette préparation est une teinture d'opium safrané. (4)

C'est en 1805 qu'un jeune pharmacien chimiste allemand, Friedrich-Wilhelm Sertüner extrait l'alcaloïde le plus puissant de l'opium : la morphine. Il lui donna ce nom en référence au dieu des songes grec, Morphée, car cette molécule possède de puissantes propriétés analgésiques et calmantes. (5)

La morphine n'aurait pas eu une telle utilisation si en 1850 un médecin lyonnais du nom de Charles Pravaz n'avait pas découvert la seringue.

La morphine fut ainsi le premier médicament puissant injecté. (5)

La morphine sera administrée à grande échelle pour la première fois pendant la guerre de Sécession aux Etats-Unis et pendant la guerre de 1870 en Europe. De nombreux soldats sont rentrés au pays avec une forte dépendance appelée à l'époque : « maladie du soldat ». (5)

Les premiers cas de morphinomanie sont décrits à partir de 1871. C'est à cette époque, en 1877, que le docteur Levinstein et le pharmacologue Lewin introduisent la notion de manie et le terme de toxicomanie. (5)

Ce n'est que dans les années 1910 que l'utilisation de la morphine deviendra réglementée, à l'initiative des Etats-Unis avec les premières conventions internationales sur les stupéfiants, et plus particulièrement la convention sur l'opium. C'est sur la base de ces conventions que sont établies les lois antidrogues mondiales de nos jours. (5)

C'est en 1925 que le chimiste anglais Robinson décrypta la structure moléculaire de la morphine. (5)

A partir de 1952, la synthèse de la morphine devient possible mais l'extraction de l'opium étant moins coûteuse, la synthèse sera peu utilisée. (5)

C'est à partir des années 1970 que l'utilisation de la morphine se développa grâce aux infirmières. Celles-ci étant au chevet des patients, elles étaient plus à leur écoute en ce qui concerne la douleur. (5)

En 1973, les récepteurs spécifiques aux opioïdes sont mis en évidence au niveau du système nerveux central. Puis en 1975, ce sont les endomorphines ou enképhalines qui sont découvertes.

Ensuite, dans les années 1980, la compréhension de la douleur devient plus précise et la prise en charge de celle-ci devient plus adaptée à chaque patient. (5)

De nos jours, la morphine est toujours l'analgésique le plus puissant utilisé.

B. Production de morphine

La synthèse chimique de la morphine a un coût beaucoup plus élevé que son extraction à partir de l'opium. De nos jours, cette dernière technique est donc encore utilisée.

La morphine est produite à partir de 3 variétés de Pavots.

La variété *Papaver somniferum* var. *album* est originaire de l'Europe méridionale et de l'Afrique du nord. C'est un pavot à pétales blancs. Il possède une capsule de taille importante, ce qui lui confère une surface importante pour le grattage et la récupération de l'opium. En effet pour cette variété de pavot, on récupère le latex qui s'écoule des capsules indéhiscentes après incision : l'opium. C'est à partir de cet opium que l'on extraira la morphine.

La variété *Papaver somniferum* var. *setigerum* est originaire de Turquie. Elle possède des pétales roses à rouges. A partir de cette variété, on récupère également de l'opium à partir duquel on extrait la morphine.

La variété *Papaver somniferum* var. *nigrum* est cultivée en Europe de l'ouest tout d'abord pour ses graines et son huile. Il possède des pétales rouges violacés. Ses capsules sont petites et déhiscentes. Pour extraire les alcaloïdes dont la morphine, on utilise la plante entière séchée.

1. Production d'opium

C'est la 1^{ère} matière première pour produire la morphine et la codéine.

L'OMS a légalisé la production d'opium dans certains pays, avec des taux de production encadrés. Ces pays sont l'Inde avec la variété *album* et la Turquie avec la variété *setigerum*. Néanmoins, la culture des pavots pour la récolte de l'opium est étendue à d'autres régions : le triangle d'or et le croissant d'or où la production est illicite. Cette production est plus importante que la production autorisée.

Pour produire de l'opium, il faut planter la graine dans un terrain sableux, au printemps. Au bout de quelques semaines, on obtient un pied avec 6 à 8 fleurs. Chaque fleur, après avoir été fécondée, donnera une capsule. (6)

Ces capsules vertes sont indéhiscentes. Elles contiennent des cellules laticifères qui contiennent beaucoup de latex. Les capsules sont griffées afin d'atteindre les laticifères sans traverser la paroi pour que le latex s'écoule à l'extérieur de celles-ci. (6)

Au bout de 48 heures, Le latex est devenu sec, marron, mou et collant. Il est récolté sous forme de pains de 5 Kg. (6)

Sur une surface d'un hectare, on peut récolter jusqu'à 30 Kg d'opium, et les rendements sont doublés si la culture est irriguée.

2. Culture du pavot à œillette

Le pavot à œillette ou variété *nigrum* est une variété adaptée à nos climats. Sa culture est répandue en France dans les régions Champagne, Orléanaise et Touraine. Cette production est réglementée par les ministères de la santé et de l'intérieur.

On récolte le pavot vert et on le fait sécher. On obtient alors de la paille de pavot vert dont on extrait les alcaloïdes dont la morphine.

En France, on cultive environ 5000 hectares de pavots pour produire 4 tonnes de morphine soit 20% de la production mondiale.

3. Extraction des alcaloïdes de l'opium (6)

Cette extraction se réalise par la technique de Grégory.

On fait macérer l'opium dans l'eau tiède. On obtient un marc qui contient la Noscapine et une solution de sels d'alcaloïdes.

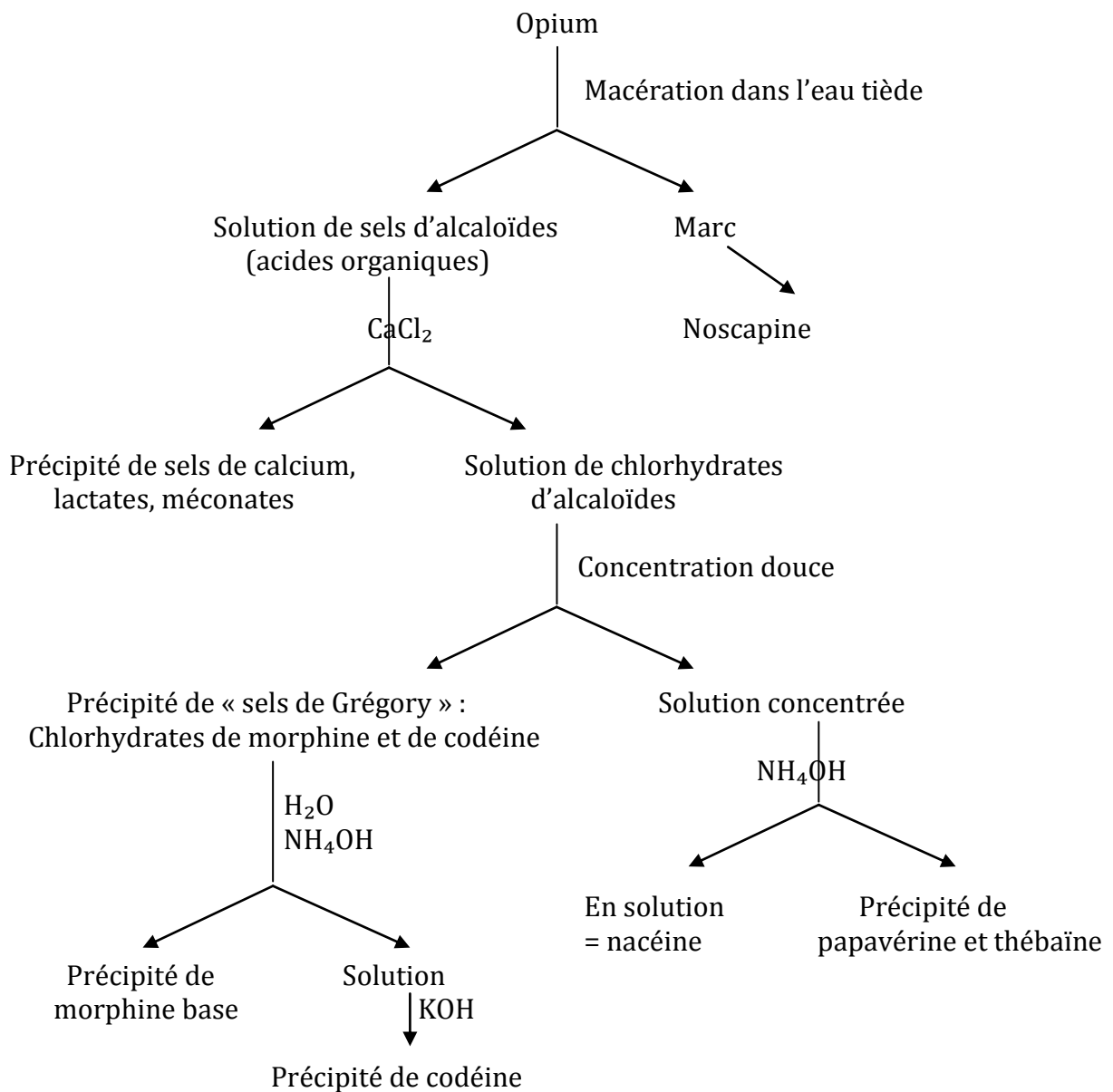
On ajoute à la solution de sels d'alcaloïdes du chlorure de calcium. On obtient un précipité de sels de calcium, de lactates et de méconates et une solution de chlorhydrates d'alcaloïdes.

La solution de chlorhydrates d'alcaloïdes subie une concentration douce.

D'une part, on obtient une solution concentrée à laquelle on ajoute de l'ammoniaque pour obtenir en solution la nacéine et un précipité de papavérine et thébaïne.

D'autre part, on obtient le précipité de « sels de Grégory » : chlorhydrates de morphine et de codéine. On y ajoute de l'ammoniaque et de l'eau pour obtenir une solution qui contient la codéine et un précipité de morphine base.

Extraction des alcaloïdes de l'opium : technique de Grégory



C. Pharmacologie

Suite à la synthèse de la morphine à partir de l'opium, de nombreux analogues ont été synthétisés au début du XXème siècle. Parmi les dérivés synthétiques et semi-synthétiques obtenus, certains possédaient des propriétés antagonistes à la morphine comme la naloxone. Cette découverte suggéra l'existence de récepteurs spécifiques aux opiacés.

Pour parler de récepteurs aux opiacés, il fallait également démontrer la présence de médiateurs endogènes. Ainsi en 1975, Hugues et Kosterlitz firent la découverte des enképhalines, les premiers peptides opioïdes. (5)

1. Les récepteurs aux opioïdes

Les récepteurs opioïdes sont au nombre de 4 : μ , δ , κ , et NOP.

Les récepteurs μ sont présents dans de nombreuses régions du système nerveux. Ils sont retrouvés en grande quantité au niveau du striatum (noyau caudé et putamen) et de la corne dorsale de la moelle épinière. Ils sont également présents au niveau des neurones du système nerveux entérique. (7)

Ils ont une grande sélectivité pour la morphine. En effet sur des souris invalidées en récepteurs μ , on constate une perte de la propriété analgésique de la morphine mais également de la dépendance physique. Ils sont également sélectifs des endomorphines 1 et 2.

Les récepteurs δ sont retrouvés au niveau du bulbe olfactif, du néocortex, du striatum, du noyau accumbens et des neurones du système nerveux entérique. Ils ont une faible affinité pour la morphine, et sont sélectifs des enképhalines et de la β -endorphine. (7)

Les récepteurs κ sont retrouvés au niveau de la couche II de la moelle épinière, du noyau accumbens, du claustrum et du noyau interpedonculaire. Leur affinité pour la morphine est moyenne et ils sont sélectifs de la dynorphine. (7)

Le récepteur NOP est retrouvé au niveau central et au niveau du tractus intestinal. (7)

Tous ces récepteurs sont des récepteurs couplés aux protéines Gi/Go. Leur activation au niveau de la membrane neuronale provoque une libération d'adénylate cyclase au sein de la cellule. Cette libération entraîne une diminution d'AMP cyclique, puis une inactivation de la protéine-kinase A. Il y a alors entrée de potassium dans la cellule, ce qui entraîne une hyperpolarisation, et donc une diminution du potentiel d'action.

Certains récepteurs (dont les récepteurs μ) inhibent l'activité de canaux calciques, ce qui diminue la libération de neurotransmetteurs comme la substance P et le glutamate. (7)

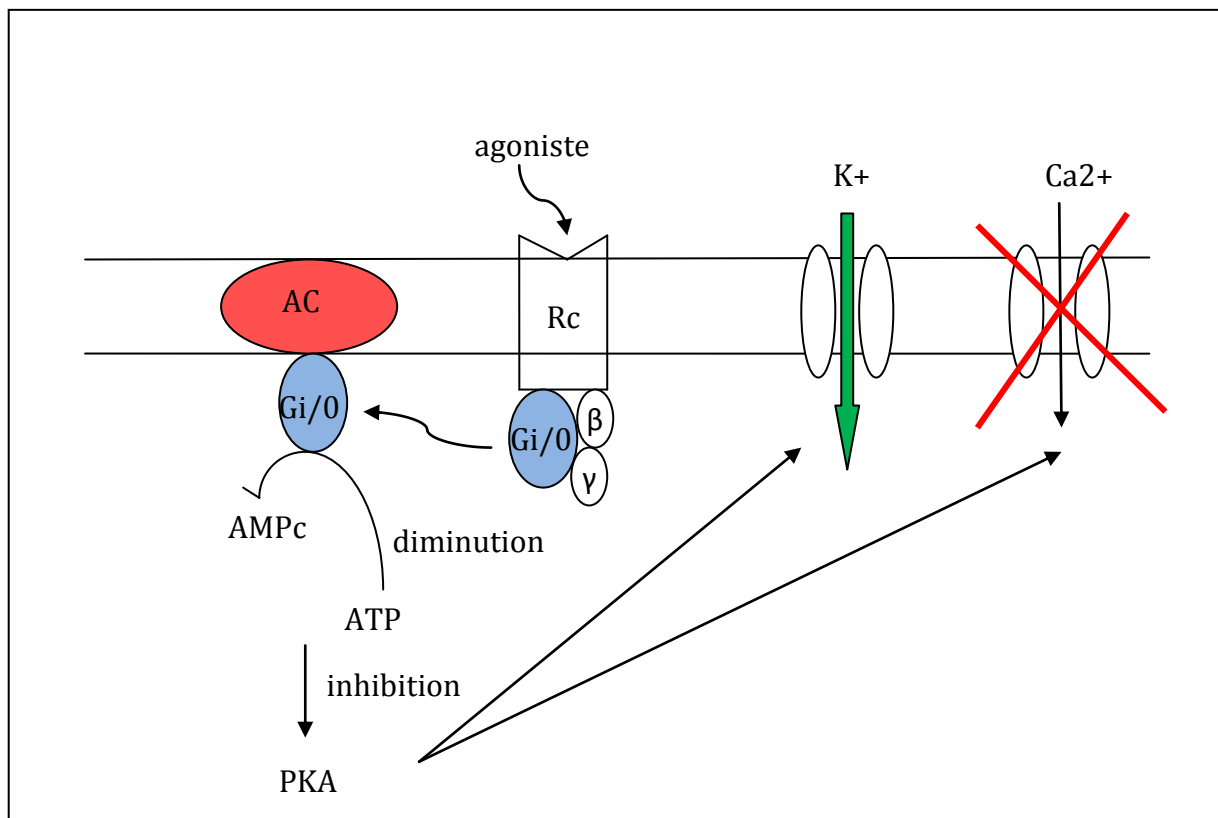


Figure 1 : Mécanisme d'action des récepteurs opioïdes

AC : Adénylate Cyclase

Rc : Récepteur

AMPc : Adénosine Mono Phosphate cyclique

ATP : Adénosine Tri Phosphate

PKA : Protéine K A

2. Les peptides opioïdes (8)

Les enképhalines sont au nombre de deux : la leucine-enképhaline et la méthionine-enképhaline. Elles ont été découvertes en 1975 par Hugues et Kosterlitz. Ces peptides ne diffèrent l'un de l'autre que par un seul acide aminé.

Leu-enképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Met-enképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Elles sont considérées comme sélectives des récepteurs opioïdes δ .

Elles sont principalement retrouvées au niveau du bulbe et de la moelle épinière. Elles agissent à ces deux niveaux dans la transmission du signal nociceptif.

Les endorphines sont des peptides plus longs, découverts en 1976 par Li et Guillemin. Cette découverte leur vaudra le prix Nobel en 1977.

La β -endorphine est obtenue par élongation de la met-enképhaline. Elle est retrouvée dans des parties limitées du système nerveux central comme l'hypothalamus pour le contrôle de l'hypophyse, et la substance grise péri-aqueducule.

Les néoendorphines et les dynorphines sont obtenues par élongation de la leu-enképhaline.

Les endomorphines 1 et 2 sont deux tétrapeptides. Ils ont été découverts plus récemment par Zadina en 1997. Ils possèdent une haute affinité et une sélectivité 4000 à 15 000 fois plus importante pour les récepteurs μ par rapport aux récepteurs δ et κ .

L'endomorphine 1 est retrouvée dans l'ensemble des régions du cerveau. L'endomorphine 2 est principalement retrouvée au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Elles assurent la régulation des fonctions centrales mais également des fonctions cardiovasculaires, respiratoires et gastro-intestinales.

La nociceptine a été découverte en France et en Suisse en 1995. Elle se lie aux récepteurs NOP. Elle pourrait être impliquée dans le contrôle des mécanismes cognitifs en inhibant la fonction des récepteurs NMDA du glutamate.

3. Actions des analgésiques morphiniques

Les analgésiques morphiniques ont une action pharmacologique similaire à la morphine elle-même. La différence entre la morphine et les autres molécules réside dans la puissance d'action.

L'action pharmacologique de la morphine s'exerce principalement au niveau du système nerveux central, du système cardiovasculaire et du système gastro-intestinal.

a. Système nerveux central

En agissant au niveau du système nerveux central, la morphine induit une analgésie mais produit également des effets secondaires tels que nausées et vomissements, dépression respiratoire et myosis.

Analgésie

L'action analgésique de la morphine est liée à sa liaison sur les récepteurs μ et κ du système nerveux central. Son action s'exerce à différents niveaux du SNC : sur les cellules de la corne postérieure de la moelle épinière, sur les cellules de la substance réticulée du mésencéphale, sur le thalamus et l'hypothalamus, et sur les aires associatives du cortex.
(9)

A dose faible, elle agit comme analgésique, sans provoquer d'altérations sensorielles. Elle peut alors provoquer une sensation ébrieuse, une sédation mais sans perte de conscience.

A plus forte dose, la conscience est altérée, le patient se trouve dans un état de « rêve éveillé » qui peut conduire au sommeil. (10)

La morphine à une double action vis-à-vis de la douleur : elle provoque une élévation du seuil de perception de la douleur ainsi qu'un apaisement et une indifférence du patient vis-à-vis de la douleur. (10) La morphine diminue les symptômes de réaction liés à la perception douloureuse (anxiété, peur, panique) et rend ainsi la perception de la douleur plus tolérable. On peut noter que les anxiolytiques purs n'ont pas d'action analgésique bien qu'ils agissent sur l'anxiété, cette double action est donc propre aux opiacés. (11)

La morphine agit plus efficacement sur certains types de douleurs : les douleurs viscérales, intenses, sourdes, chroniques, angoissantes. Son action est plus restreinte sur des douleurs aiguës même très intenses. Il faudrait alors utiliser des doses beaucoup plus importantes pour obtenir un résultat, ce qui n'est pas une bonne indication de la morphine. (10)(11)

Nausées et vomissements (11)

De nombreux individus sont sujets à des nausées lors de la première administration de morphine, alors que les vomissements ne surviennent que plus rarement.

Ces effets sont dus à une stimulation de la zone chimio-sensible située au niveau de l'area postrema dans le bulbe rachidien.

Il faut noter que ces effets sont neutralisés par les antagonistes dopaminergiques.

Dépression respiratoire

La dépression respiratoire est la principale cause de décès par intoxication aux opiacés.

La morphine diminue la sensibilité du centre respiratoire bulbaire à l'égard de la $p\text{CO}_2$. En effet, la diminution ou l'augmentation de la $p\text{CO}_2$ sont les stimuli qui permettent la régulation de la respiration automatique.

Cette dépression respiratoire est caractérisée par une diminution de la fréquence et de l'amplitude respiratoire, avec une perturbation du rythme. A dose toxique, cette dépression se traduit par un arrêt respiratoire. (11)

La morphine provoque également une dépression des centres de la toux, mais la morphine elle-même n'est jamais utilisée dans cette indication. Elle favorise donc par cette action puissante les encombrements bronchiques. (10)

Myosis

En se fixant sur les récepteurs μ et κ , la morphine induit un myosis qui peut parfois être très intense : « pupille en tête d'épingle » caractéristique des toxicomanes et des intoxications aux opiacés. (10)(11)

Autres actions sur le SNC

Les morphiniques à forte dose peuvent avoir une action convulsivante.

Cette action est en contradiction avec l'action de la morphine sur les neurones. En effet celle-ci provoque au niveau de ces cellules une action hyperpolarisante en augmentant leur perméabilité aux ions potassium.

La morphine induit des convulsions à forte dose en inhibant des inter-neurones inhibiteurs au niveau de l'hippocampe. (11)

b. Système cardiovasculaire

A dose thérapeutique, la morphine induit une dilatation des veines et des artérioles périphériques. Cette dilatation conduit à une hypotension orthostatique et à une diminution du travail du cœur. (10)(11)

Cette action trouve une application thérapeutique dans le traitement d'urgence de l'insuffisance ventriculaire gauche qui débouche sur un œdème aigu du poumon. Cette utilité dans le traitement de l'OAP est confortée par la diminution de la consommation d'oxygène que provoque la morphine. (11)

A cause de l'hypercapnie provoquée par la morphine, une augmentation de la pression artérielle intra-crânienne peut s'installer par vasodilatation. (10)

c. Système gastro-intestinal

La morphine augmente de manière générale le tonus de la musculature lisse au niveau de tous les segments du tractus gastro-intestinal, mais diminue les contractions propulsives. Ces deux actions conduisent à un ralentissement du passage du bol alimentaire et à une augmentation de la réabsorption d'eau. L'effet final est donc constipant. (11)

La morphine provoque un spasme du sphincter d'Oddi. Ce spasme induit une stase biliaire qui peut se traduire ensuite par une simple douleur épigastrique jusqu'à une colique biliaire. Cette action peut expliquer l'augmentation des taux de lipase et d'amylase parfois observée après administration de morphine. (11)

d. Actions diverses

Système urinaire :

La morphine provoque une augmentation du tonus des voies urinaires ce qui peut entraîner des « mictions impérieuses ». (10)

Utérus :

La morphine exerce sur l'utérus, à l'inverse des autres muscles viscéraux, une action relaxante. (10)

Histamino-libération :

La libération d'histamine par les mastocytes et la vasodilatation cutanée peuvent provoquer une rougeur du visage et du cou, et un prurit. (11)

Système immunitaire :

L'utilisation prolongée de morphine entraîne une modification du système immunitaire. Elle diminue en effet l'activité des lymphocytes de type killer. (11)

Axe hypothalamo-hypophysaire :

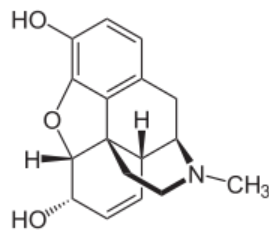
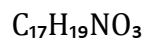
En début de traitement, on observe une diminution de libération de LHRH qui entraîne une diminution des taux plasmatiques de LH et FSH.

A contrario, on observe une augmentation des taux de prolactine et d'hormones de croissance. (11)

D. Les médicaments opiacés

1. La morphine

a. Structure chimique



La morphine présente 5 cycles et 5 centres asymétriques : 5R, 6S, 9R, 13R, 14R. Seul l'énantiomère naturel lévogyre est actif.

4 fonctions présentes sur la molécule de morphine sont responsables de son action :

- un OH phénolique en C₃
- un OH en C₆
- une double liaison en C₇-C₈
- un CH₃ sur l'azote de la pipéridine.

b. Présentations (12)

La morphine se présente sous différentes formes galéniques :

- comprimés à libération immédiate : Sevredol® 10, 20 mg
- gélules à libération immédiate : Actiskénan® 5, 10, 20, 30 mg
- solution buvable : Oramorph® 20 mg/ml
- ampoules buvables : Oramorph® 10mg/5ml, 30mg/5ml, 100mg/5ml
Morphine Cooper® 10, 20 mg
- comprimés à libération prolongée : Moscontin® LP 10, 30, 60, 100, 200 mg
- gélules à libération prolongée : Skénan® LP 10, 30, 60, 100, 200 mg
Képanol® LP 20, 50, 100 mg
- morphine injectable

Nous détaillerons dans ce mémoire que les spécialités Actiskénan® et Skénan® qui sont celles retrouvées ensuite dans les résultats de notre enquête.

c. Pharmacocinétique (13)

Pharmacocinétique de l'Actiskénan®

L'Actiskénan® est une forme à libération immédiate qui permet un soulagement de la douleur très rapide.

Par voie orale, l'effet de premier passage hépatique est de plus de 50%. Sa biodisponibilité par rapport à la voie sous-cutanée est de 50% et de 30% par rapport à la voie intraveineuse.

La liaison aux protéines plasmatiques de cette spécialité est de 30%.

Il est métabolisé au niveau du foie en deux dérivés.

Le 6-glucuronide est un dérivé glucuronoconjugué qui subit ensuite le cycle entéro-hépatique. Ce dérivé est 50 fois plus actif que la morphine.

La normorphine est un dérivé diméthylé qui est également actif.

Le dérivé glucuronoconjugué est éliminé par voie urinaire principalement. L'élimination fécale est faible.

Pharmacocinétique du Skénan®

Le Skénan® est une forme à libération prolongée qui permet une administration biquotidienne.

Les concentrations maximales sériques sont obtenues en 2 à 4 heures.

Les autres caractéristiques pharmacocinétiques sont identiques à l'Actiskénan®.

d. Indications

La morphine est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Elle est utilisée dans les grandes algies comme les cancers, dans la médication pré et post anesthésique, dans l'œdème aigu du poumon.

Les indications de l'Actiskénan® et du Skénan® sont les douleurs persistantes, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. (13)

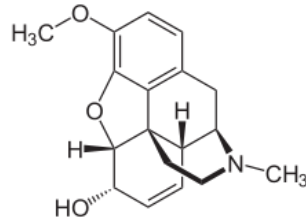
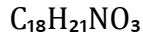
e. Surdosage (13)

Les symptômes observés sont en premier lieu la somnolence, qui constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une dépression respiratoire, myosis, hypotension, hypothermie et coma.

La conduite d'urgence à tenir en cas de surdosage est une stimulation-ventilation assistée et traitement par la naloxone si nécessaire.

2. La codéine

a. Structure chimique



Par rapport à la morphine, la codéine a subi une alkylation sur le OH phénolique en C₃. Cette modification provoque une diminution de l'activité analgésique. La codéine a une activité analgésique 5 à 10 fois plus faible que la morphine in vivo. Elle est utilisée en thérapeutique comme antitussif et en association au paracétamol comme analgésique.

b. Présentations (12)

La codéine est retrouvée dans des spécialités à visées antitussives et analgésiques.

Les spécialités antitussives sont :

- Néo-codion® sirop ou comprimés
- Euphon® sirop.

Pour son action analgésique, la codéine est retrouvée seule ou en association dans les spécialités.

La codéine seule n'est retrouvée que dans une seule spécialité : Codenfan® sirop. Elle est toutefois retrouvée dans de nombreuses spécialités en association avec des analgésiques non-opioides :

- association au paracétamol : Dafalgan-codéine®, Paracétamol-codéine®, Klipal-codéine®, Lindilane®, Claradol-codéine®, Codoliprane®.
- association à l'ibuprofène : Antarène-codéine®
- association à l'aspirine : Aspégic-codéine®.

Nous détaillerons dans ce mémoire que le Paracétamol-codéine® et la codéine sirop qui sont celles retrouvées ensuite dans les résultats de notre enquête.

c. Pharmacocinétique (13)

Pharmacocinétique de la codéine sirop

Le pic de concentration plasmatique est obtenu au bout de 1 heure.

La codéine est métabolisée au niveau du foie. Environ 10% de la codéine sont transformés en morphine par déméthylation.

La demi-vie plasmatique de la codéine est d'environ 3 heures chez l'adulte.

La codéine traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

Pharmacocinétique du Paracétamol-codéine®

L'absorption et la cinétique du paracétamol et de la codéine ne sont pas modifiées quand ils sont associés.

La codéine est absorbée rapidement, par voie orale, au niveau intestinal.

La concentration plasmatique maximale est obtenue au bout de 1 heure et la demi-vie plasmatique est de 3 heures environ.

La codéine est métabolisée au niveau de foie en dérivés glucuronoconjugués qui sont peu actifs sur les récepteurs opioïdes.

Ces dérivés sont éliminés par voie urinaire.

d. Indications (13)

La forme sirop est indiquée pour le traitement des toux sèches, non productives.

L'association au paracétamol est indiquée dans le traitement des douleurs modérées à intenses ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

e. Toxicité (13)

Sirop

Chez l'adulte, la dose maximale journalière est de 30 ml soit 30mg de codéine toutes les 6 heures, sans dépasser 4 prises par jour, soit 120 mg de codéine par jour.

Chez l'enfant de plus de 12 ans, la dose maximale journalière est de 15 ml soit 15 mg de codéine toutes les 6 heures, sans dépasser 4 prises par jour, soit 60 mg de codéine par jour.

Paracétamol-codéiné

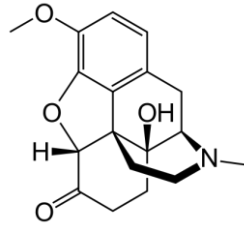
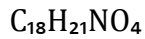
La dose maximale de codéine recommandée chez l'enfant est de 1 mg/kg par prise et de 6 mg/kg par jour.

La dose maximale de paracétamol est de :

- 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 37 kg
- 3 g par jour chez l'enfant de 38 à 50 kg
- 4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg.

3. L'oxycodone

a. Structure chimique



Par rapport à la morphine, l'oxycodone a subi une alkylation sur le OH phénolique en C₃, une oxydation du OH en C₆ en cétone et une fixation d'un OH supplémentaire en C₁₄.

Ces modifications apportent à l'oxycodone une activité 2 fois plus importante que la morphine.

Elle est synthétisée à partir de la thébaïne, un alcaloïde issu de l'opium.

b. Présentations (12)

L'oxycodone se présente sous différentes formes galéniques :

- comprimés à libération prolongée : Oxycontin® LP 5, 10, 20, 40, 80, 120 mg
- gélules à libération immédiate : Oxynorm® 5, 10, 20 mg
- comprimés orodispersibles : Oxynormoro® 5, 10, 20 mg
- solution buvable : Oxynorm® 10mg/ml
- solution injectable : Oxynorm® 10mg/ml, 50mg/ml

c. Pharmacocinétique (13)

La biodisponibilité orale de l'oxycodone est de 60 à 87%, l'effet de premier passage hépatique est faible, ce qui explique qu'elle est 2 fois plus active que la morphine.

La demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures et l'équilibre est atteint en environ 24 heures.

La libération d'oxycodone par les comprimés d'Oxycontin® LP se fait en deux phases. Il y a d'abord une phase initiale rapide puis une phase contrôlée qui procure au comprimé sa durée d'action de 12 heures.

Elle est métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 en dérivé actif, l'oxymorphone, et inactif, la noroxycodone. L'oxymorphone n'est pas retrouvée en quantité suffisante dans le sang pour procurer une action antalgique.

L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés par voie urinaire.

d. Indications (13)

L'oxycodone est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

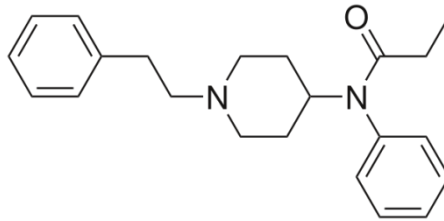
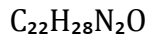
e. Surdosage (13)

Les symptômes observés en cas de surdosage sont une somnolence, un myosis serré, une hypothermie, une hypotension, une bradycardie qui peuvent évoluer vers un état de stupeur ou un coma dans les cas les plus graves.

La conduite d'urgence à tenir en cas de surdosage est une ventilation assistée avant réanimation dans un service spécialisé et utilisation de la naloxone si nécessaire.

4. Le fentanyl

a. Structure chimique



Par rapport à la morphine, il y a eu suppression de 3 cycles. Il a une action similaire à la morphine.

b. Présentation (12)

Le fentanyl se présente sous différentes formes galéniques :

- fentanyl oral transmuqueux : Actiq® 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg
- fentanyl sublingual ou gingival : Abstral® 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg
Effentora® 100, 200, 400, 600, 800 µg
- fentanyl par voie nasale : Instanyl® 50, 100, 200 µg
- fentanyl injectable 100, 500 µg
- fentanyl percutané : Durogésic® 12, 25, 50, 75, 100 µg/h

Nous détaillerons dans ce mémoire que les spécialités Durogésic® et Effentora® qui sont celles retrouvées ensuite dans les résultats de notre enquête.

c. Pharmacocinétique (13)

Pharmacocinétique du Durogésic®

Après l'application du patch sur la peau, l'absorption est continue pendant 72 heures. La vitesse de libération du fentanyl à travers les différentes couches de la peau reste relativement constante.

Après la première application, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement jusqu'à atteindre un plateau au bout de 12 à 24 heures. Ces concentrations restent stables pendant toute l'application du patch. Celles-ci dépendent de la taille du dispositif transdermique utilisé.

La concentration sérique d'équilibre est atteinte au bout de la deuxième application de 72 heures, et reste stable durant toutes les autres applications d'un patch de même taille.

Le fentanyl se lie aux protéines plasmatiques à 84%.

Le fentanyl est métabolisé au niveau hépatique en un métabolite inactif, le norfentanyl.

Le fentanyl est essentiellement éliminé par voie urinaire (75%) sous forme de métabolite et sous forme inchangée. La forme métabolisée est également retrouvée dans les selles.

Après arrêt du traitement par Durogésic®, les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement. La diminution des concentrations est plus lente qu'après une perfusion intraveineuse car le fentanyl est toujours absorbé par la peau après retrait du patch.

Pharmacocinétique de l'Effentora®

Le fentanyl est une substance très lipophile qui peut être absorbée très rapidement par la muqueuse buccale.

Effentora® utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbés par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution du comprimé ou la perméabilité membranaire.

Le temps de présence du comprimé dans la bouche ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce du fentanyl.

Une étude comparative a montré une bioéquivalence de la voie sublinguale et buccale. (13)

Grace à cette forme galénique, après administration, le fentanyl est rapidement absorbé. Sa biodisponibilité absolue est de 65%.

Le profil d'absorption résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale.

Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration.

Environ 50% de la dose administrée est absorbée par voie transmuqueuse et est directement disponible au niveau systémique. Les 50% restants sont ingérés et absorbés au niveau intestinal. 70% de la fraction ingérée subit le premier passage hépatique et les 30% restants sont directement disponibles au niveau systémique.

d. Indications (13)

Indications du Durogésic®

Chez l'adulte, le Durogésic® est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent pas être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

Chez l'enfant, il est indiqué dans le traitement au long court des douleurs chroniques sévères, chez les enfants à partir de 2 ans recevant déjà des analgésiques opioïdes.

Indications de l'Effentora®

L'Effentora® est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

e. Surdosage (13)

Surdosage en Durogésic®

Les symptômes observés sont une sédation profonde, une ataxie, un myosis, des convulsions et une dépression respiratoire.

Le traitement à mettre en place est de tout d'abord de retirer le patch et de stimuler le patient verbalement et physiquement. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, un traitement par l'antidote, la naloxone, peut être mis en place. En cas d'hypotension sévère persistante, il faut envisager une hypovolémie et traiter le patient par un apport liquidien parentéral approprié.

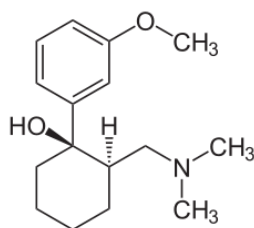
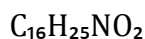
Surdosage en Effentora®

Les symptômes les plus graves qui peuvent être observés sont l'altération des facultés mentales, la perte de conscience, l'hypotension, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire qui peut entraîner la mort.

Les mesures à mettre en place en cas de surdosage sont de retirer le comprimé de bouche du patient si celui-ci est encore présent, de stimuler le patient verbalement et physiquement et si besoin d'utiliser la naloxone et la ventilation assistée.

5. Le tramadol

a. Structure chimique



Le tramadol appartient à la famille des arylpropylamines acycliques dans laquelle on retrouve également la méthadone.

Ces molécules présentent un azote tertiaire et un carbone quaternaire relié au phényle et à l'azote par 2 carbones.

b. Présentations (12)

Le tramadol se présente sous différentes formes galéniques :

- en gélules : Contramal®, Topalgic®, Zamudol® 50 mg
- en comprimés orodispersibles : Orozamudol® 50 mg
- en comprimés effervescents : Biodalgic®, Zumalgic® 50mg
Takadol®, Zumalgic® 100 mg
- en gélules à libération prolongée : Contramal®, Topalgic®, Zamudol®, Monocrixo® LP 100, 150, 200 mg
- en comprimés à libération prolongée : Monalgic®, Monotramal® LP 100, 150, 200 mg
- en solution buvable : Contramal®, Topalgic® buvable
- en solution injectable : Contramal®, Topalgic® injectable.

Il est également retrouvé dans des spécialités associé au paracétamol : Ixprim®, Zaldiar®.

c. Pharmacocinétique (13)

La pharmacocinétique est identique chez l'adulte et chez l'enfant.

Après administration orale unique, la biodisponibilité est de 70 à 90%. Celle-ci augmente et dépasse 90% après administration orale, répétée toutes les 6 heures. Un état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ.

Le pic sérique après administration orale est atteint en 2 heures environ.

Le tramadol se lie aux protéines plasmatiques à 20%.

90% du tramadol est métabolisé au niveau du foie. Un métabolite déméthylé est actif.

La demi-vie d'élimination du tramadol et de ce dérivé est de 5 à 7 heures.

Le tramadol et ses dérivés sont éliminés principalement par voie urinaire (95%), le reste est éliminé dans les fèces.

Le tramadol traverse la barrière placentaire mais diffuse très peu dans le lait maternel.

d. Indications (13)

Le tramadol est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses.

e. Toxicité (13)

La dose maximale de tramadol journalière est de 400 mg.

6. Autre

Lamaline®

Présentation (12)

La Lamaline® se présente sous 2 formes :

- des gélules composées de :
 - 300 mg de paracétamol
 - 10 mg de poudre d'opium titré à 10% en morphine base
 - 30 mg de caféine
- des suppositoires composés de :
 - 500 mg de paracétamol
 - 15 mg de poudre d'opium titré à 10% en morphine base
 - 50 mg de caféine.

Indications (12)

La Lamaline® est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

Toxicité (13)

La dose maximale journalière est de 10 gélules soit 100 mg d'opium ou de 6 suppositoires soit 90 mg d'opium.

Les symptômes observés en cas de surdosage en Lamaline® sont le plus souvent liés au paracétamol. On constate des nausées, vomissements, une anorexie, une pâleur, des douleurs abdominales dans les 24 heures après l'ingestion. Au delà de 10 g de paracétamol en une prise chez l'adulte et de 150mg/kg chez l'enfant, une cytolyse hépatique se met en place pouvant aboutir à une nécrose complète et irréversible qui peut conduire au coma puis à la mort.

La conduite à tenir en cas de surdosage est d'évacuer le produit rapidement par lavage gastrique et d'effectuer un dosage sanguin en paracétamol. Le traitement du surdosage se fait par l'administration par voie IV ou orale de N-acétylcystéine si possible dans les 10 heures après l'ingestion. Un traitement symptomatique est également mis en place.

E. Conditions de délivrance

1. Spécialités de la liste 1

Les spécialités contenant du tramadol, de la codéine et la Lamaline® sont considérés comme appartenant à la liste 1 des médicaments. Ils répondent donc à certaines règles de délivrance.

Ils ne peuvent être délivrés uniquement sur ordonnance. La délivrance doit avoir lieu dans les 3 mois qui suivent la date de prescription. La prescription peut être renouvelable pour une durée maximale de 1 an.

2. Spécialités considérées comme stupéfiants

Les spécialités contenant de la morphine, de l'oxycodone et du fentanyl sont considérés comme appartenant à la liste des stupéfiants. Ils répondent à des règles particulières de délivrance.

(Décret n°2007-157 du 5 février 2007, JO du 7 février 2007)

Ils doivent être prescrits sur des ordonnances sécurisées, où doivent être inscrits le nom, prénom, sexe et âge du patient. Le nom de la spécialité prescrite doit être inscrit en toute lettre, ainsi que le dosage, le nombre d'unités par prise et le nombre de prises. (art. R.5132-29 du CSP)

Sur une même ordonnance, peuvent être prescrits des médicaments relevant du régime des stupéfiants et d'autres médicaments ne relevant pas de ce régime. Le nombre de spécialités doit être inscrit dans le cadre en bas à droite de l'ordonnance.

La durée maximale de prescription est de 28 jours.

La période de fractionnement devra être notée par le prescripteur sur l'ordonnance. Si le prescripteur le souhaite, il peut exclure le fractionnement en ajoutant la mention « délivrance en une seule fois » sur l'ordonnance. (art.R.5132.30 du CSP)

La délivrance de l'ordonnance peut être effectuée en totalité si celle-ci est présentée au pharmacien dans un délai de 3 jours après sa date d'établissement. Si cela n'est pas le cas, la délivrance ne sera que partielle. Dans tous les cas, la délivrance se fait à l'unité de prise près. (art.R.5132-33 du CSP)

DCI	Spécialités	Liste	Durée maximale de prescription	Fractionnement
codéine		1	1 an	Non
paracétamol- codéiné		1	1 an	Non
tramadol		1	1 an	Non
paracétamol + opium + caféine	Lamaline®	1	1 an	Non
morphine	Actiskéan®	Stupéfiants	28 jours	Non
	Skénan®	Stupéfiants	28 jours	Non
oxycodone	Oxynorm®	Stupéfiants	28 jours	Non
	Oxycontin®LP	Stupéfiants	28 jours	Non
fentanyl	Durogésic®	Stupéfiants	28 jours	14 jours
	Effentora®	Stupéfiants	28 jours	7 jours

Figure 2 : Conditions de délivrance (13)

F. Interactions (13)

Les analgésiques opioïdes présentent de nombreuses interactions avec des substances médicamenteuses et non médicamenteuses.

En effet de nombreux médicaments peuvent additionner leur effet dépresseur du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance du patient.

Ces interactions ont lieu avec :

- les dérivés morphiniques agonistes-antagonistes et les antagonistes qui vont diminuer l'effet antalgique souhaité.
- les autres agonistes morphiniques qui au contraire vont majorer l'effet sédatif et les autres effets secondaires.
- les benzodiazépines qui vont augmenter le risque de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- les hypnotiques, les phénothiazines, les myorelaxants, les antihistaminiques sédatifs qui vont induire un effet dépresseur supplémentaire, une hypoventilation, une hypotension, une sédation profonde voir un coma.
- les IMAO qui vont augmenter l'effet analgésique des opioïdes.

Pour les mêmes effets, il ne faut pas oublier l'interaction avec l'alcool qui va majorer l'effet dépresseur du système nerveux central.

Il ne faut pas négliger non plus les interactions avec les inhibiteurs enzymatiques tels que le ritonavir, le kétoconazole ou le jus de pamplemousse qui vont inhiber le métabolisme des antalgiques opioïdes et donc augmenter leur concentration sérique. Ces interactions peuvent provoquer des surdosages et faire apparaître de nombreux effets indésirables.

G. Toxicologie

1. Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë survient quand le patient ingère en une seule prise une quantité toxique de médicament.

En ce qui concerne les analgésiques opioïdes, il est difficile d'évaluer cette dose toxique, car il n'y a pas de dose maximale établie. Elle est propre à chaque patient et est définie comme la dose à laquelle apparaissent les effets indésirables.

Les symptômes d'une intoxication aiguë sont les effets indésirables liés à l'action des analgésiques morphiniques. On peut voir apparaître :

- un myosis
- des vomissements, une constipation, des douleurs abdominales
- une bradycardie, une hypotension
- une dépression respiratoire associée à une anoxie et une cyanose
- un œdème aigu du poumon
- un coma

En cas d'intoxication massive, l'issue peut être fatale au patient.

2. Intoxication chronique

En cas d'utilisation prolongée d'antalgiques opioïdes, une tolérance et une dépendance peuvent se mettre en place.

La tolérance se traduit par le fait de devoir utiliser une dose plus importante pour obtenir le même effet thérapeutique, ici le soulagement de la douleur.

La dépendance est caractérisée par un état de manque au niveau physique et psychique. Au bout de 8 à 12 heures après la dernière prise apparaît un syndrome de sevrage qui se traduit par un état de besoin, une anxiété, une agitation, une insomnie, des douleurs musculaires et articulaires, des tremblements, une mydriase, une dyspnée, une fièvre,

une sudation, une augmentation des sécrétions, une hypertension, une tachycardie, une toux, des vomissements, une diarrhée, une hyperglycémie.

Chez le patient qui souffre d'une douleur forte, il n'apparaît pas de réelle dépendance physique et psychique. Une tolérance peut s'installer mais elle est difficile à évaluer du fait de la subjectivité de la douleur et de son évolution.

H. L'antidote (13)

La naloxone ou Narcan® est un antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste.

La naloxone n'agit que sur des sujets ayant reçu des morphinomimétiques. Elle antagonise les effets de ces derniers : dépression respiratoire, myosis, analgésie.

Elle est dépourvue de propriétés lorsqu'elle est administrée seule.

Elle se présente sous forme de solution injectable de 0,4 mg pour une ampoule de 1ml.

Elle est indiquée dans :

- le traitement des dépressions respiratoires secondaires à des morphinomimétiques en fin d'intervention chirurgicale
- **le diagnostic différentiel des comas toxiques**
- **le traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques**
- la confirmation de la non-dépendance aux opiacés chez le toxicomane sevré depuis suffisamment longtemps.

Dans le cas du diagnostic différentiel des comas toxiques, il est injecté au patient une ampoule de naloxone par voie IV à trois reprises à cinq minutes d'intervalle. Il peut être réalisé des injections supplémentaires jusqu'à une dose totale de 10 mg de naloxone. Si dans ce cas il n'y a pas d'amélioration clinique du patient, c'est qu'il ne s'agit pas d'une intoxication morphinique.

Dans le cas du traitement d'une intoxication aux morphiniques, les doses utilisées sont extrêmement variable d'un patient à l'autre selon la gravité de l'intoxication. La naloxone est injecté par voie IV et les doses sont répétées jusqu'à normalisation des constantes.

Si la voie IV n'est pas possible, les voies IM et SC peuvent être utilisées.

La naloxone doit être utilisée avec prudence chez les sujets présentant un état de dépendance aux opiacés. En effet son utilisation peut provoquer une levée brutale et complète des effets des morphiniques, ce qui peut conduire à un syndrome de sevrage. Il faut donc que la naloxone soit administrée à des doses progressives.

Chez les patients présentant des affections cardiovasculaires graves, la naloxone doit également être utilisée avec prudence car la réversion des effets des morphinomimétiques peut provoquer une hypertension artérielle et une tachycardie.

La surveillance du patient doit être attentive. En effet la durée d'action de la naloxone est courte (environ 30 min par voie IV), il faut donc que le patient soit surveillé pour éviter tout risque de remorphinisation. Celle-ci peut survenir si la durée d'action du morphinique est supérieure à celle de la naloxone. Si la remorphinisation survient, elle peut entraîner une dépression respiratoire brutale. Pour pallier à cette situation, la naloxone peut être administrée au patient sous forme de perfusion.

Il faut également prendre en compte les autres médicaments ou substances que le patient aurait pu ingérer et qui pourrait contribuer à la dépression du système nerveux central tels que les benzodiazépines, les neuroleptiques, les antihistaminiques, les hypnotiques, les antidépresseurs, l'alcool.

Il faut également noter que des barbituriques et les benzodiazépines sont également responsables de dépression respiratoire en cas de surdosage.

Des effets indésirables de la naloxone ont été signalés : frissons, hyperventilation, vomissements, agitation, anxiété. Ces effets indésirables sont dus à l'utilisation d'une trop forte dose de naloxone.

II. Etude de cas

Cette étude épidémiologique descriptive rétrospective des intoxications avec des analgésiques morphiniques repose sur des dossiers de patients hospitalisés aux urgences du CHU de Poitiers d'avril 2011 à février 2013.

Les résultats de cette étude ont été présentés au 9^{ème} congrès de physiologie, pharmacologie et de thérapeutique du 22 au 24 avril 2014 à Poitiers.

A. Sexe et âge

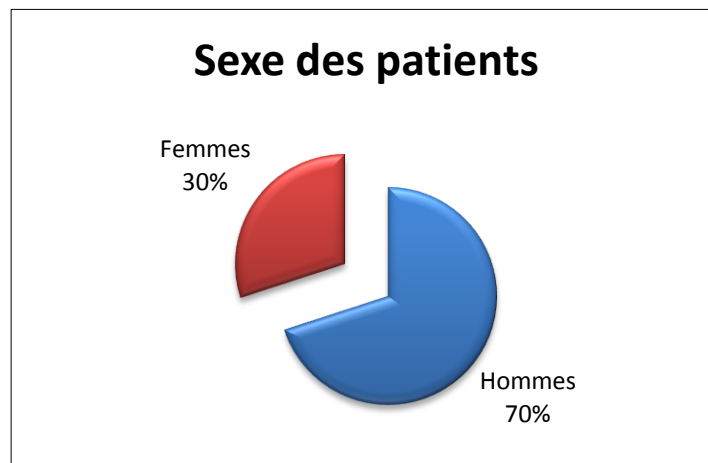


Figure 3 : Sexe des patients (n=30)

Le sex ratio F/H est de 0,4.

Nous pouvons constater qu'une majorité d'hommes sont concernés par ces intoxications (70%).

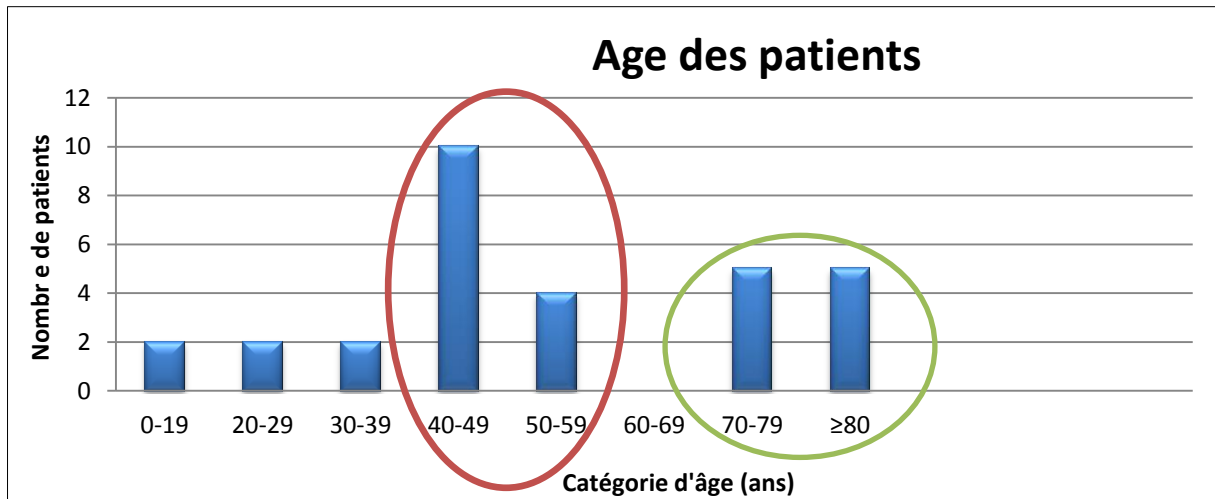


Figure 4 : Age des patients (n=30)

L'âge des patients est très variable. Néanmoins, nous pouvons observer deux groupes distincts.

Les patients de 40 à 60 ans sont majoritairement (71%) des patients qui ont fait une tentative de suicide.

Les patients de plus de 70 ans sont uniquement des personnes qui ont présenté une intoxication accidentelle.

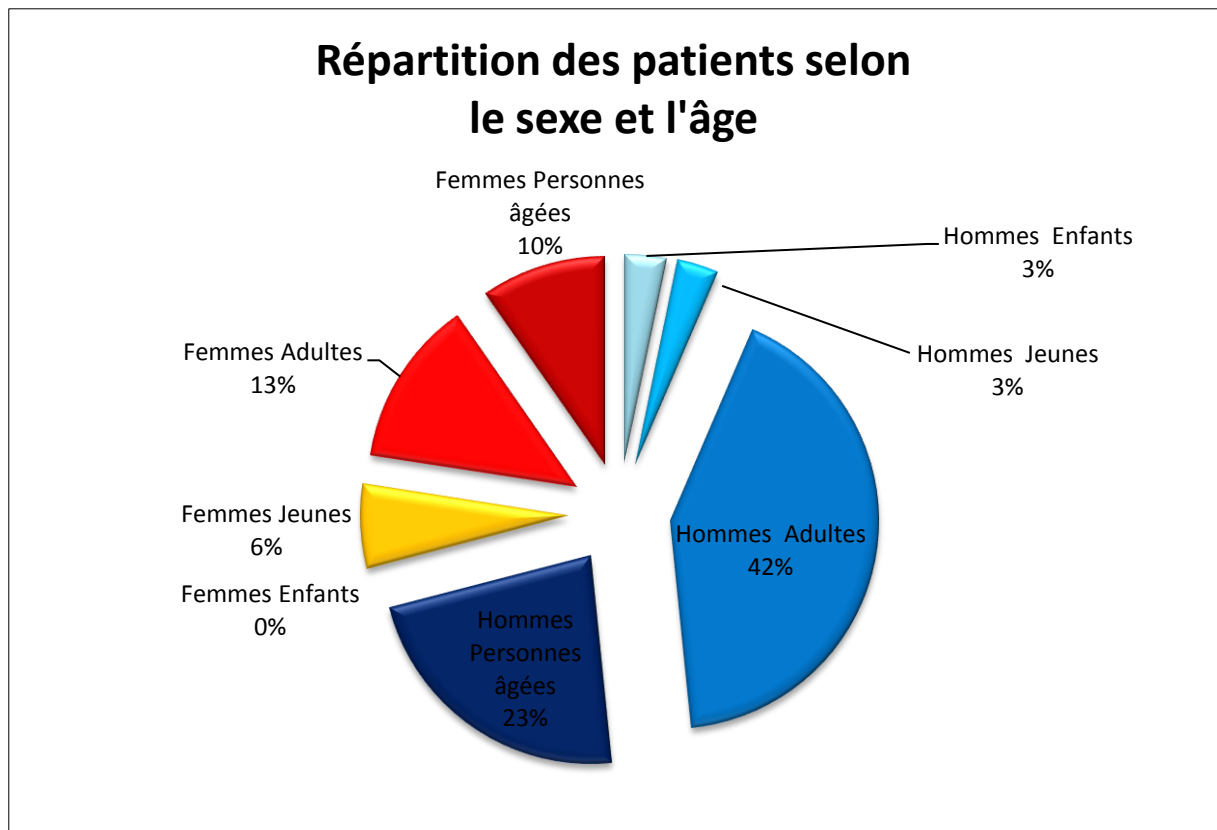


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge (n=30)

Grâce à ce graphique synthétique, nous pouvons établir deux groupes :

- Les hommes adultes qui sont majoritairement concernés par des tentatives de suicide (42%)
- Les hommes personnes âgées qui sont uniquement concernés par de intoxications accidentelles (23%).

B. Lieu d'habitation

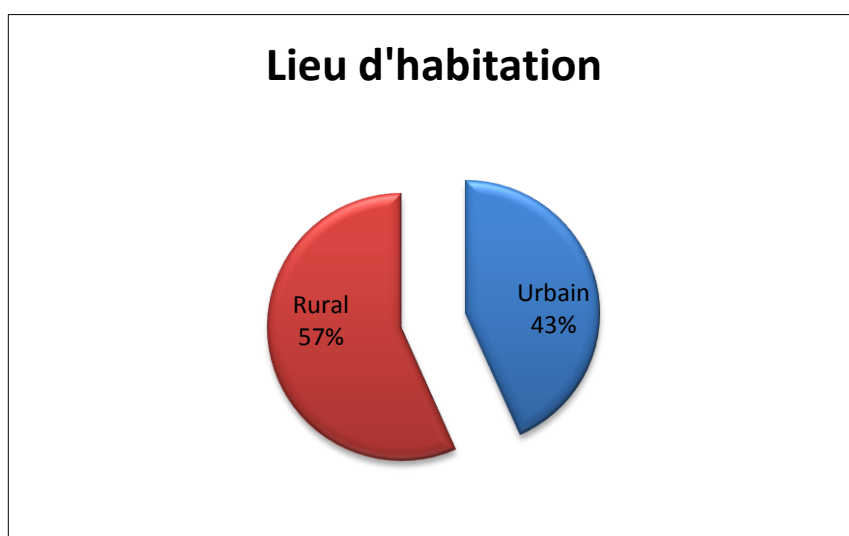


Figure 6 : Lieu d'habitation des patients (n=30)

Environ la moitié des patients habite en milieu rural (57%) et l'autre moitié en milieu urbain (43%).

C. Date de l'intoxication

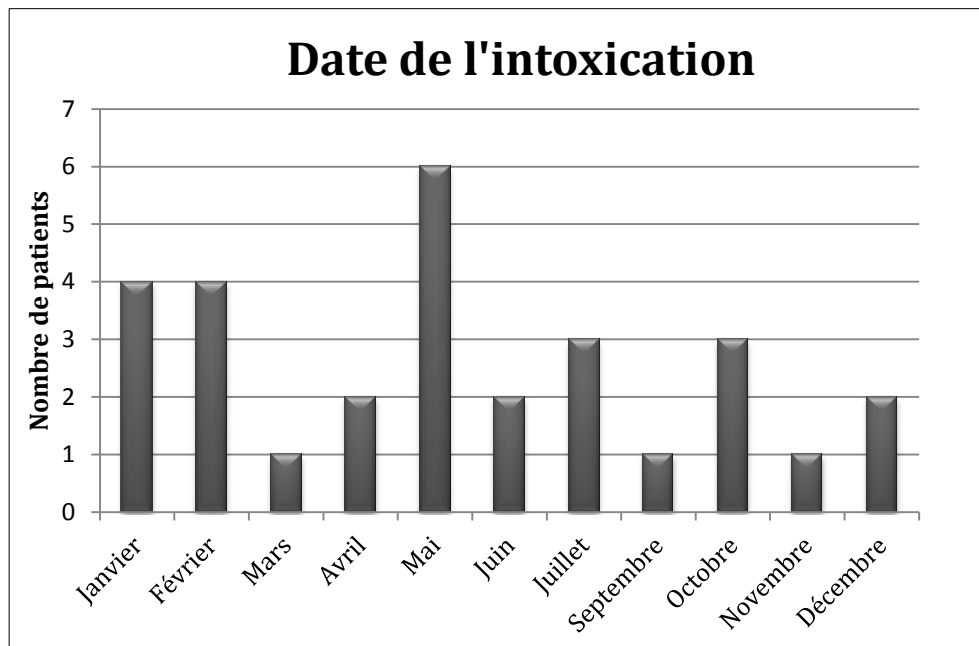


Figure 7 : Date de l'intoxication (n=30)

On observe des intoxications tout au long de l'année, mais 2 périodes se démarquent.

On peut observer une augmentation des intoxications les mois d'hiver (33%) et au mois de mai (20%).

On observe une diminution pendant l'été.

D. Type d'intoxications

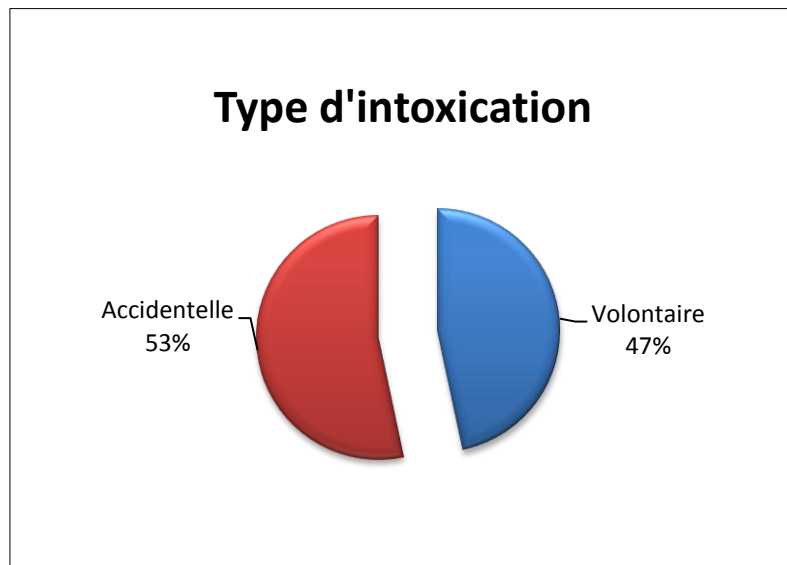


Figure 8 : Type d'intoxication (n=30)

Dans environ la moitié des cas, ces intoxications sont accidentelles (16 cas) mais dans l'autre moitié, ce sont des intoxications volontaires (14 cas).

Comme nous l'avons vu précédemment, les accidents surviennent majoritairement chez des patients hommes de plus de 70 ans et les intoxications volontaires chez des patients hommes de 40 à 60 ans.

1. Les intoxications accidentelles

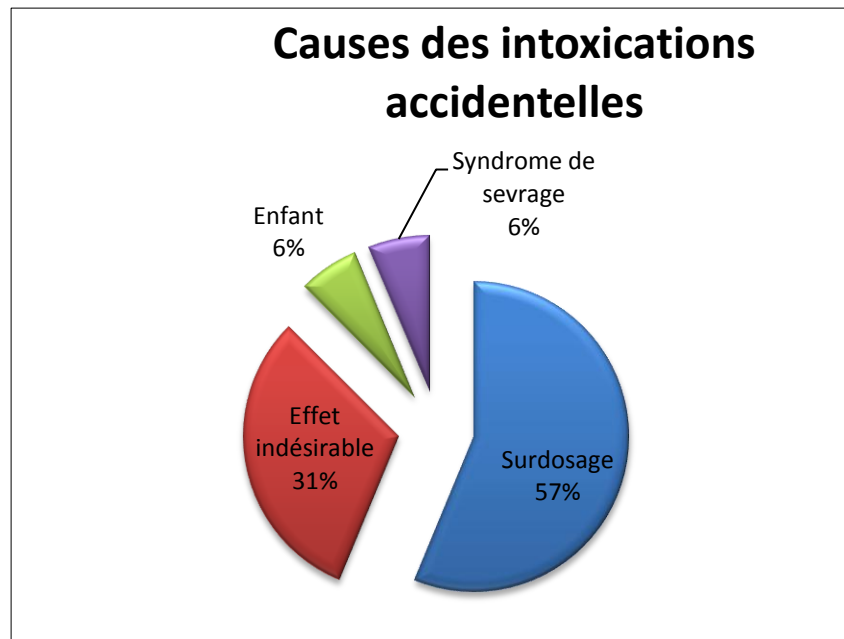


Figure 9 : Causes des intoxications accidentelles (n=16)

Les intoxications accidentelles sont dues principalement à des surdosages ou sont le résultat d'une mauvaise tolérance du traitement par le patient qui présente alors des effets indésirables du médicament.

Les surdosages représentent 57% des intoxications accidentelles, et environ 78% de ceux-ci ont eu lieu chez des personnes âgées.

Les cas d'effets indésirables sont constatés à part égale chez les adultes et les personnes âgées.

Dans 50% des cas, le médicament en cause dans les intoxications accidentelles est le fentanyl sous forme de patch. Dans 62% de ces cas, l'intoxication a lieu chez une personne âgée.

Nous pouvons également constater que dans 6% des cas, cette intoxication a lieu chez un enfant (ingestion des médicaments de la grand-mère).

2. Les intoxications volontaires

Nous rappelons ici que 47% des cas d'intoxications aux opiacés dans notre étude sont des intoxications volontaires.

Nous avons cherché à savoir si ces patients présentaient une addiction associée (alcool et tabac) et si cette intoxication était une récurrence ou non.

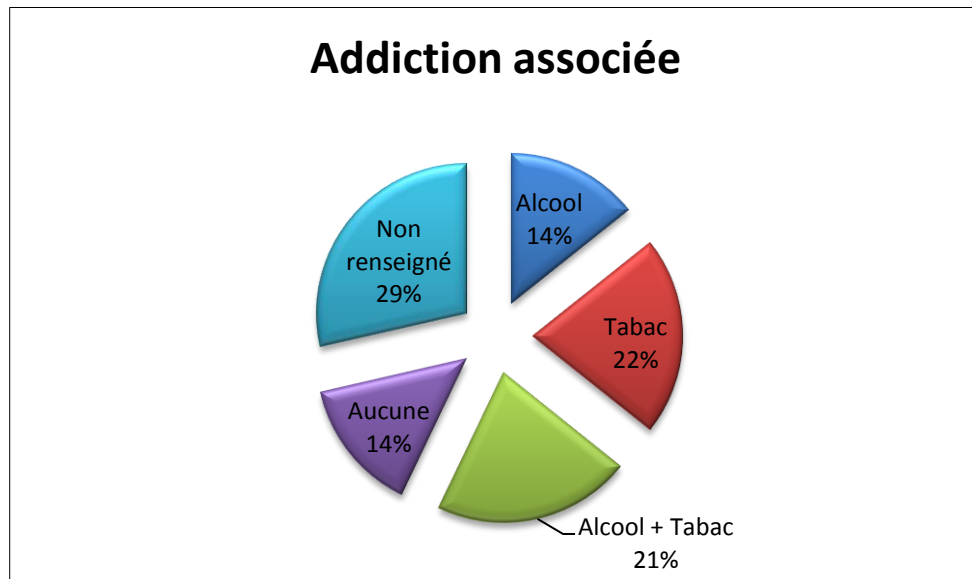


Figure 10 : Addictions associées aux intoxications volontaires (n=14)

Dans 57% des cas, les patients qui ont fait une intoxication volontaire avec des analgésiques opioïdes présentent une addiction au tabac et/ou à l'alcool.

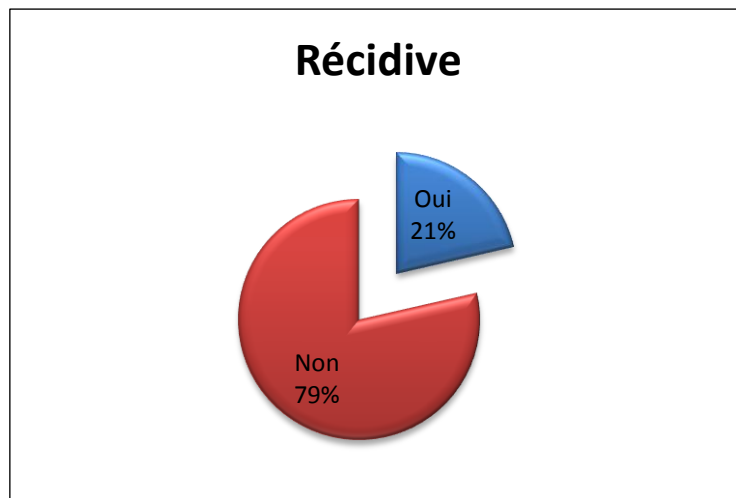
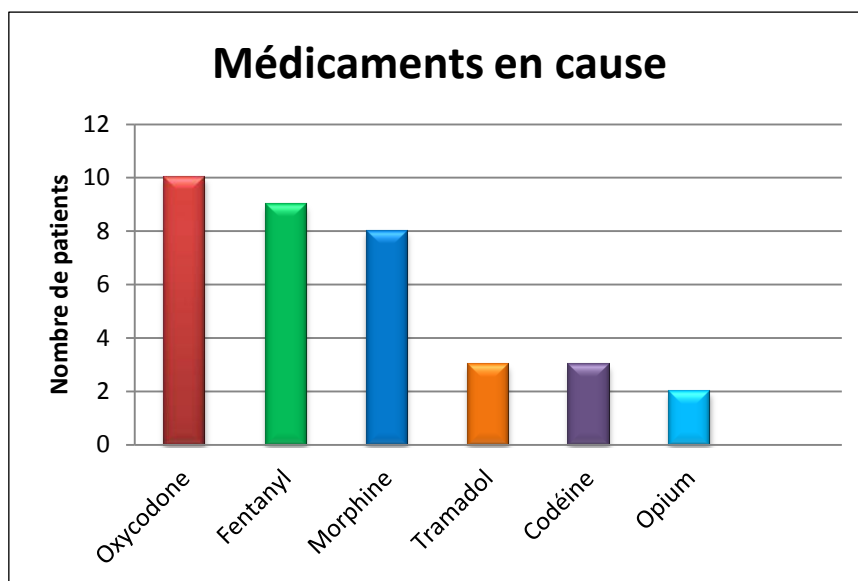


Figure 11 : Récidive d'intoxication volontaire (n=14)

Seulement 21% de ces tentatives de suicide sont des récidives pour les patients.

E. Substances en cause



Spécialités	DCI	Nombre de cas
Oxynorm	oxycodone	8
Fentanyl	fentanyl citrate	6
Oxycontin	oxycodone	6
Skénan	morphine sulfate	5
Actiskénan	morphine sulfate	4
Codéine	codéine	3
Effentora	fentanyl citrate	2
Tramadol	tramadol chlorhydrate	3
Lamaline	opium	2

Figure 12 : Médicaments en cause dans les intoxications (n=30)

Dans la majorité des cas, le ou les médicaments en cause sont l'oxycodone (47%), le fentanyl (27%) et la morphine orale (37%).

Ces molécules sont des antalgiques de palier III qui sont parmi les plus puissants, mais également les plus toxiques.

F. Traitements associés

57% des patients intoxiqués ont un traitement neurologique associé comme par exemple des anxiolytiques, des hypnotiques, des antidépresseurs. De nombreuses interactions ont lieu avec ce type de médicament, avec une majoration de l'effet sédatif et une augmentation du risque de dépression respiratoire. Ces associations expliquent probablement une majorité des intoxications accidentelles surtout chez les personnes âgées.

G. Signes cliniques

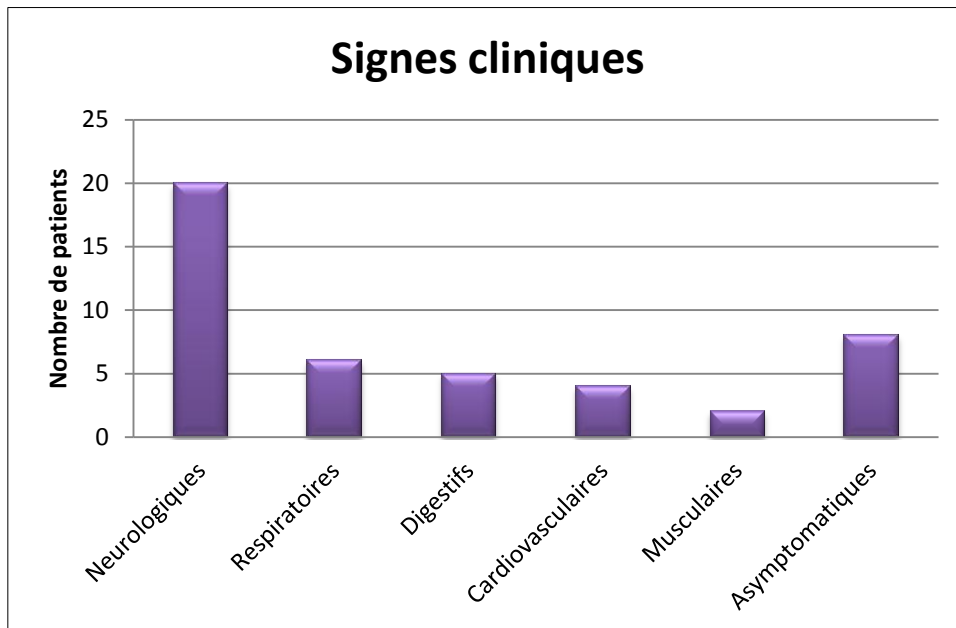


Figure 13 : Signes cliniques observés (n=30)

Les signes cliniques observés sont principalement neurologiques (67%) avec myosis, somnolence, asthénie, perte de conscience, malaise, coma.

Les patients asymptomatiques (27%) sont des patients dont l'intoxication est seulement suspectée.

H. Utilisation de la naloxone

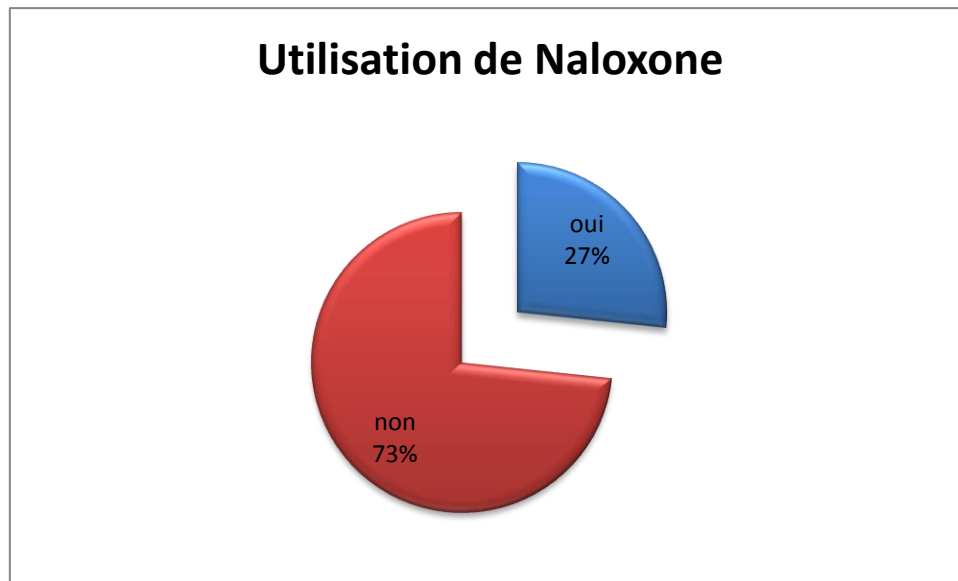


Figure 14 : Utilisation de la naloxone (n=30)

On peut constater que l'utilisation de la naloxone n'est pas systématique (27% des cas) et qu'elle est faite au cas par cas selon la gravité des symptômes observés chez le patient.

La Naloxone est utilisée quand le patient présente une fréquence respiratoire faible voire des pauses respiratoires, une somnolence importante voire un coma, un myosis serré et un score de Glasgow faible.

I. Evolution de l'intoxication

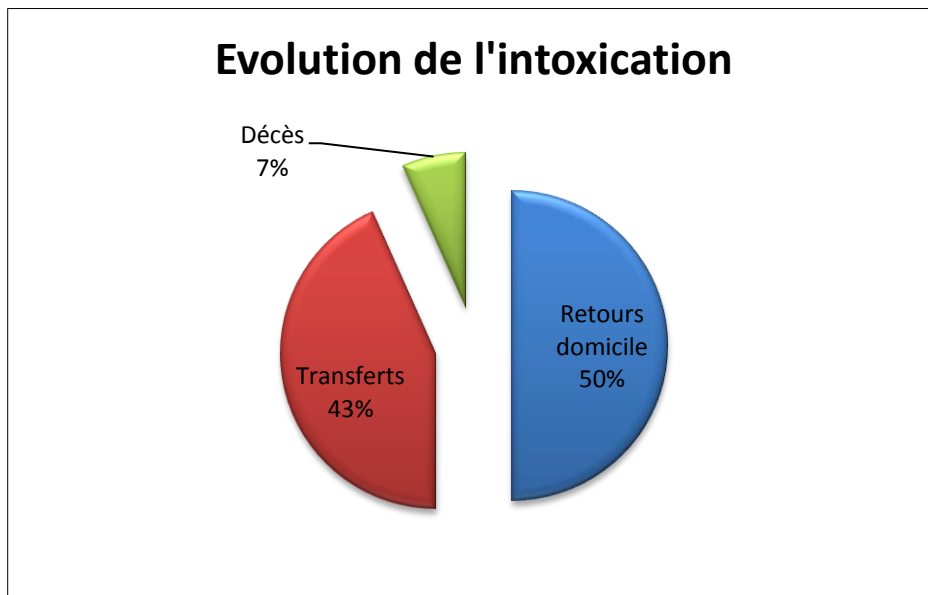


Figure 15 : Evolution de l'intoxication (n=30)

Deux des patients étudiés sont décédés suite à un arrêt respiratoire ou à une hémorragie cérébrale secondaire suite à la prise de morphine orale pour le premier et d'oxycodone pour le second.

La moitié des patients est retournée directement à son domicile suite à une amélioration des symptômes.

Les autres patients ont été transférés dans différents services.

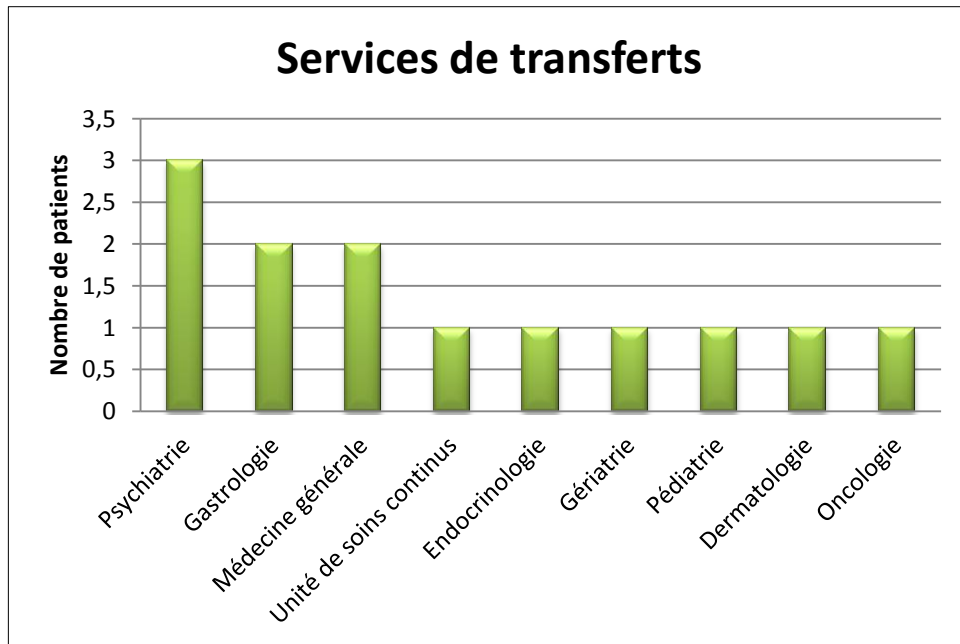


Figure 16 : Services de transfert des patients (n = 13)

Le service où ont été transférés les patients dépend de la cause de la douleur qui devait être traitée au départ. Donc nous pouvons citer pour notre étude les services de gastrologie, médecine générale, endocrinologie, etc.

Les patients transférés en psychiatrie (3 cas) sont des patients qui ont fait une tentative de suicide.

III. Discussion

Dans notre étude, nous avons constaté qu'une majorité d'hommes est concernée par ces intoxications (70%). C'est également la tendance qui ressort de l'étude menée à Strasbourg sur des intoxications mortelles aux opiacés entre 2000 et 2009 (79%). (14)

Néanmoins, cette étude ne prend en compte que les intoxications mortelles qui ne représentent dans notre cas que 2 cas sur les 30 étudiés. De plus, cette étude englobe tous les opiacés, les licites comme les illicites, ce qui diffère de notre étude où nous n'analysons que les cas d'intoxications aux analgésiques opioïdes licites.

Nous avons constaté que les intoxications volontaires concernent principalement la tranche d'âge 40-60 ans. C'est également ce qui ressort des statistiques du ministère de la santé de 2011, qui constate que « les classes d'âge actives sont les plus touchés » par les tentatives de suicide. (15)

En ce qui concerne le lieu d'habitation des personnes, nous n'avons pas constaté de différence significative entre les personnes vivant en milieu rural et celles vivant en milieu urbain.

Nous avons observé une augmentation des intoxications les mois d'hiver, et dans 7 cas sur 8, il s'agit d'une intoxication volontaire. Nous pouvons émettre l'hypothèse que pendant l'hiver, le moral des personnes est moins bon que pendant les mois d'été.

Les intoxications volontaires représentent 47% des intoxications aux analgésiques opioïdes et dans 35% seulement, il s'agit d'une femme. Ce nombre est en contradiction avec les statistiques du ministère de la santé de 2011, qui montre que « 65% des tentatives de suicides conduisant à une hospitalisation concernent les femmes avec une prédominance des intoxications médicamenteuses ». (15)

Nous avons constaté que les molécules les plus incriminées dans les intoxications de notre étude ont été l'oxycodone, le fentanyl et la morphine orale. Une étude menée aux Etats-Unis, dans le Connecticut, entre 1997 et 2007, montre des résultats similaires. En effet dans cette étude, la méthadone, l'oxycodone et le fentanyl sont les molécules les plus retrouvées dans les décès liés à des opioïdes. (16)

Le fentanyl a également fait l'objet d'une étude à Philadelphie aux Etats-Unis qui a montrée une très forte augmentation des décès liés à cette molécule entre 2006 et 2004 (252 en 2006, 22 en 2005 et 19 en 2004). (17) Ceci nous montre l'importante attention qui doit être portée sur cette molécule qui est fréquemment prescrite chez des personnes âgées. En effet dans notre étude 62% des cas d'intoxications par le fentanyl ont eu lieu chez des personnes âgées.

Le tramadol n'a été responsable que de 2 cas d'intoxications dans notre étude. Néanmoins, une étude de 2008 menée en Iran a montrée que cette molécule l'une des plus fréquentes causes d'intoxications médicamenteuses ces dernières années. (18)

Dans l'étude menée à Strasbourg entre 2000 et 2009 sur les intoxications mortelles aux opiacées, dans 80,9% des cas, un autre médicament psychotrope a été retrouvé dans le sang de la victime. (14) Dans notre étude, seulement 57% des patients ont un traitement psychotrope associé au morphinique. Cette différence peut être due au fait que l'étude de Strasbourg n'étudie que les cas mortels, et que notre étude n'étudie que les produits licites.

Dans cette même étude dans 2/3 des cas, la substance associée retrouvée est une benzodiazépine. Dans notre étude, les benzodiazépines représentent 70% des substances associées.

Ces chiffres sont en corrélation avec la tendance actuelle d'une forte consommation de la population française en médicaments psycho-actifs, et en particulier les benzodiazépines.

Les signes cliniques observés sont majoritairement neurologiques. Ils vont de la simple somnolence au coma avec un score de Glasgow de 3. Les signes digestifs sont peu fréquents.

Ces chiffres ne sont pas caractéristiques de ce qui peut être observé au comptoir en officine. En effet, en officine, les effets secondaires les plus fréquemment signalés par les patients sont les nausées en début de traitement, la somnolence qui peut être plus ou moins violente et surtout la constipation qui est très fréquente.

Les signes cliniques observés aux urgences sont des cas souvent graves mais ne représentent pas la majorité des effets secondaires rencontrés par les patients au quotidien.

Les signes respiratoires sont peu fréquents. En effet, seulement 6 patients sur les 30 observés ont présenté de tels signes. Sur ces 6 patients, 5 ont reçu un traitement par naloxone, et 2 sont décédés. Ces chiffres nous montrent que lorsque des signes respiratoires apparaissent, la situation est souvent grave et nécessite une prise en charge médicale urgente.

Dans notre étude, nous avons constaté que 2 cas d'intoxications auraient pu être facilement évités.

Le premier est le cas d'une enfant de 6 ans qui a ingéré les comprimés d'Oxynorm de sa grand-mère. En effet, de tels cas sont facilement évitables. Il est estimé à 60 000 le nombre d'intoxications médicamenteuses chez l'enfant. Les médicaments quels qu'ils soient, ne doivent pas rester à la portée des enfants.

Le second cas est celui d'une personne âgée vivant en EHPAD. Cette personne est traitée pour ses douleurs par des patchs de Fentanyl. Suite à la pose d'un patch, elle a subi de graves effets secondaires (inconscience, score de Glasgow à 3, fréquence respiratoire faible) qui ont conduit à son hospitalisation et à l'injection de Naloxone. Après examen plus approfondi du patient, l'équipe médicale s'est rendu compte que le patient avait deux patchs sur la peau. Au moment de la pose du nouveau patch, l'ancien n'avait pas été enlevé et continuait à diffuser du fentanyl. Ce cas aurait pu être facilement évité sachant que le patient vivait en EHPAD. On retrouve dans la littérature d'autres cas similaires de mésusages des patchs de fentanyl. (19)

Dans l'un des cas où l'intoxication a conduit au décès du patient, la molécule en cause a été l'oxycodone. Cette molécule a été l'objet d'une étude menée en Ecosse en 2009 qui a montrée une augmentation de la prescription de cette molécule ces dernières années. Elle préconisait donc une recherche systématique de la présence de cette molécule ou de son métabolite dans le sang en cas d'intoxication. (20) En France, en officine, nous constatons également que l'oxycodone fait partie des molécules les plus prescrites parmi les antalgiques opiacés de palier III. Il faut donc porter une attention particulière à cette molécule qui a été responsable de 10 intoxications dans notre étude.

Toutes ces observations ne doivent-elles pas nous amener à réfléchir comment nous pourrions prévenir et éviter ces intoxications ?

Un article de Ruth Landau paru dans « Le praticien en anesthésie réanimation » (21) montre l'importance du génome dans l'action des opiacés.

Dans cet article sont exposés les variabilités génétiques qui peuvent modifier l'efficacité et la toxicité des opiacés. 3 polymorphismes génétiques sont exposés :

- Le polymorphisme du cytochrome P450 (CYP). Le polymorphisme au niveau de la sous-classe CYP2D6 influe sur l'efficacité de la codéine et du tramadol. Cette sous-classe présente de nombreux allèles et son activité enzymatique peut varier de 1 à 200%. Le CYP2D6 catalyse la O-déméthylation qui est responsable de la transformation de la codéine en morphine et du tramadol en son métabolite actif. Le CYP2D6 est absent dans 7 à 10% des individus caucasiens. Ceci signifie que ces individus ne vont pas métaboliser rapidement la codéine ou le tramadol et donc ces molécules vont être inefficaces dans le traitement de la douleur. De plus, les effets secondaires vont persister. Dans ce cas, le rapport efficacité/toxicité va être défavorable.
- Le polymorphisme de la cathéchol-O-méthyltransférase (COMT). Les personnes qui ont l'activité COMT la plus faible présentent un contenu neuronal en enképhalines faible, ce qui conduit à une diminution de l'analgésie endogène et une augmentation du seuil de perception de la douleur. Néanmoins, ces personnes ont besoin de moins de morphine pour traiter leurs douleurs chroniques. Cet effet apparemment contradictoire est probablement dû au fait que la diminution de l'activité de la COMT est compensée par une augmentation de la densité des récepteurs μ aux opiacés.

- Le polymorphisme du récepteur μ aux opiacés. En ce qui concerne ce polymorphisme, plusieurs études sont en contradiction. Certaines montrent une augmentation de l'affinité du récepteur pour le ligand alors que d'autres montrent une diminution de cette affinité. Il faudra donc encore de nombreuses études pour monter l'influence du polymorphisme du récepteur μ aux opiacés sur l'action de ceux-ci.

Cet article nous interpelle donc sur l'influence du génome à la réponse aux médicaments en général et en particulier sur la réponse aux opiacés. Cet article permet d'expliquer les différences de réactions aux opiacés que l'on peut observer dans la population. Il permet également de nous dire qu'il est actuellement impossible de déterminer quelle réaction peut avoir le patient vis-à-vis de la prise d'opiacés sans établir au préalable sa carte génétique.

Dans un futur plus ou moins proche, il serait possible d'établir le génotype de chaque individu afin de déterminer la réponse aux médicaments. Néanmoins, ceci suppose des tests rapides et peu coûteux mais également que les profils pharmacogénétiques de tous les médicaments soient établis.

La solution que nous propose Ruth Landau n'est donc pas applicable dès aujourd'hui. Néanmoins nous pouvons essayer de trouver des solutions pour diminuer ces risques.

Le pharmacien à l'officine a un rôle primordial dans la prévention des risques liés à l'utilisation des analgésiques opiacés.

Au moment de la délivrance, le pharmacien devrait demander au patient s'il utilise ces médicaments pour la première fois ou pas. Si c'est le cas, il ne faudrait délivrer qu'une partie du traitement afin que le patient « essaye » le traitement. En effet il arrive souvent que le traitement ne convienne pas au patient à cause d'effets secondaires trop importants ou trop nombreux qui empêchent la poursuite du traitement. Si le traitement a été délivré en totalité, le patient se retrouve avec un surplus de médicaments dont il ne fera aucun usage ou qu'il utilisera plus tard à mauvais escient s'il ne les a pas rapportés à la pharmacie. Rappelons qu'ici nous parlons d'analgésiques opiacés et donc potentiellement de médicaments classés comme stupéfiants.

Au comptoir, le pharmacien devrait également informer le patient sur les effets indésirables qu'il est susceptible de rencontrer. Par exemple, les nausées sont un des effets indésirables les plus rencontrés et peuvent être supprimés grâce à des agonistes dopaminergiques, il faut donc conseiller au patient de consulter son médecin si cet effet indésirable persiste.

Les vertiges et la somnolence sont également fréquemment observés. Si cet effet persiste, il faut que le patient consulte son médecin pour qu'il adapte le dosage et/ou la posologie du traitement.

Une vigilance toute particulière doit être apportée aux personnes âgées. En effet, avec l'âge, une insuffisance rénale et hépatique se mettent en place. Nous avons vu précédemment que la plupart des analgésiques opiacés sont métabolisés au niveau du foie et éliminés par voie rénale. Si ces deux fonctions sont altérées, il va y avoir une accumulation du principe actif dans l'organisme, ce qui conduit à l'apparition d'effets secondaires importants. Des effets secondaires bénins ou peu perceptibles chez un adulte « normal » tels que les vertiges, peuvent devenir fatals chez une personne âgée (chute avec fracture, traumatisme).

Conclusion

Nous avons vu qu'il existe de nombreux médicaments pour le traitement de la douleur, et en particulier de nombreux dérivés opioïdes.

Malheureusement, comme tous les autres médicaments actuellement sur marché, ces dérivés de la morphine présentent de nombreux effets secondaires comme les nausées, les vomissements, les vertiges qui sont bénins mais qui conduisent souvent à l'arrêt du traitement et des effets secondaires qui sont très graves comme la dépression respiratoire voire le coma qui conduisent dans les cas les plus extrêmes au décès du patient.

Pour nous rendre compte de la situation dans notre région, nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive rétrospective des intoxications avec des analgésiques morphiniques de patients hospitalisés aux urgences du CHU de Poitiers d'avril 2011 à février 2013.

Nous avons comparé notre étude à des études françaises et étrangères afin d'établir des concordances.

Nous avons alors constaté que les personnes les plus touchées par ces intoxications sont des hommes actifs (40-60 ans).

Contrairement aux statistiques nationales, dans notre étude, les femmes sont minoritaires dans les cas d'intoxications volontaires.

Dans une majorité de cas, les analgésiques opioïdes sont associés à des médicaments psychotropes et en particuliers les benzodiazépines.

Les signes cliniques observés ne sont pas en adéquation avec la situation que nous pouvons observer au quotidien en officine. Les cas observés aux urgences sont des cas plus graves qui nécessitent une prise en charge importante. Néanmoins nous avons aussi observé des cas asymptomatiques, où l'intoxication n'était que suspectée...

Il reste donc de nombreux efforts à faire afin de pouvoir diminuer ces intoxications volontaires ou accidentelles. Notre proximité avec les patients en officine doit nous permettre de rappeler les dangers de ces molécules et d'informer les patients sur l'apparition d'éventuels effets secondaires qui peuvent être potentiellement graves. Il est de notre devoir de récupérer le cas échéant les médicaments qui n'aurait pas été utilisés par le patient afin d'éviter les accidents.

Bibliographie

- (1) **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE** – Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie – Dossiers d'information – Douleur – In : Inserm – Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur>
- (2) **RHUMATO** – Fiches pratiques – Antalgiques – Les paliers de l'OMS – In : Rhumato.info – Disponible sur : <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/147-antalgiques/1744-les-paliers-de-loms>
- (3) **SOINS INFIRMIERS** – Pharmacologie – Antalgiques – In : Soins infirmiers – Disponible sur : <http://www.soins-infirmiers.com/antalgique.php>
- (4) **DOULEURS SANS FRONTIERE** – Encyclopédie de la douleur – Morphine – In : douleur.org – Disponible sur : www.douleurs.org/encyclopedia-Morphine-#.U-MkwKOUSSo
- (5) **REPERE MEDICAL** – Anciens numéros – Numéro 4 – Histoire de la morphine « Une si longue histoire » In : repere-medical.com – Disponible sur : www.repere-médical.com/article-317.html
- (6) **JEAN BRUNETON** - Pharmacognosie. Phytochimie, Plantes médicinales - Edition Lavoisier - 4^{ème} Edition – 2009 - Page 1090
- (7) **YVES LANDRY ET JEAN- PIERRE GIES** - Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique - Edition Dunod - 2^{ème} Edition – 2009 - Pages 428-429
- (8) **YVES LANDRY ET JEAN- PIERRE GIES** - Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique - Edition Dunod - 2^{ème} Edition – 2009 - Pages 425-426
- (9) **Y. COHEN ET C. JACQUOT** – Pharmacologie - Edition Masson - 6^{ème} Edition – 2008 - Page 126
- (10) **M. MOULIN ET A. COQUEREL** – Pharmacologie - Edition Masson - 2^{ème} Edition – 2002 - Pages 577-579

- (11) **MICHEL SCHORDERET ET COLLABORATEURS** - Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques - Editions Frison-roche et Slatkine – 1998 - Pages 347-348
- (12) Dorosz 2014
- (13) Vidal 2014
- (14) **M. BEN KHELIL, A. TRACQUI, C. JAMEY, B. LUDES** - Intoxications mortelles aux opiacés/opioïdes expertisées dans le laboratoire de toxicologie médico-légal de l'IML de Strasbourg durant la période 2000-2009 – La revue de médecine légale, 2012, 3, p. 19-26
- (15) **MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES** – suicide – Etat des lieux du suicide en France – In : sante.gouv.fr – Disponible sur : www.sante.gouv.fr/etat-des-lieux-du-suicide-en-france.html
- (16) **TRACI C. GREEN, LAURETTA E. GRAU, H. WAYNE CARVER, MARK KINZLY, ROBERT HEIMER** - Epidemiologic trends and geographic patterns of fatal opioid intoxications in Connecticut, USA : 1997-2007 – Drug Alcohol Depend, 2011 June, 115 (3), p. 221-228
- (17) **WONG SC, MUNDY L, DRAKE R, CURTIS JA, WINGERT WE** - The prevalence of fentanyl in drug-related deaths in Philadelphia 2004-2006 – J Med Toxicol, 2010, 6 (1), p. 9-11
- (18) **SHADNIA S, SOLTANINEJAD K, HEYDARI K, SASANIAN G, ABDOLLAHI M** - Tramadol intoxication : a review of 114 cases, Hum Exp Toxicol, 2008, 27 (3), abstract
- (19) **JEONG MI MOON, BYEONG JO CHUN** - Fentanyl intoxication caused by abuse of transdermal fentanyl. Oxycodone-related fatalities in the west of Scotland - The Journal of Emergency Medicine, 2011, Vol. 40, No. 1, p. 37-40
- (20) **RUTH LANDAU** - L'importance du génome sur la pharmacologie des opiacés - Le praticien en anesthésie réanimation, Elsevier Masson SAS, 2006, p. 445-450

Résumé

La morphine est une molécule découverte depuis le début du XIXème siècle. Néanmoins, son utilisation remonte à la plus haute antiquité avec l'utilisation de l'opium.

A partir de la morphine, il a été synthétisé de nombreuses molécules qui sont utilisées dans le traitement de la douleur.

La morphine et ses dérivés présentent de nombreuses actions pharmacologiques induisant différents signes cliniques : antalgie, nausées, vomissements, myosis, dépression respiratoire, hypotension orthostatique, constipation, etc. La plupart de ces actions pharmacologiques sont en réalité des effets secondaires à l'utilisation de ces médicaments, effets qui peuvent être majorés et donc à risque lors d'intoxications aiguës.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive rétrospective sur des cas d'intoxications aux analgésiques opioïdes observées aux urgences du CHU de Poitiers d'avril 2011 à Février 2013. Nous avons constaté que les personnes concernées par ces intoxications sont pour le plupart des hommes âgés de 40 à 60 ans. Les intoxications accidentelles concernent majoritairement des personnes âgées et dans la moitié des cas la molécule en cause est le fentanyl. Nous avons également observé que dans plus de la moitié des cas un médicament à action neurologique est associé au traitement antalgique impliqué dans l'intoxication. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont des signes neurologiques comme la somnolence, asthénie, myosis. L'antidote, la naloxone, n'est utilisée que dans les cas les plus graves avec détresse respiratoire et atteinte neurologique (Glasgow faible). L'évolution des patients est plutôt favorable avec néanmoins deux décès observés sur trente cas.

Enfin, nous avons comparé nos résultats avec les résultats d'autres études françaises et étrangères. Puis nous avons vu quelles solutions peuvent être apportées afin de diminuer ces cas d'intoxications.

Mots clés : intoxications ; morphine ; antalgiques ; opiacés ; urgences