

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2016

Thèse n°

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

présentée et soutenue publiquement
le 11, juillet, 2016 à POITIERS
par Monsieur BOURDIN Marius
né le 18 décembre 1988

Intoxication et dépendance à la Lamaline ®

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences (toxicologie)

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences (toxicologie)

Monsieur BERTHONNEAU Jacques, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur (toxicologie)

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2016

Thèse n°

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

présentée et soutenue publiquement
le 12, juillet, 2016 à POITIERS
par Monsieur BOURDIN Marius
né le 18 décembre 1988

Intoxication et dépendance à la Lamaline ®

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences (toxicologie)

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences (toxicologie)

Monsieur BERTHONNEAU Jacques, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

A Madame Pain Stéphanie, Maître de Conférences (toxicologie),
Pour l'honneur que vous me faites en président cette thèse.

A Monsieur le professeur Fauconneau Bernard (toxicologie),
Pour avoir accepté de diriger ce travail,
Pour votre soutien et votre aide qui m'ont permis de mener à bien ce projet.

A Monsieur Berthonneau Jacques, docteur en pharmacie,
Pour avoir accepté de juger cette thèse.

A ma famille,
Pour avoir toujours cru en moi,
Pour votre écoute, votre soutien et la force que vous m'avez transmise pendant mes études.

A ma chérie,
Pour m'avoir soutenu tout au long de mes études et lors de la réalisation de ce travail,
Pour ta confiance, ta gentillesse, ta générosité et l'amour que tu me portes au quotidien.

A l'ensemble de mes amis,
Pour les six années inoubliables passées à vos côtés.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	7
I. PREMIERE PARTIE : LA PLACE DE LA LAMALINE® DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR.....	8
I-1. LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR.....	9
I-1-1. Définition de la douleur.....	9
I-1-2. Généralités.....	9
I-1-3. Physiopathologie.....	10
I-1-4. Classification des médicaments antalgiques.....	12
I-2. CARACTERISTIQUES DU PRODUIT.....	15
I-2-1. Classe pharmacologique.....	15
I-2-2. Présentation.....	15
I-2-3. Indication.....	16
I-2-4. Posologie.....	16
I-2-5. Données de prescription et d'utilisation.....	16
I-2-6. Contre-indications.....	18
I-2-7. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions.....	18
I-2-8. Effets indésirables.....	19
II. DEUXIEME PARTIE : CONSEQUENCE D'UNE INTOXICATION A LA LAMALINE®.....	20
II-1. LE PARACETAMOL.....	21
II-1-1. Mécanisme d'action.....	22
II-1-2. Propriétés pharmacologiques.....	24
II-1-3. Posologie.....	26
II-1-4. Pharmacocinétique.....	26
II-1-5. Traitement de l'intoxication.....	32

II-2. LA POUDRE D'OPIUM.....	34
II-2-1. La morphine.....	34
II-2-1-1. Origine.....	35
II-2-1-2. Mécanisme d'action.....	35
II-2-1-3. Propriétés pharmacologiques.....	36
II-2-1-4. Posologie.....	41
II-2-1-5. Pharmacocinétique.....	41
II-2-1-6. Intoxication à la morphine.....	42
II-2-1-7. Traitement d'une intoxication à la morphine.....	43
II-2-2. La codéine.....	45
II-2-2-1. Présentation.....	45
II-2-2-2. Mécanisme d'action.....	45
II-2-2-3. Pharmacocinétique.....	46
II-2-3. La thébaïne.....	47
II-2-4. La noscapine.....	47
II-2-5. La papavérine.....	48
II-3. LA CAFEINE.....	49
II-3-1. Origine.....	49
II-3-2. Mécanisme d'action	49
II-3-3. Propriétés pharmacologiques.....	51
II-3-4. Pharmacocinétique.....	52
III. TROISIEME PARTIE : ANALYSE DE CAS D'INTOXICATION A LA LAMALINE®.....	54
III-1. ETUDE D'UN CAS D'INTOXICATION AU CHU DE POITIERS.....	55
III-2. ENQUETE SUR LA RESPONSABILITE DE LA LAMALINE® DANS LA SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES.....	60

III-2-1. Proportion Homme/Femme.....	61
III-2-2. Répartition des cas par tranches d'âge.....	61
III-2-3. Répartition des cas sur le territoire.....	62
III-2-4. Date de notification.....	63
III-2-5. Formes galéniques rencontrées.....	64
III-2-6. Gravité de l'intoxication.....	65
III-2-7. Effets indésirables graves.....	66
III-2-8. Evolution.....	67
CONCLUSION.....	68
RESUME.....	73

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Mécanisme de formation du AM404

FIGURE 2 : Représentation schématique du récepteur Cav3.2

FIGURE 3 : Schéma illustrant l'action du paracétamol sur la COX-3

FIGURE 4 : Action des AINS sur les cyclo-oxygénases

FIGURE 5 : Schéma illustrant l'origine d'une accumulation en NAPQI

FIGURE 6 : Métabolisme du paracétamol chez un consommateur chronique d'alcool faisant un excès

FIGURE 7 : Représentation du nomogramme de Rumack-Matthews

FIGURE 8 : Schéma du mécanisme d'action de la morphine sur les récepteurs μ

FIGURE 9 : Représentation des voies métaboliques de la codéine

FIGURE 10 : Sexes des patients

FIGURE 11 : Âge des patients

FIGURE 12 : Origine des notifications

FIGURE 13 : Date d'enregistrement des notifications

FIGURE 14 : Proportion des formes gélules/suppositoires rencontrées

FIGURE 15 : Gravité de l'intoxication

FIGURE 16 : Répartition des effets indésirables graves

FIGURE 17 : Evolution de l'intoxication

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH: Hormone anti-diurétique

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT: Alanine amino-transférase

AM404: 14Z-eicosatetraenamide

AMPc: Adénosine monophosphate cyclique

APAP: N-acétyl-para-aminophénol

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

BZD: Benzodiazépine

CMA: Cumul mobile annuel

COX: cyclo-oxygénase

CPK : Créatinine phosphokinases

CTZ: Chemo-receptive trigger zone

CYP: Cytochrome P

EPPM: Enquête permanente sur la prescription médicale

FR: Fréquence respiratoire

GERS: Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques

IM: Intra-musculaire

IV: Intra-veineux

LT: Leucotriène

MARS: Molecular adsorbents recirculating system

NAC: N-acétylcystéine

NAPQI: N-acétyl-P-Benzoquinone-Imine

OR: Odds ratio

PG: Prostaglandine

SC: Sous-cutané

SNC: Système nerveux central

TRPV-1: Transient receptor potential vanilloïd-1

UGT1A1: UDP glucuronyltransférase

Introduction

Les intoxications médicamenteuses sont dues à l'ingestion accidentelle ou volontaire de médicaments.

L'absorption volontaire d'une quantité de médicaments trop importante est le plus souvent rencontrée dans le cadre d'une tentative de suicide mais elle est aussi observée chez des personnes qui cherchent à amplifier l'action de ces médicaments par ingestion d'une dose supérieure à celle recommandée ; on parle alors de mésusage d'un médicament. Une intoxication peut aussi être due à une confusion entre deux médicaments notamment lorsque le patient présente un traitement chronique poly-médicamenteux (d'autant plus que ces traitements s'adressent en majorité aux personnes âgées qui présentent une vigilance amoindrie). Enfin l'intoxication peut être aussi due à la prise de deux spécialités contenant un principe actif identique ; le sujet présentera alors un surdosage.

Les ingestions accidentelles sont, dans la plupart des cas, à mettre sur le compte de la négligence d'adultes qui laissent des médicaments à la portée des enfants.

Dans ce travail, nous allons nous concentrer sur la Lamaline®, un « vieux » médicament exclusivement français, dont la composition est assez originale.

En premier lieu, nous allons voir la place de ce médicament dans le traitement de la douleur et analyser ses différentes caractéristiques.

Ensuite, nous étudierons ce que provoque une intoxication à la Lamaline®, en décrivant chacun de ses principes actifs.

Puis, nous analyserons un cas d'intoxication à la Lamaline® recueilli au service des urgences du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers et enfin nous présenterons l'enquête réalisée sur un échantillon de cas d'intoxications à la Lamaline®, à l'aide de données recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

I. PREMIERE PARTIE :

LA PLACE DE LA LAMALINE®

DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

I-1. Le traitement de la douleur [1]

La Lamaline® fait partie de la classe des médicaments antalgiques. L'action recherchée par l'utilisation de ce médicament sera donc le traitement de la douleur. En effet, ce médicament contient trois principes actifs, dont deux antalgiques : le paracétamol et la poudre d'opium.

Nous allons commencer par analyser quelles sont les stratégies utilisées pour atténuer, voire supprimer la douleur ressentie par le patient.

I-1-1. Définition de la douleur

La définition de la douleur proposée par l'association internationale de l'étude de la douleur est la suivante : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ».

Cette définition qui intègre la dimension affective et émotionnelle à la dimension sensorielle paraît la plus satisfaisante, car elle rend compte de l'ensemble des mécanismes générateurs de la douleur qui peuvent être d'origine physique ou psychologique.

Ainsi, un même stimulus douloureux, comme par exemple la douleur postopératoire après la pose d'une prothèse totale de hanche, sera-t-elle ressentie différemment selon les individus et selon les moments.

La rééducation postopératoire sera plus difficile si le traitement antalgique n'est pas adapté individuellement. Il n'y a donc pas de traitement standard de la douleur.

I-1-2. Généralités

Différents types de douleurs existent et elles peuvent être classées soit selon leur durée soit selon leur origine.

Classification temporelle :

- Douleur aiguë

Elle est récente, transitoire. Elle peut être provoquée par exemple par une brûlure ou par une piqure et persiste jusqu'à la cicatrisation. On la rencontre surtout en postopératoire, en traumatologie. Elle est due à un excès de nociception et fait office de signal d'alarme pour le

patient, afin qu'il puisse réagir, par exemple, par un mouvement de retrait pour éviter cette douleur. Elle est génératrice d'anxiété et de stress.

- Douleur chronique

La douleur aiguë peut se prolonger et devenir un syndrome. Elle perd alors sa fonction d'alerte. On parlera de douleur chronique lorsqu'elle se prolonge plusieurs semaines. Elle est associée à des troubles de l'appétit et à des pertes de sommeil. Elle devient la préoccupation dominante du sujet et entraîne souvent une dépression.

Classification selon leur origine :

- Douleur par excès de nociception

Elle est due à une stimulation excessive des récepteurs périphériques de la douleur et elle peut être due :

- à des destructions lésionnelles (traumatisme, brûlure, etc.) ;
- à une inflammation ;
- à une ischémie.

- Douleur par désafférentation ou neurogène

Celle-ci provient d'une interruption des voies de la nociception qui peut être due :

- à des lésions du système nerveux (douleur des amputés, neuropathie périphérique du diabétique et de l'alcoolique, douleurs post-zostériennes) ;
- à des lésions du SNC (accident vasculaire thalamique, paraplégie, compression, etc.).

I-1-3. Physiopathologie

Mécanismes périphériques

Des récepteurs appelés nocicepteurs peuvent être activés ou sensibilisés par des stimuli mécaniques (pression), thermiques (chaleur, froid) ou chimiques (substance algogènes). Ces nocicepteurs sont situés en périphérie dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans la paroi des viscères.

Les nocicepteurs activés vont générer des messages qui seront véhiculés par deux types de fibres : les fibres A δ (douleur aiguë de type pincement, piqure) peu myélinisées et C (douleur diffuse) non myélinisées. Ces nocicepteurs qui sont en général des chémorécepteurs vont être activés ou sensibilisés par des médiateurs libérés à proximité de ces récepteurs. Les lésions tissulaires peuvent entraîner la libération d'ions H⁺, K⁺ et activer les nocicepteurs. L'inflammation par libération de prostaglandines (PGE2 et PGI2), de leucotriènes (LTB4) et de bradykinine, peut permettre la sensibilisation des nocicepteurs aux ions H⁺ et K⁺. Les nocicepteurs peuvent aussi entraîner la drégranulation mastocytaire, libérant ainsi l'histamine et la sérotonine qui pourront à leur tour activer les nocicepteurs.

Mécanismes médullaires

Les fibres afférentes A δ et C vont atteindre le système nerveux central (SNC) dans la substance grise de la moelle épinière, au niveau des racines rachidiennes postérieures. Le relais est alors pris par des neurones spinaux qui transmettent les messages nociceptifs vers les centres supérieurs. Les enképhalines (ligands endogènes) se fixent sur les récepteurs opioïdes situés au niveau présynaptique des fibres afférentes A δ et C et bloquent la libération de substance P, provoquant ainsi une dépression directe de la transmission du message nociceptif à l'étage médullaire.

D'autres médiateurs, comme la somatostatine, le vaso-intestinal peptide, les acides aminés excitateurs (glutamate) peuvent aussi jouer le rôle de neuromédiateurs au niveau médullaire.

Mécanismes supraspinaux

Les messages nociceptifs arrivant au niveau des centres supérieurs provoquent :

- par les relais bulbaires : des réactions motrices et d'éveil ;
- par les relais mésencéphaliques : des réactions émotionnelles ;
- par les relais thalamiques : des réactions motrices et émotionnelles, la sensation d'intensité et de localisation de la douleur.

Systemes de contrôle

La douleur survient lorsqu'il y a la rupture de l'équilibre entre les messages nociceptifs excitateurs et inhibiteurs, le message excitateur prenant le dessus.

Plusieurs types de contrôles peuvent être distingués :

-Le *contrôle segmentaire* : les afférences cutanées de type $A\delta$ et $A\beta$ (grosses fibres) qui sont à l'origine des sensations tactiles légères peuvent inhiber, au niveau médullaire, la transmission des influx nociceptifs (d'où l'utilisation des techniques de neurostimulation de faible intensité et fréquence élevée pour combattre la douleur).

-Le *contrôle d'origine supraspinale* : à partir du tronc cérébral (mésencéphale, bulbe) se projettent des voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques qui permettent la libération d'endorphines.

I-1-4. Classification des médicaments antalgiques

- Antalgiques non opioïde :

Ils sont aussi appelés antalgiques de palier I. Dans cette classe on retrouve le paracétamol qui est l'un des principes actifs de la Lamaline®.

Ces antalgiques ont principalement une action périphérique au niveau des lésions tissulaires et ont donc été appelés « périphériques » pour cette raison. Ils agissent en inhibant les cyclo-oxygénases et donc la synthèse des prostaglandines. Il en résulte une diminution de la sensibilisation des fibres $A\delta$ et C aux médiateurs endogènes (histamine, sérotonine, bradykinine, H^+ , K^+ , etc.).

Toutefois, les antalgiques « périphériques » peuvent aussi avoir une action centrale.

Ainsi, le paracétamol se différencie des autres antalgiques non opioïdes par une meilleure pénétration dans le cerveau, d'où un effet central prédominant :

-le paracétamol est un inhibiteur des cyclo-oxygénases (COX) cérébrales ;

-le paracétamol pourrait stimuler la voie sérotoninergique descendante inhibitrice (stimulation des récepteurs sérotoninergiques des interneurons inhibiteurs de la corne dorsale de la moelle) ;

-un métabolite du paracétamol serait un activateur du TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid-1), récepteur-canal cationique dont l'activation prolongée conduirait à une désensibilisation et à un effet antalgique.

Le terme d'antalgique « périphérique » doit donc être remplacé maintenant par celui d'antalgique non opioïde.

Ces dérivés ont une action antalgique limitée par un effet plafond. Certains d'entre eux possèdent également des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

On distingue dans les antalgiques non opioïdes :

-les antalgiques non opioïdes purs : floctafénine et néfopam ;

-les antalgiques antipyrétiques : paracétamol ;

-les antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : salicylés (aspirine), dérivés arylcarboxyliques (fénoprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène diclofénac, naproxène), fénamates (acide méfénamique) ;

-les antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs préférentiels de COX 2 : nimésulide ;

-les antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs sélectifs de COX 2 : célécoxib, étoricoxib, parécoxib.

- Antalgiques opioïdes :

Dans les antalgiques opioïdes, on distingue les antalgiques de paliers II et les antalgiques de palier III. Le palier II regroupe les antalgiques opioïdes faibles et le palier III les antalgiques opioïdes (vrais morphiniques). La poudre d'opium, le deuxième principe actif antalgique contenu dans la Lamaline® entre dans la classe des antalgiques de palier II.

Ces antalgiques ont une action centrale :

-action spinale : ils agissent en se fixant sur les récepteurs opioïdes au niveau spinal et dépriment la transmission du message nociceptif en inhibant la libération de substance P ;

-action supra spinale : en se fixant sur les récepteurs opioïdes au niveau du SNC, ils augmentent le contrôle inhibiteur exercé par les structures supra spinales sur la totalité des neurones nociceptifs.

Ces antalgiques possèdent également une action périphérique.

C'est la raison pour laquelle le terme d'antalgique opioïde est préférable à celui d'antalgique central. Ces antalgiques opioïdes se fixent sur tous les récepteurs opiacés, mais avec des affinités variables selon les produits et les différents types de récepteurs.

Les ligands opioïdes peuvent être séparés en 3 catégories :

- agonistes : ils vont activer le récepteur mu et entraîner une réponse dose-dépendante :

 - agonistes purs de faible activité : codéine, dihydrocodéine, tramadol ;

 - agonistes purs de forte activité : morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone ;

- agonistes/antagonistes (agonistes partiels) de forte activité : nalbuphine et buprénorphine. Ils se fixent sur les récepteurs opioïdes et entraînent une activité antalgique, mais ayant une affinité plus forte que celle de la morphine pour ces récepteurs, ils vont donc déplacer cet agoniste et ainsi diminuer son action. L'activité antalgique de ces produits est caractérisée par un effet plafond ;

- antagonistes : naloxone, naltrexone. Ils permettent de diminuer ou supprimer l'action des agonistes.

I-2. Caractéristiques du produit

I-2-1. Classe pharmaceutique [2]

La Lamaline® est un analgésique (d'action centrale prépondérante) de palier II commercialisé par les laboratoires ABBOTT.

Elle possède également des propriétés antipyrétiques et antispasmodiques. En effet ce médicament contient trois principes actifs : le paracétamol (ou acétaminophène), la poudre d'opium et la caféine.

I-2-2. Présentation [2]

La Lamaline® est disponible en France depuis 1953 même si depuis sa composition a évolué. A l'origine elle a été créée à Lamalou-les-bains (d'où le nom Lamaline®), une station thermale des Pyrénées orientales.

La dernière AMM de la Lamaline® fut obtenue le 20/09/1999 après avoir retiré la belladone de ses principes actifs.

Elle se présente sous deux formes galéniques différentes :

-une présentation sous forme de gélule. Les boîtes contiennent 16 gélules renfermant chacune 10 mg de poudre d'opium (titrée à 10 % (m/m) en morphine base anhydre), 300 mg de paracétamol et 30 mg de caféine.

-une présentation sous forme de suppositoire. Les boîtes contiennent 10 suppositoires contenant chacun 15 mg d'extrait sec d'opium (titré à 20 % (m/m) en morphine base anhydre), 500 mg de paracétamol et 50 mg de caféine.

C'est un médicament appartenant à la liste II. Il est donc uniquement disponible sur prescription médicale.

Il est remboursable à 65% par la sécurité sociale depuis le 1^{er} septembre 2012 (avant cette date, il n'était remboursé qu'à 15%).

Cette hausse du taux de remboursement est due à un changement de position de la Commission de la transparence (de la Haute autorité de santé). Elle considère que les options médicamenteuses pour le traitement des douleurs modérées sont moins nombreuses depuis le

retrait du marché du dextropropoxyphène (qu'on trouvait notamment dans le Di-Antalvic®) et elle constate que l'Agence française des produits de santé a inclus la Lamaline® parmi les options dans une mise au point sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses de l'adulte publiée en 2011. Pourtant, en 2003, la Commission de la transparence avait précisé que « par rapport à d'autres associations contenant un morphinique, la composition de la poudre d'opium est mal définie et potentiellement variable ».

I-2-3. Indication [2]

La Lamaline® est utilisée dans le traitement des douleurs modérées à intense et/ou ne répondant pas aux antalgiques périphériques seuls.

I-2-4. Posologie [2]

Pour la Lamaline® gélule : la posologie usuelle est de 3 à 5 gélules par jour, avec la possibilité de prendre 1 à 2 gélules par prise, sans dépasser 10 gélules par jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

En cas d'insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Pour la Lamaline® suppositoire : la posologie usuelle est de 1 suppositoire, 2 à 3 fois par jour, sans dépasser 6 suppositoires par jour. Les prises doivent être, elles aussi, espacées d'au moins 4 heures.

En cas d'insuffisance rénale sévère, l'intervalle minimal entre 2 prises devra être le même que celui indiqué dans la Lamaline® gélule, c'est-à-dire 8 heures.

I-2-5. Données de prescription et d'utilisation [2]

Selon les données de l'Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) dont le fournisseur des données est IMS-Health (une entreprise américaine proposant des études et du conseil pour les industries du médicament et les acteurs de la santé), au cumul mobile annuel (CMA) novembre 2011, on retrouve les résultats suivant :

La Lamaline® gélule a été prescrite 2 168 000 fois. La posologie journalière moyenne était de 4,3 gélules et la durée de prescription moyenne de 28,2 jours.

Les prescripteurs étaient des généralistes pour 94,2% et des rhumatologues pour 5%.

Plus d'un tiers des prescriptions ont concerné des sujets âgés de 65ans et plus.

La Lamaline suppositoire a été prescrite 220 000 fois. La posologie journalière moyenne était de 1,9 suppositoire et la durée moyenne de prescription de 31,5 jours.

Les prescripteurs étaient des généralistes pour 76,6%, des gynécologues pour 15,8% et des rhumatologues pour 6,1%.

Près de 45% des prescriptions ont concerné des sujets âgés de 65 ans et plus.

Selon le Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS), au CMA décembre 2011, il a été vendu 18 957 895 boîtes en ville (dont 14% de boîtes de suppositoires) et 5 839 640 unités à l'hôpital (dont 4% de suppositoires).

Une analyse des chiffres de vente, exprimés en nombre de boîtes délivrées, a montré que les ventes de LAMALINE® suppositoire sont relativement stables durant toute la période du suivi, allant du 1^{er} janvier 2000 jusqu'au 31 décembre 2012. En revanche, les ventes de LAMALINE® gélule, stables jusqu'en 2008, augmentent nettement depuis 2009. Toutes spécialités confondues, les ventes ont été multipliées par 2 entre 2000 et 2009. [3]

Cette augmentation de consommation est en rapport avec le retrait du dextropropoxyphène.

L'Agence française du médicament a diffusé un bilan de 249 observations entre 2000 et 2012, indiquant 416 effets indésirables graves, imputés à la prise de Lamaline®, en général chez des patients âgés de plus de 60 ans. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : des troubles neuropsychiques (78 cas), notamment des confusions et des hallucinations ; des troubles digestifs (56 cas), dont 26 pancréatites aiguës (avec ce seul médicament impliqué dans 11 cas).

De plus, 25 cas de troubles hépatobiliaires ont été rapportés, dont 16 cytolyses et 3 hépatites fulminantes, parfois dans un contexte de surdose de paracétamol. La présence de paracétamol dans de multiples médicaments expose à des surdoses aux conséquences graves.

Des insuffisances rénales aiguës ont aussi été rapportées.

L'augmentation des prescriptions de Lamaline® en France a été encouragée par une hausse du taux de remboursement de cette spécialité en 2012. Sa balance bénéfices-risques apparaît pourtant très incertaine. Quand ajouter un opioïde au paracétamol paraît souhaitable, mieux vaut choisir une association paracétamol + codéine. [4]

I-2-6. Contre-indications [5]

Le médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Enfants de moins de 15ans.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Grossesse et allaitement.
- Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine).

I-2-7. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions [5]

Elles peuvent être dues :

→ À la présence d'opium dans le médicament :

Associations contre-indiquées avec les agonistes-antagonistes morphiniques comme vu ci - dessus. En effet, cela entraîne une diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées avec l'alcool, car celui-ci entraîne une majoration de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. La baisse de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte avec :

-Les autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines. Il y a un risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

-Les autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques et hypnotiques neuroleptiques, clonidine et apparentés, thalidomide. En effet, ils entraînent une majoration de la dépression centrale. Cette altération de la vigilance peut rendre dangereuse, dans ce cas aussi, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

→ À la présence de paracétamol :

Association à prendre en compte avec les autres spécialités contenant du paracétamol.

I-2-8. Effets indésirables [5]

→Dus au paracétamol :

Quelques rares réactions d'hypersensibilité de type choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashs cutanés ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés.

→Dus à l'opium : majoration des constipations, somnolence, syndrome d'accoutumance.

→Dus à la caféine : possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

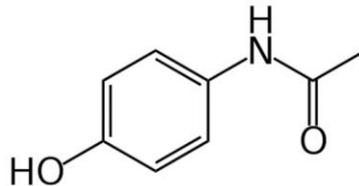
II. DEUXIEME PARTIE :

CONSEQUENCE D'UNE INTOXICATION

A LA LAMALINE®

La Lamaline® contient 3 principes actifs à visée thérapeutique, le paracétamol, la poudre d'opium et la caféine.

II-1. Le paracétamol



Molécule 1 : le paracétamol (wikipédia commons)

Histoire du paracétamol... [6]

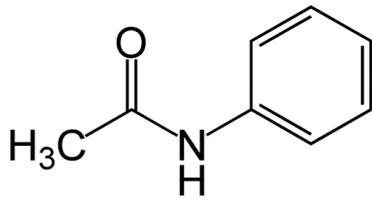
En 1886, deux médecins alsaciens étudient l'action anti-infectieuse du naphthalène. Un jour, ils se réapprovisionnent auprès d'un pharmacien de la ville, mais le produit n'a pas d'effet. Les chercheurs le testent et découvrent de puissantes propriétés antipyrétiques. Par la suite, ils apprennent que ce n'était pas du "naphthalène" mais de l'acétanilide (le paracétamol est un analogue hydroxylé de l'acétanilide). L'acétanilide fut commercialisé comme antipyrétique (Antifébrine®).

A la fin des années 1880, un déchet fut produit par l'industrie des colorants : le paranitrophénol, dont la structure chimique est proche de l'acétanilide. Il fut transformé en phénacétine qui se révéla plus puissant que l'acétanilide avec moins d'effets indésirables. Il fut commercialisé comme antipyrétique.

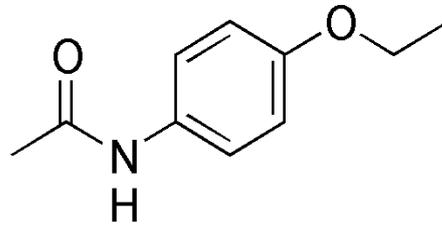
En 1893, un autre médecin, J. Von Mering, compare alors les propriétés analgiques et antipyrétiques du paracétamol et de la phénacétine. Cette dernière apparaît (à tort) moins toxique et le paracétamol tombe dans l'oubli.

50 ans plus tard, des essais cliniques confirment les propriétés analgiques et antipyrétiques du paracétamol dont la tolérance se révèle bonne. La molécule apparaîtra sur le marché américain en 1955 puis en France en 1957.

Les effets indésirables de l'acétanilide et de la phénacétine impliquèrent leur retrait du marché dans les années 1970-1980.



Molécule 2 : Acétanilide (wikipédia commons)



Molécule 3 : Phénacétine (wikipédia commons)

Le paracétamol ou N-acétyl-para-aminophénol (APAP) est l'analgésique/antipyrétique le plus largement utilisé dans le monde depuis sa mise en vente libre. [7]

Bien que l'utilisation du paracétamol ait longtemps été reconnue comme sans danger à dose recommandée (jusqu'à 4 g/jour pour les adultes), il a une marge thérapeutique assez étroite et les cas d'hépatotoxicités sévères sont plus fréquents chaque année ; de sorte que le paracétamol représente actuellement la première cause d'insuffisance hépato-cellulaire (surdosages intentionnels ou non), chiffre qui a quasiment doublé en six ans aux Etats-Unis (de 1998 à 2004). [8]

Il a un potentiel hépatotoxique qui est très variable d'un individu à l'autre. Celui-ci dépend de la présence ou non de facteurs de risques que l'on verra ultérieurement.

Afin d'avoir une démarche thérapeutique adaptée, il sera donc nécessaire de rechercher ces facteurs de risques systématiquement pour évaluer si son utilisation n'est pas dangereuse pour le patient. Nous allons analyser ultérieurement ces facteurs de risques et la marche à suivre en cas d'augmentation des transaminases chez un patient qui consomme du paracétamol.

II-1-1. Mécanisme d'action

Il est assez méconnu. Aussi étrange que cela puisse sembler, on n'avait jusqu'à présent pas d'idée très précise sur la façon dont cette substance bloque la douleur. Tout ce qu'on savait c'est qu'il agissait sur le système nerveux périphérique.

Toutefois, une équipe vient d'apporter une nouvelle pièce au puzzle : en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier et du Laboratory of Ion Channel Research de Leuven (Belgique), Alain Eschalier et ses collaborateurs (UMR 1107 Inserm/Université d'Auvergne, NEUR-DOL) ont découvert l'implication d'une protéine du cerveau dans l'action antalgique du médicament : un canal calcique appelé Cav3.2. [9]

"Le paracétamol a une action centrale, mais il n'en est pas le principe actif à proprement parler. L'effet antalgique observé provient en effet de la métabolisation du médicament dans l'organisme : il est d'abord transformé en p-aminophénol au niveau du foie. Cette substance passe ensuite dans le sang et arrive au cerveau où elle se combine avec l'acide arachidonique pour donner un acide gras appelé 14Z-eicosatetraenamide (AM404). Ce dernier agit alors sur des récepteurs TRPV1 situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur", décrit Alain Eschalier. [9]

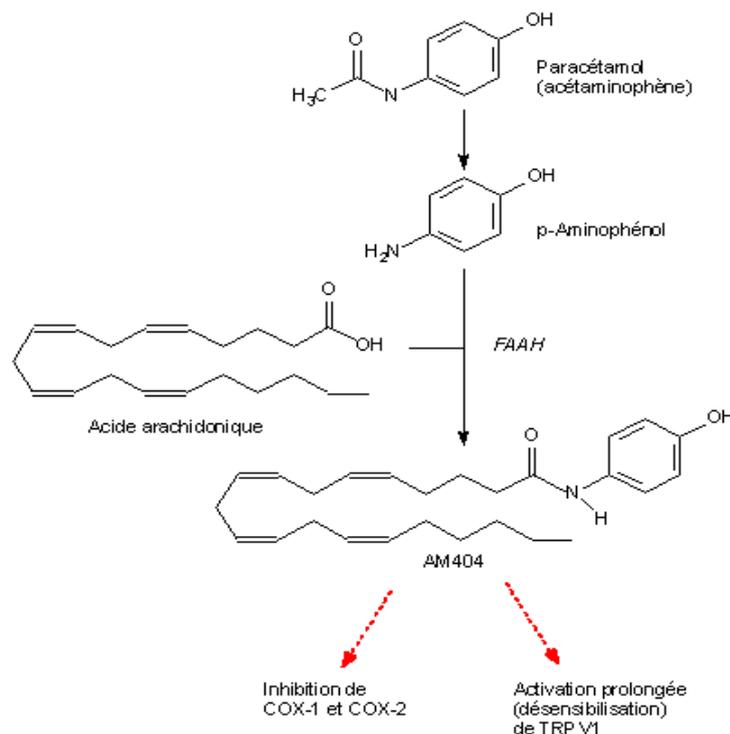


Figure 1 : Mécanisme de formation du AM404

D'après : Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System.

Or, le composé AM404 appartient à la famille des lipoaminoacides, des molécules connues pour exercer une activité antalgique en inhibant les canaux calciques Cav3.2. C'est pourquoi les chercheurs ont imaginé que ces canaux, présents dans le cerveau, pouvaient être des médiateurs de l'effet antalgique du paracétamol. Une série d'expériences réalisées sur des souris déficientes pour ces canaux a permis de confirmer l'hypothèse. Les données obtenues indiquent en outre que les canaux Cav3.2 interviennent en aval des récepteurs TRPV1. L'ensemble des processus mis en jeu reste encore à clarifier, ainsi que la localisation précise de leur déroulement au sein du cerveau. [9]

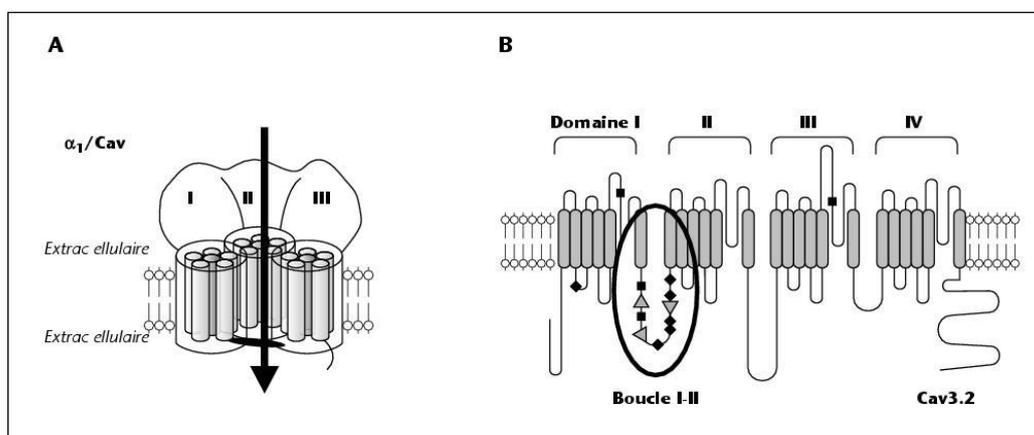


Figure 2 : Représentation schématique du récepteur Cav3.2

II-1-2. Propriétés pharmacologiques

Il a une action antalgique d'effet rapide.

Il possède aussi une action antipyrétique.

Il n'a pas d'action anti-inflammatoire, pourtant c'est un inhibiteur des cyclo-oxygénases. Cette particularité est due au fait que le paracétamol inhibe préférentiellement la COX-3 qui n'est présente que dans le système nerveux central (dans lequel il pénètre bien). [7]

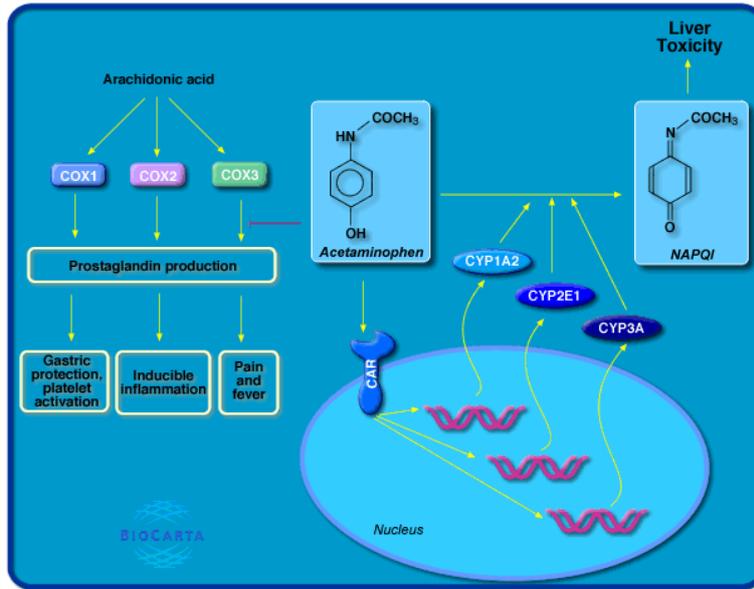


Figure 3 : Schéma illustrant l'action du paracétamol sur la COX-3

En effet, les AINS sont des inhibiteurs de la COX-1 et de la COX-2, enzymes intervenant au sommet d'une cascade et qui entraînent la formation de substances impliquées dans l'inflammation et la fièvre mais aussi dans l'agrégation plaquettaire et la protection de la membrane de l'estomac. Cette inhibition sera donc aussi responsable des effets indésirables des AINS.

Métabolisme de l'acide arachidonique

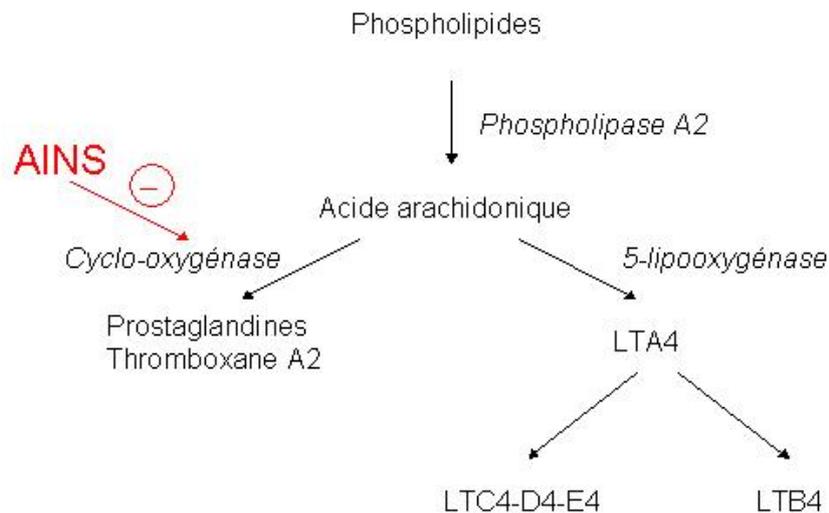


Figure 4 : Action des AINS sur les cyclo-oxygénases

Le paracétamol n'a donc pas les effets indésirables des AINS et a une excellente tolérance en particulier digestive. C'est ce qui fait qu'il est largement préféré à l'aspirine pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques, surtout chez l'enfant, chez les hémophiles et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

II-1-3. Posologie

Chez l'enfant : 60 mg/kg/24h en 4 prises espacées de 6 heures.

Chez l'adulte : 4 g/24h en 4 prises espacées de 6 heures.

II-1-4. Pharmacocinétique

a) Absorption

Elle est quasi complète et rapide au niveau digestif. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 20 à 60 minutes en moyenne (que ce soit en comprimés, gélules et poudres), et en 15 minutes pour les comprimés effervescents après ingestion.

b) Distribution

Il se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont similaires dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

c) Métabolisme et problème d'une accumulation de paracétamol [8]

Le paracétamol est métabolisé majoritairement au niveau du foie.

Il existe deux voies métaboliques majeures qui sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est assez rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques.

Il existe aussi une voie mineure qui est catalysée par le cytochrome P450 et qui consiste en la formation d'un intermédiaire réactif : le N-Acétyl-P-Benzoquinone-Imine (NAPQI). Ce dernier, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, en cas d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Il faut retenir qu'il existe un point essentiel sur le métabolisme du paracétamol. Celui-ci dépend de la dose administrée :

- A dose thérapeutique (4 g/jour), plus de 85% du paracétamol administré sera glucurono- ou sulfo-conjugué. Ainsi y aura-t-il production de métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines.

Une petite fraction (5 à 8 %) sera métabolisée via le cytochrome P450 (CYP450) (surtout l'isoforme CYP-2E1, et plus faiblement les isoformes CYP-1A2 et CYP-3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique, le NAPQI. Il n'est produit que très faiblement à dose thérapeutique, et sera conjugué au glutathion hépatique donnant lieu à des conjugués de mercaptate qui seront par la suite éliminés dans les urines.

- A dose suprathérapeutique, il va y avoir une saturation des voies majoritaires de métabolisation, de telle sorte qu'une fraction beaucoup plus importante de paracétamol sera dérivée vers la voie du cytochrome P450. Cela entraîne une production accrue de dérivé toxique NAPQI. La concentration de ce métabolite actif dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion. Le NAPQI, hautement réactif, va former des liaisons covalentes avec le groupe cystine des protéines hépatocytaires ce qui engendre des lésions oxydatives et une nécrose centro-lobulaire (nécrose de zone 3 du lobule hépatique : riche en Cytochrome P450).

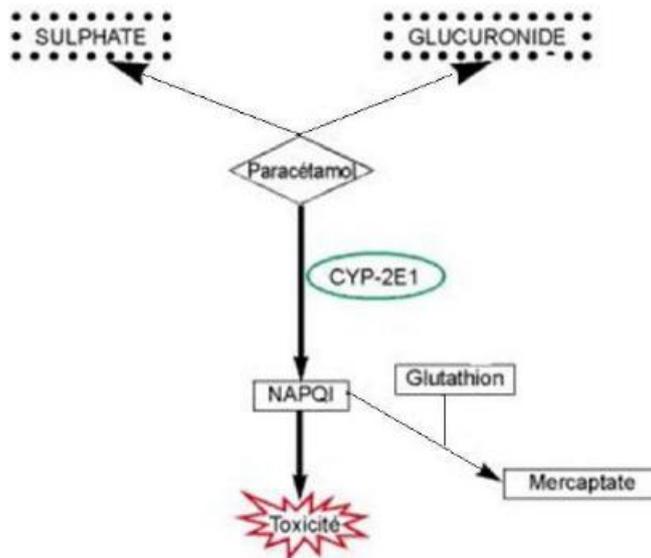


Figure 5 : Schéma illustrant l'origine d'une accumulation en NAPQI

D'après : M. SEIRAFI, A. ITEN, A. HADENGUE. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Revue médical suisse. 2007, 129.

Plusieurs facteurs de risques, isolés ou combinés, peuvent affecter la susceptibilité individuelle au paracétamol et le risque d'hépatotoxicité. Le prescripteur doit les rechercher avant toute administration à dose élevée et/ou prolongée. Une élévation inexplicée des transaminases chez les consommateurs de paracétamol devra aussi faire penser à l'existence chez ces patients d'un facteur de risque.

Ces facteurs de risques sont :

- Jeûne, malnutrition.
- Consommation chronique d'alcool.
- Consommation régulière de paracétamol.
- Prise d'inducteurs du CYP-450 (par exemple, des antituberculeux comme isoniazide et rifampicine).
- Prise d'inhibiteurs de la glucuronyltransférase (par exemple, des antiépileptiques comme phénytoïne et phénobarbital).
- Hépatopathies aiguës ou chroniques.
- Variabilité inter-individuelles et inter-ethniques.

- Le jeûne et la malnutrition

Même à dose thérapeutique, une hépatotoxicité due au paracétamol peut survenir après une période de jeûne ou chez des patients dénutris. En effet, ces deux états sont associés à une déplétion majeure des réserves en glutathion, qui comme indiqué précédemment, est nécessaire à la détoxification et à l'élimination du NAPQI (le métabolite toxique du paracétamol). En plus de l'effet sur le stock de glutathion, le jeûne réduit les réserves hépatocytaires en hydrates de carbone et altère la gluco- et la sulfo- conjugaison, toutes deux dépendantes de ces réserves.

Il en résulte un shunt du métabolisme du paracétamol vers la voie microsomale oxydative (via le CYP-2E1) qui induit la formation de l'intermédiaire toxique NAPQI.

En pratique, cela justifie une attention toute particulière des populations suivantes : les consommateurs excessifs d'alcool, les patients oncologiques exposés aux effets secondaires digestifs des chimiothérapies, les opérés (chirurgie abdominale en particulier), les sujets atteints d'intolérance digestive (gastro-entérite, iléus...), et les patients très âgés. Pour ces patients, la recommandation est de limiter la dose quotidienne de paracétamol à 2 grammes par jour et de respecter un intervalle d'au moins six heures entre chaque prise.

- Chez le consommateur d'alcool

Les consommateurs excessifs d'alcool (consommation de 14 U/semaine pour la femme et de 21 U/semaine pour l'homme, 1U étant égal à 10 grammes d'éthanol) ont un risque accru, à dose thérapeutique de paracétamol, de développer une hépatotoxicité.

Une analyse multivariée réalisée chez 645 patients sur six années montre que l'alcoolisme chronique est un facteur de risque indépendant d'hépatotoxicité du paracétamol (Odds ratio (OR) pour la mortalité de 3,52). A l'inverse, chez cette même population alcoolique, l'ingestion aiguë d'alcool est un facteur de protection indépendant (OR de 0,12 pour la mortalité).

Le mécanisme de ces effets contradictoires est désormais connu :

- La consommation chronique d'alcool induit l'isoforme CYP-2E1 du cytochrome P-450 (de 200 à 300%), de sorte qu'une fraction plus grande de paracétamol emprunte cette voie, ce qui aboutit au métabolite toxique NAPQI. De plus, l'apport chronique d'alcool induit une déplétion en glutathion hépatique par inhibition directe de sa synthèse d'une part et par une association fréquente à la malnutrition d'autre part.

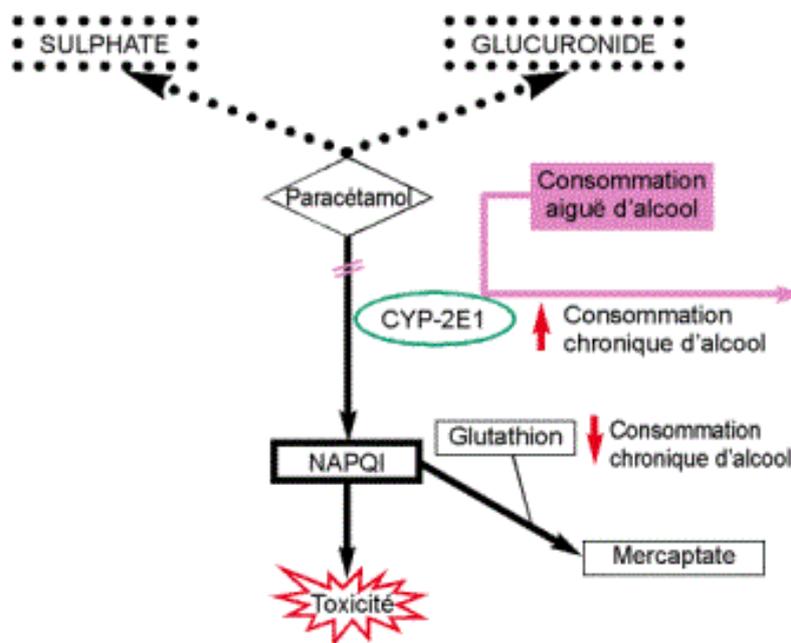


Figure 6 : Métabolisme du paracétamol chez un consommateur chronique d'alcool faisant un Excès

D'après :

M. SEIRAFI, A. ITEN, A. HADENGUE

Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Revue médical suisse. 2007, 129.

- En revanche, l'éthanol consommé de manière aiguë entre en compétition avec le paracétamol pour le CYP-2E1, en effet l'éthanol sera métabolisé de manière préférentielle par le CYP-2E1, ce qui diminue la production de NAPQI. En effet, ces mécanismes nocifs de la prise chronique d'alcool vus précédemment ne s'expriment que lorsque l'éthanol est absent du cytoplasme hépatocytaire ; lorsque l'alcool est présent, on assiste à une compétition alcool/paracétamol pour la liaison au site enzymatique (mécanisme d'inhibition compétitive), empêchant ainsi l'oxydation du paracétamol en NAPQI. Expérimentalement chez l'animal alcoolisé de manière chronique, l'administration concomitante aiguë d'alcool et de paracétamol se manifeste par une moindre formation de NAPQI entraînant une épargne du glutathion réduit hépatique et une diminution de la formation de liaisons covalentes entre les dérivés oxydés du paracétamol et les protéines hépatiques par rapport à une prise chronique d'alcool puis de paracétamol seul.

Il apparaît donc clairement que la relation entre alcool et paracétamol fait intervenir, en plus des effets de la métabolisation des deux composés, un phénomène de compétition de substrats sur le site enzymatique du cytochrome P 450 2E1 en cas d'administration concomitante. En effet, tant que l'alcool est présent, la fixation des autres substrats au cytochrome P 450 induit est bloquée, expliquant l'effet protecteur transitoire. [10]

En conséquence, la relation entre l'alcool et le paracétamol doit aussi prendre en compte le phénomène de compétition des substrats lors d'administration aiguë responsable d'un effet diamétralement opposé à celui lié à l'alcoolisation chronique.

On en conclut ainsi qu'il existe un risque particulier chez le sujet alcoolique qui, du fait d'une pathologie aiguë ou récente, diminue provisoirement sa consommation d'alcool et consomme du paracétamol à but analgésique ou antipyrétique.

On recommande donc chez les consommateurs chroniques d'alcool, par analogie aux patients en situation de jeûne, de ne pas excéder la dose de 2 grammes par jour de paracétamol.

- Consommation régulière de paracétamol

Dans le cas d'une consommation régulière de paracétamol, on peut observer un déclin régulier, asymptomatique, du stock de glutathion hépatique. Lorsque ce stock passe en dessous d'un seuil critique, il perd sa capacité à inactiver le NAPQI. Ainsi l'ingestion chronique de paracétamol à dose thérapeutique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel d'une élévation persistante des transaminases, alors même que la concentration sérique du paracétamol est jugée thérapeutique.

A ce propos, nous pouvons citer une récente étude américaine qui porte sur l'élévation des transaminases à dose thérapeutique chez le volontaire sain. Il s'agit d'une étude longitudinale randomisée, placebo-contrôle en simple aveugle, réalisée sur 145 volontaires sains qui sont répartis en cinq groupes de traitements : 1 groupe placebo, 3 groupes auxquels on administre trois combinaisons différentes de paracétamol/opiacés (oxycodone, hydromorphone et morphine) et 1 groupe paracétamol seul.

Dans les quatre groupes recevant du paracétamol, on administrait une dose de 4 g/24h soit la dose journalière jugée thérapeutique, et la durée du traitement était fixée à quatorze jours. Les

volontaires avaient chacun un programme alimentaire précis avec un menu unique et le même nombre de repas par jour. On a pu observer que dans ces quatre groupes, 31 à 44% des participants présentaient une élévation des alanines amino-transférases (ALAT) de plus trois fois la norme.

On peut noter qu'aucune différence n'a été observée dans la magnitude et l'incidence de l'élévation des ALAT entre le groupe paracétamol seul et les trois groupes de traitements combinés.

Cas particulier de la prise de préparations combinées :

On a pu constater que parmi les cas de toxicité liés à des surdosages non intentionnels, 35% sont dus à la prise concomitante de deux ou plusieurs préparations à base de paracétamol. En effet, on a vu émerger ces dernières années de nombreuses préparations combinées associant paracétamol et opiacés pour le traitement des douleurs modérées à sévères.

La principale explication provient simplement du manque d'information et de reconnaissance par le patient de la présence de paracétamol dans les médicaments qui lui sont prescrits.

- Interactions avec les médicaments

Le paracétamol est normalement gluco-conjugué en un métabolite hydrosoluble qui n'est pas toxique. Cette conjugaison est saturable et peut être inhibée par certaines substances qui inhibent l'enzyme UDP glucuronyltransférase (UGT1A1), comme le phénobarbital et la phénytoïne. Ces substances peuvent ainsi majorer la toxicité du paracétamol même à dose thérapeutique.

- Hépatopathies chroniques

Dans tous les cas d'hépatopathies, qu'elles soient aiguës ou chroniques, avancées au stade de cirrhose ou non, la prise de paracétamol est risquée et doit faire l'objet d'une vigilance particulière de la part du prescripteur.

- Variabilités interindividuelles et interéthniques

Il a été décrit des variabilités interindividuelles et interéthniques importantes du métabolisme du paracétamol, qui portent sur le pool hépatique de glutathion, l'activité du CYP-2E1, et enfin les phénotypes de glucuronidation du paracétamol. Cela signifie qu'indépendamment des facteurs de risques décrits précédemment, certains sous-groupes de populations seraient plus vulnérables au paracétamol. Les résultats d'études pharmacogénomiques sont attendus pour éclaircir les mécanismes, probablement multifactoriels, de cette susceptibilité.

d) Elimination

Elle est essentiellement urinaire, 95% de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, essentiellement sous forme glucuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Un peu moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

II-1-5. Traitement de l'intoxication [8 ; 11]

Le nomogramme de Rumack-Matthews a longtemps été la référence en matière de stratification du risque toxique du paracétamol en fonction de la concentration sérique à quatre et douze heures après l'ingestion. En fait, il n'existe pas de seuil utile entre une concentration toxique et non-toxique du paracétamol. Plusieurs cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hépatite fulminante ont été décrits alors que les taux sériques étaient jugés dans la zone thérapeutique. Tout dépend de l'heure de l'ingestion et de la présence ou non de facteurs de risques examinés plus haut. Certains auteurs recommandent, en présence de facteurs de risques, d'abaisser le seuil de traitement par N-Acétylcystéine (NAC) à la concentration sérique de 100 mg/l au lieu de 150 mg/l de paracétamol, quatre heures après l'ingestion.

La NAC est un précurseur du glutathion, facteur essentiel dans l'élimination des métabolites toxiques du paracétamol (NAPQI).

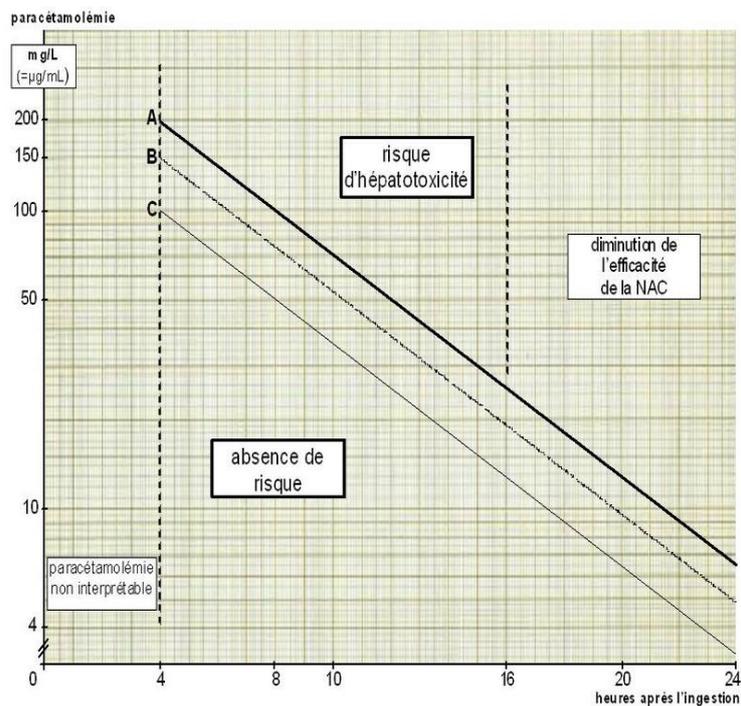


Figure7 : Représentation du nomogramme de Rumack-Matthews

D'après certains auteurs, en présence de facteurs de risques et d'une élévation significative des transaminases chez un consommateur de paracétamol, l'administration immédiate de NAC est indiquée, sans tenir compte de la concentration sérique. Cette mesure thérapeutique n'expose pas à des effets secondaires significatifs et rechargera les stocks de glutathion. Si la cause de l'élévation des transaminases s'avère être autre que le paracétamol (parfois après plusieurs jours d'investigation), une augmentation de glutathion ne peut nuire.

En conclusion, la toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique est maintenant reconnue. Cette toxicité peut engendrer une insuffisance hépatocellulaire aiguë. Nous avons vu une liste de patients à risque que sont les consommateurs excessifs d'alcool, les patients en situation de jeûne prolongé ou dénutris, les consommateurs réguliers de paracétamol, de préparations combinées (opioïdes/paracétamol) ou d'inducteurs du CYP-450 et les patients atteints de maladies chroniques du foie. Ces facteurs de risques sont souvent réunis au cours du grand âge. Dans ces situations à risque où le principe de sécurité de ce médicament est remis en question, la dose recommandée ne devrait pas excéder 2 g/jour avec un intervalle de plus de quatre heures entre chaque prise.

Toute élévation significative des transaminases chez un consommateur de paracétamol pose la question de sa toxicité. En cas d'élévation inexplicée des tests hépatiques et quelle que soit la concentration sérique du paracétamol, il est prudent d'administrer de la N-Acétylcystéine.

II-2. La poudre d'opium

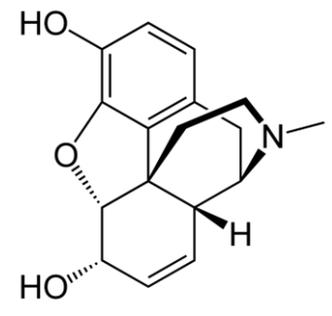
Origine/composition de l'opium [2]

L'opium est un latex obtenu par l'incision de la coupe du « *Papaver somniferum* ». Il est constitué d'un mélange de morphine, de codéine, de thébaïne et d'un assortiment variable d'autres alcaloïdes incluant la noscapine et la papavérine.

L'opium agit moins rapidement que la morphine car il est absorbé plus lentement.

Par rapport à d'autres associations contenant un morphinique, la composition de la poudre d'opium est mal définie et potentiellement variable.

II-2-1. La morphine



Molécule 4 : la morphine (wikipédia commons)

II-2-1-1. Origine

La morphine (C₁₇H₁₉NO₃) constitue à elle seule 9 à 17% des alcaloïdes de l'opium. Elle est obtenue par raffinage de l'opium et se présente sous la forme d'une poudre blanchâtre (ou faiblement jaunâtre) floconneuse. Le terme « morphine » vient du latin *morphium*, en référence à Morphée, le dieu antique des songes. Ses propriétés analgésiques sont reconnues et utilisées depuis le XIX^{ème} siècle.

II-2-1-2. Mécanisme d'action [12]

Il existe 3 types de récepteurs aux opioïdes, les récepteurs μ , κ et δ . Ce sont des récepteurs spécifiques liés à une protéine G. Ces récepteurs sont localisés essentiellement dans les régions cérébrales et médullaires. Ils sont impliqués dans la transmission et la modulation du message douloureux.

La morphine va avoir une action inhibitrice sur les neurones.

En effet, au niveau moléculaire, ces récepteurs couplés à une protéine G vont avoir deux effets distincts sur les neurones :

- Ils ferment les canaux calciques \rightarrow diminution de la libération du neuromédiateur.
- Ils hyper-polarisent et de ce fait inhibent les neurones post-synaptiques en ouvrant les canaux potassiques.

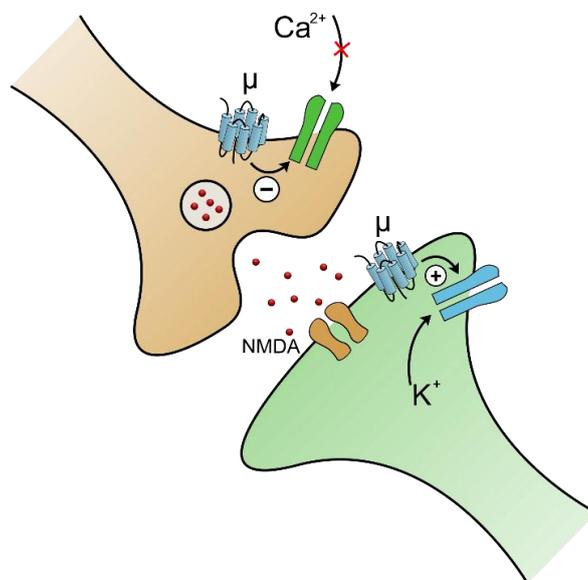


Figure 8 : Schéma du mécanisme d'action de la morphine sur les récepteurs μ

Récepteurs μ

La morphine est un agoniste des récepteurs μ . Elle va entraîner une action inhibitrice sur les neurones.

Il existe 2 types de récepteurs μ :

- μ 1 : qui sera responsable de l'analgésie.

- μ 2 : qui sera responsable de la constipation et de la dépression respiratoire.

Récepteurs K

A ce niveau, elle sera responsable d'une action analgésique, de nausées et de son effet psychotrope.

Récepteurs δ

A ce niveau, la morphine sera responsable d'une analgésie et d'une convulsion. Il existe aussi un phénomène d'«ischemic preconditioning » (préconditionnement de l'ischémie) qui se traduit par une protection du myocarde vis-à-vis de l'ischémie. [13]

II-2-1-3. Propriétés pharmacologiques [14]

○ **Sur le système nerveux central**

Action analgésique

La morphine va entraîner une analgésie, une euphorie (qui sera liée à l'action analgésique) ; parfois elle va provoquer une dysphorie, une somnolence, un obscurcissement des idées et, à doses plus fortes, une diminution des réactions affectives à cette douleur.

La morphine agirait :

- sur la prise de conscience de la sensation douloureuse (avec implication de nombreuses structures centrales)
- sur la transmission des messages nociceptifs au niveau médullaire (« Gate Control ») par une action dépressive directe au niveau spinal, et une action indirecte au niveau du tronc cérébral par renforcement des contrôles inhibiteurs descendants.

L'apparition, l'intensité et la durée de l'action analgésique sont fonction de la dose administrée, de la voie d'administration, du type de douleurs et de la sensibilité individuelle. Cet effet peut être rapide et important, peu durable (4h) avec une dose habituelle de morphine orale simple. Il n'est pas possible de définir une concentration « thérapeutique », l'efficacité étant obtenue à des concentrations plasmatiques trop différentes.

Action psychomotrice

La morphine entraîne une action sédatrice et/ou excitatrice en fonction des doses administrées, du contexte et de l'espèce animale. L'action sédatrice sera le plus souvent retrouvée ; l'action excitante sera obtenue à des doses inférieures à 1 mg et parfois chez l'enfant.

(La récupération de sommeil liée à l'arrêt de la douleur en début de traitement, est parfois prise pour une sédation médicamenteuse).

Action psychodysléptique

En plus de la modification de la nature de la perception douloureuse qui sera analysée comme une action psychodysléptique, l'administration de morphine entraîne un état d'euphorie plus ou moins évident. L'euphorie sera parfois remplacée par un état dysphorique.

A doses élevées, il peut apparaître des phénomènes hallucinatoires chez certains individus.

Elle est considérée comme une substance toxicomanogène (inscrite sur liste des stupéfiants) ce qui signifie qu'elle peut entraîner :

- une euphorie
- une tolérance ou accoutumance (c'est-à-dire nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets) dont les mécanismes sont mal connus :
 - diminution de la sensibilité du SNC aux effets de la morphine ?
 - modification du catabolisme qui devient plus rapide ?
 - modification de la répartition dans l'organisme ?
- une dépendance psychique : qui se traduit par une envie irrésistible de se procurer de la drogue.
- une dépendance physique : en effet, l'interruption brutale de l'exposition entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage (ou de manque), avec comme symptômes : sueurs, larmoiements, catarrhe (inflammation aigue ou chronique des muqueuses), douleurs et contractures musculaires, troubles digestifs (nausées, diarrhée, vomissements, anorexie), hyperthermie, anxiété, agressivité, état hallucinatoire.

Cet état nécessite un traitement d'urgence.

Un traitement par la morphine surtout s'il est de longue durée, ne doit pas être arrêté brutalement.

Action respiratoire

La morphine va entraîner différentes actions au niveau respiratoire :

-Action dépressive centrale (bradypnée, respiration de Cheyne-Stokes, apnée) avec diminution de la sensibilité des centres respiratoires aux taux sanguins de CO₂. De plus, il semble exister une action corticale qui entraînerait une inattention aux stimuli normaux (on « oublie » de respirer).

Elle est rarement limitante par voie orale lors d'un emploi à doses progressivement croissantes. Cependant, elle peut parfois limiter l'emploi thérapeutique, en particulier :

- lors d'une augmentation rapide des concentrations plasmatiques, donc si la morphine est injectée, ou en cas d'escalade trop rapide des doses par voie orale (il existe des recommandations à suivre),
- quand on prescrit des doses supérieures à celles nécessaires pour supprimer la douleur, car la morphine se comporte comme un déresseur de la fonction respiratoire ; d'où l'importance sur ce plan aussi d'une escalade progressive des doses (sauf si la respiration est contrôlée mécaniquement).

-Action anti-tussive

Elle entraîne une dépression du centre de la toux.

Cette action est peu utilisée dans le cas de la morphine du fait de ses nombreux autres effets (mais c'est le plus puissant anti-tussif connu).

-Broncho-constriction par l'intermédiaire d'une histamino-libération.

Action sur le centre du vomissement

Le centre du vomissement est commandé par la chemo-receptive Trigger zone (CTZ)

- A faibles doses, la morphine stimule la CTZ, donc aura une action vomitive.
- A plus fortes doses, elle déprime le centre du vomissement : donc on aura une action antiémétique.

C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles, lors d'un traitement prolongé, les vomissements se voient essentiellement au début du traitement. On prescrit le plus souvent un antiémétique (de type neuroleptique, qui bloque la CTZ) pour les prévenir ou les supprimer.

- **Sur le système nerveux autonome**

La morphine a une action assez modérée portant sur les systèmes sympathiques et para-sympathiques (action centrale et périphérique) :

-Sympathique : elle stimule la libération des catécholamines des surrénales.

-Para-sympathique : elle entraîne une stimulation du noyau central du pneumogastrique responsable d'effets parasymphomimétiques prédominants : bradycardie et tendance à l'hypotension orthostatique.

- **Sur les muscles lisses**

Tube digestif

La morphine va entraîner :

- Une diminution du péristaltisme (gastrique et intestinal) due à une atonie des fibres musculaires gastriques et intestinales.
- Une augmentation du tonus du sphincter anal avec abolition du réflexe normal de la défécation.
- Une diminution des sécrétions gastriques (HCl) et pancréatiques.

Ces effets vont entraîner une constipation, tellement systématique et intense (conduisant à des fécalomes) lors des traitements prolongés, que l'on prescrit systématiquement un laxatif pour éviter que cette gêne n'oblige à l'interruption de ces traitements.

Voies biliaires

La morphine entraîne une augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter d'Oddi avec arrêt de l'évacuation biliaire et augmentation de la pression dans les canaux biliaires.

Voies urinaires

On va avoir une augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions de l'uretère.

- **Sur l'œil**

Elle provoque un myosis par stimulation centrale du noyau para-sympathique du nerf oculomoteur. Il ne disparaît pas en utilisation chronique (il peut être alors un bon signe d'intoxication chronique).

- **Sur le rein**

Elle va avoir un effet antidiurétique par diminution de la filtration glomérulaire (il y aurait une diminution du nombre de néphrons actifs) et augmentation de la sécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH).

- **Effets divers**

Elle va avoir une action histamino-libératrice pouvant expliquer une occasionnelle bronchoconstriction, une vasodilatation capillaire périphérique, et des rougeurs cutanées parfois difficiles à différencier d'effets allergiques (possibles mais exceptionnels).

Tendance à l'hypothermie (dépression du centre thermorégulateur hypophysaire et légère diminution du métabolisme basal).

Hyperglycémie à fortes doses (libération de catécholamines).

II-2-1-4. Posologie

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il sera donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie

progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

II-2-1-5. Pharmacocinétique [15]

a. Absorption

La biodisponibilité orale est faible (entre 20 et 30%).

b. Distribution

Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %. La morphine traverse la barrière hématoencéphalique et le placenta.

c. Métabolisme

Elle est métabolisée de façon importante en dérivés glucuroconjugués qui subissent un cycle entérohépatique.

Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.

d. Élimination

La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).

L'élimination des dérivés glucuroconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'élimination fécale est faible (< 10 %).

II-2-1-6. Intoxication à la morphine [16]

Il existe trois caractéristiques cliniques classiques de l'intoxication aux opioïdes : la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le myosis. De ces trois caractéristiques, la dépression respiratoire est prédominante, en son absence le diagnostic devrait être remis en question.

Il est important de conceptualiser que cette dépression respiratoire n'est pas qu'une conséquence de l'altération de l'état de conscience. La dépression respiratoire participe d'ailleurs partiellement à l'altération de l'état de conscience en entraînant une rétention de dioxyde de carbone (CO₂) qui peut amener à une narcose au CO₂.

La présence concomitante des trois caractéristiques classiques de l'intoxication aux opioïdes est plus variable et l'intensité de chacun des éléments peut fluctuer. Le myosis comme élément isolé est peu fiable pour poser le diagnostic d'intoxication aux opioïdes.

Au-delà de la triade classique, d'autres caractéristiques méritent d'être mentionnées. L'hypothermie est un élément fréquemment rencontré, qui témoigne d'un état hypoactif prolongé dans un environnement frais ou froid. Une immobilisation prolongée à la suite d'une intoxication aux opioïdes peut également entraîner une rhabdomyolyse, parfois significative, avec un possible syndrome compartimental (qui se caractérise par une augmentation de la pression qui s'exerce sur les tissus internes de ce que l'on appelle une loge musculaire (compartiment), située dans l'avant-bras ou le mollet) et insuffisance rénale aiguë secondaire.

La présence d'œdème pulmonaire a fréquemment été rapportée dans le contexte d'intoxication aux opioïdes.

Au niveau cardiovasculaire, les opioïdes peuvent entraîner une vasodilatation causant une diminution surtout orthostatique de la tension artérielle. Le relargage d'histamine, variable d'un opioïde à l'autre, peut également induire divers degrés d'hypotension.

Au niveau gastro-intestinal, les opioïdes peuvent entraîner des nausées et des vomissements de même qu'une constipation.

II-2-1-7. Traitement d'une intoxication à la morphine [16]

La méthode de décontamination de choix reste le charbon activé. Il pourra être envisagé dans les ingestions orales récentes (idéalement moins d'une heure post-ingestion).

Le traitement symptomatique du patient intoxiqué aux opioïdes vise d'abord à assurer le maintien des fonctions vitales.

L'évaluation de la perméabilité des voies respiratoires, de la capacité du patient à s'oxygéner et à se ventiler spontanément devrait constituer les premiers gestes de la prise en charge. Il peut être nécessaire de dégager les voies respiratoires par les manœuvres usuelles (lever la tête de lit à 90°, assurer un bon dégagement des voies respiratoires, stimuler la respiration profonde par des ordres verbaux clairs jusqu'à ce que la personne soit plus éveillée et alerte). Il est recommandé d'assister au besoin, à l'aide d'un ballon-masque (*bag-valve mask*), les patients en dépression respiratoire afin, d'une part, d'assurer une oxygénation acceptable et d'autre part, de diminuer l'hypercapnie.

Si la perméabilité des voies respiratoires ou l'oxygénation adéquate ne peuvent être obtenues, une intubation endotrachéale devrait alors être envisagée afin de prendre le contrôle définitif de ces fonctions vitales. L'utilisation de naloxone chez le patient déjà intubé n'est pas recommandée.

La naloxone (Narcan®, Nalone®) [17]

Si l'oxygénation et la ventilation peuvent être maintenues en supportant le patient, un traitement à la naloxone peut être débuté.

La naloxone est un antidote des morphinomimétiques, En effet, c'est un antagoniste compétitif des récepteurs *mu* permettant de supprimer complètement la toxicité des opioïdes. Il est administré afin de déplacer la morphine de ses récepteurs bulbaires et d'arrêter son action.

Administrée seule, la naloxone est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres. Lorsqu'elle est injectée chez un sujet ayant reçu de la morphine, il en antagonise les effets.

Son action dépend :

- de la dose et de la puissance du morphinomimétique à antagoniser,
- de l'intervalle séparant les administrations des deux produits.

Le Narcan® se présente sous la forme d'une ampoule de chlorhydrate de naloxone de 1 ml (0,4 mg/ml).

La voie d'administration prioritaire est la voie intra-veineuse (IV), mais lorsque cette voie est impossible ou difficile, le produit peut être administré par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM).

Son délai d'action est de 30 secondes à 2 minutes s'il est administré par voie IV et de 1 à 3 minutes s'il est injecté par voie IM ou SC.

La durée de son action est de 20 à 45 min après injection IV, et de 2 à 3 heures en IM ou SC.

Une ampoule de naloxone se dilue dans 9 ml de NaCl à 9‰.

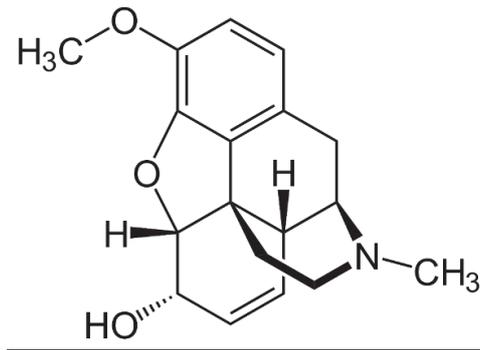
On injecte le produit dilué en IV toutes les 3 minutes jusqu'à restauration d'une fréquence respiratoire (FR) > 10 resp/min. Dès restauration d'une FR > 10, il faut mettre en place une dose d'entretien en IV :

- soit 2 mg (5 ampoules de 1 ml) de Narcan®, en perfusion dans 500 ml de sérum glucosé à 5% ;
- soit 0,4 mg (1 ampoule de 1 ml) dans 9 ml de NaCl à 9‰, débit de 5 ml/h, à la seringue électrique.

Il existe des effets indésirables, souvent liés à des doses administrées trop importantes, qui sont :

- frissons, sueurs,
- érythème,
- excitation psychomotrice, anxiété,
- retour brutal de la douleur,
- tachycardie,
- hypertension artérielle,
- œdème aigu pulmonaire.

II-2-2. La codéine



Molécule 5 : la codéine (wikipédia commons)

II-2-2-1. Présentation [18]

La codéine est un autre alcaloïde de l'opium utilisé en thérapeutique comme analgésique, antitussif et antidiarrhéique.

Dans la Lamaline®, elle est utilisée pour ses propriétés analgésiques.

II-2-2-2. Mécanisme d'action [18]

Elle possède les mêmes propriétés pharmacologiques que la morphine mais elle est moins toxique. En effet, elle se fixe sur les mêmes récepteurs aux opioïdes que la morphine.

Elle exerce une action antalgique par liaison directe avec les récepteurs μ aux opioïdes.

Elle a un effet analgésique plus faible que la morphine. Par ailleurs, c'est un excellent sédatif de la toux. Elle a un effet antitussif supérieur à la morphine.

Elle est souvent utilisée dans les spécialités à dose exonérée de la liste des stupéfiants.

Per os, 60 mg de codéine équivalent approximativement à 10 mg de morphine.

II-2-2-3. Pharmacocinétique [19]

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 à 70 %.

Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures.

La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

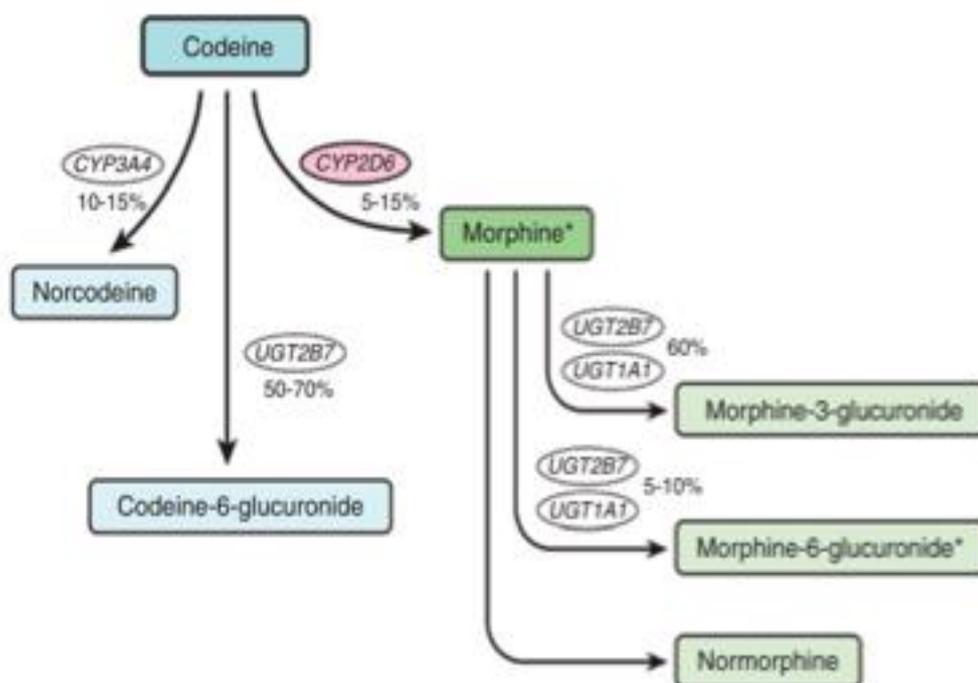
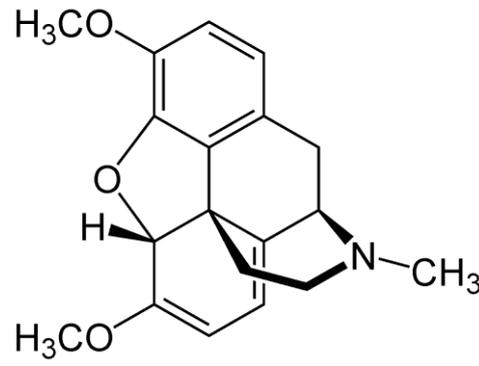


Figure 9 : Représentation des voies métaboliques de la codéine

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi intégralement par voie rénale (85 à 90 %), essentiellement sous forme de dérivés conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 à 70 % de codéine.

II-2-3. La thébaine [20]



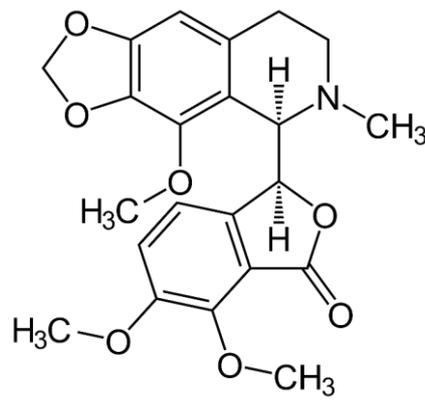
Molécule 6 : la thébaine (wikipédia commons)

C'est un autre alcaloïde retrouvé dans le pavot somnifère.

Elle n'a pas d'utilisation en thérapeutique à cause de ses effets convulsivants à dose élevée, mais est inscrite sur la liste des stupéfiants en raison de son squelette chimique.

Chimiquement proche de la codéine et de la morphine, elle est essentiellement utilisée pour créer des dérivés morphiniques hémisynthétiques (comme la buprénorphine, l'oxycodone ou la naloxone).

II-2-4. La noscapine [21]



Molécule 7 : la noscapine (wikipédia commons)

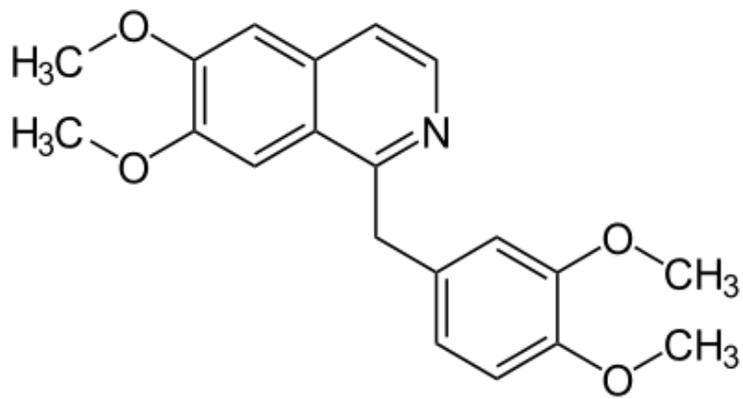
La noscapine est un dérivé opiacé, antitussif d'action centrale.

C'est un alcaloïde peu actif sur le SNC. En effet, aux doses thérapeutiques, il n'entraîne ni dépression des centres respiratoires, ni accoutumance, ni toxicomanie.

En association à la prométhazine, elle est utilisée dans la prise en charge des toux sèches.

Cette substance n'est pas considérée comme un stupéfiant

II-2-5. La papavérine [22]



Molécule 8 : la papavérine (wikipédia commons)

C'est un alcaloïde du pavot considéré comme non stupéfiant.

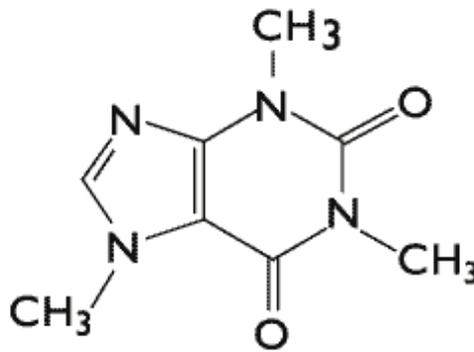
Il ne possède pas de propriétés analgésiques.

La papavérine est un inhibiteur de la phosphodiesterase. Ainsi elle est douée d'une action antispasmodique utilisée pour supprimer les contractions musculaires.

Elle est utilisée dans la prise en charge de spasmes musculotropes.

En association avec le charbon, la papavérine est utilisée dans la prise en charge de troubles fonctionnels intestinaux (Acticarbine®).

II-3. La caféine [23]



Molécule 9 : la caféine (wikipédia commons)

La caféine est une substance naturelle d'origine végétale utilisée pour ses propriétés stimulantes sur le système nerveux central, et connue depuis des milliers d'années. Elle est aujourd'hui très présente dans notre culture, et ainsi on la retrouve sous différentes formes, notamment dans les boissons telles que le café, le thé, les sodas industriels, boissons énergisantes, ainsi que dans des spécialités pharmaceutiques et compléments alimentaires.

II-3-1. Origine

La caféine est un alcaloïde d'origine végétale, appartenant à la famille des bases puriques ou plus précisément des méthylxanthines. C'est une substance présente dans les graines, les feuilles et les fruits de différentes plantes où elle agit comme mécanisme de défense naturel. En effet, la caféine est toxique pour les insectes, paralysant ou tuant ceux qui s'en nourrissent. En 1819, le chimiste allemand Friedrich Ferdinand Runge a isolé pour la première fois de la caféine relativement pure. Il la nomma «kaffein» en tant que composé chimique du café, qui en français devint caféine. La caféine n'est généralement pas synthétisée car elle est déjà disponible en grande quantité en tant que sous-produit de la décaféination.

II-3-2. Mécanismes d'action

- La caféine agit tout d'abord comme antagoniste compétitif des récepteurs de l'adénosine, neuromodulateur limitant la libération des principaux neurotransmetteurs excitateurs. Il existe plusieurs types de récepteurs différents A1, A2a et A2b et A3, qui sont des récepteurs couplés aux protéines G entraînant une inhibition (A1) ou une stimulation (A2) de l'adénylate cyclase modifiant ainsi les taux d'adénosine monophosphate

cyclique (AMPC) intracellulaire. On connaît mieux les A1 et A2 respectivement à haute et basse affinité pour l'adénosine, que l'on retrouve notamment au niveau du SNC, des bronches, des vaisseaux, et du cœur pour A1, régulant ainsi de nombreuses fonctions physiologiques. L'action de l'adénosine est complexe, car les effets de chacun des récepteurs peuvent être différents, voire même s'opposer mais globalement l'effet antagoniste de la caféine sera plus marqué par le blocage des récepteurs A1. L'inhibition des récepteurs A1 de l'adénosine, entraîne :

- une accélération du rythme cardiaque avec possibilité de palpitations,
 - la stimulation du système nerveux central avec augmentation de la vigilance et parfois de l'anxiété,
 - une bronchodilatation, ou plus précisément un effet antagoniste de la bronchoconstriction chez l'asthmatique où l'adénosine paraît jouer un rôle prépondérant,
 - une stimulation respiratoire par action centrale bulbaire, ce qui explique que la théophylline et la caféine soient utilisées pour la prévention de l'apnée du nouveau-né.
-
- La caféine est aussi un inhibiteur compétitif mais non spécifique des phosphodiésterases entraînant l'augmentation de l'AMPC intracellulaire ayant de nombreux impacts à différents niveaux de l'organisme (glycogénolyse, augmentation des sécrétions digestives, dilatation bronchique, vasculaire...) mais l'effet semble moins marqué aux taux circulants de caféine *in vivo*.

 - Il y a aussi une augmentation de la concentration de calcium disponible dans la cellule, avec notamment un rôle musculaire au niveau de l'actomyosine, augmentant ainsi la contraction.

 - La caféine va aussi modifier la libération de catécholamines, dont l'augmentation de la synthèse et du turnover de noradrénaline, modifier les concentrations régionales de dopamine et sérotonine. De plus, elle peut favoriser la transmission dopaminergique D2 par blocage des récepteurs A2a (récepteurs à l'adénosine).

- Enfin la caféine, peut avoir une légère action diurétique par diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et par augmentation de la vitesse de filtration glomérulaire.

II-3-3. Propriétés pharmacologiques

Au niveau cérébral :

La caféine va avoir un effet désinhibiteur, psychostimulant, avec augmentation de l'éveil (augmente le délai d'endormissement, rend le sommeil moins profond et abaisse le seuil de réveil) et de la vigilance, elle peut également stimuler le travail intellectuel, et parfois aussi l'anxiété.

A dose faible à modérée (jusqu'à 4 tasses de café/jour), la caféine contracte les vaisseaux sanguins cérébraux, d'où ses propriétés antimigraineuses. De plus, associée à certains analgésiques, elle pourrait augmenter leur pouvoir anti-douleur.

Au niveau cardiaque :

Elle va entraîner un effet inotrope positif (par augmentation de l'entrée de calcium durant le potentiel d'action), et chronotrope positif (tachycardie à dose élevée supérieures à 500 mg).

Au niveau du muscle strié :

Elle renforce les contractions et augmente le travail musculaire.

Au niveau broncho-pulmonaire :

Il y a relaxation des muscles lisses bronchiques et stimulation de la respiration.

Au niveau gastro-intestinal :

La caféine entraîne une stimulation des sécrétions digestives et la relaxation des muscles lisses intestinaux. Elle provoque aussi une dépression du sphincter inférieur de l'œsophage (possible reflux gastrique).

Effet diurétique léger.

Au niveau métabolique :

La caféine provoque une augmentation de la thermogénèse, une stimulation de la lipolyse et une augmentation des acides gras libres, de la néoglucogénèse, et de la glycolyse.

Les métabolites de la caféine contribuent aussi aux effets de la caféine. La paraxanthine est responsable de l'augmentation de la lipolyse. La théobromine, la théophylline contribuent aux effets de la caféine pour leur effet stimulant et leurs effets au niveau des muscles lisses.

II-3-4. Pharmacocinétique :

Absorption :

Par voie orale, la résorption est rapide, mais irrégulière par le tractus gastro-intestinal. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 15 et 120minutes et atteint 8-10mg/l pour des doses de 5-8mg/kg.

Par voie rectale la résorption est lente et irrégulière.

Par voie intramusculaire la résorption est lente.

Distribution

Chez l'adulte, le taux plasmatique est voisin de 1,5 microgramme par millilitre 1 h après 100 mg per os.

Chez le nouveau-né, on va retrouver un taux plasmatique compris entre 6 et 10 microgrammes par millilitre, 30 mn après 10 mg/kg per os.

La demi-vie de la caféine est d'environ 4h (entre 50-100h chez le nouveau-né, 10-15h chez la femme enceinte). Elle diminue pendant l'exercice physique, par une augmentation de son métabolisme (58%), et de l'activité de la xanthine oxydase (110%).

La caféine sera capable de franchir la barrière placentaire, de passer dans le lait, ainsi qu'au travers de la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

Le métabolisme de la caféine va se faire au niveau hépatique, il va y avoir une déméthylation conduisant à la paraxanthine(3-méthyl) très majoritaire (environ 80%). Il y aura aussi formation de théophylline et théobromine en quantité faible (surtout par le CYP1A2), oxydation et formation de dérivés de l'acide urique (acide 1-méthylurique).

Elimination

Chez l'adulte, la clairance est de 155ml/kg/h.

Elle va se faire au niveau rénal majoritairement, où l'on va observer une réabsorption tubulaire importante (peu excrétée).

Chez l'adulte, la caféine sera éliminée à raison de 10% sous forme inchangée, le reste le sera sous forme de métabolites.

III. TROISIEME PARTIE :

CAS D'UNE INTOXICATION A LA LAMALINE ET ENQUETE SUR UN ECHANTILLON DE PERSONNES INTOXIQUEES A LA LAMALINE®

III-1. Etude d'un cas d'intoxication à la LAMALINE® au CHU de Poitiers

Contexte :

Il s'agit d'un homme de 57 ans domicilié dans la Vienne qui a été admis au service des urgences de Poitiers via le SAMU le 24/02/13.

Il a été vu la dernière fois dans la matinée : tout allait bien, puis il est parti faire une sieste comme à son habitude. Il a été retrouvé par sa famille à 20 heures dans son lit, inconscient et non réveillable. Il y avait des boîtes de médicaments vides qui ont été retrouvées dans la poubelle : 7 blisters vides de Lamaline® (soit une dose totale ingérée de 33,6 g de paracétamol) ainsi que plusieurs blisters vides de Skenan® 10 mg (traitement de sa femme).

Les médecins suspectent une intoxication médicamenteuse volontaire.

Signes cliniques :

Il a nécessité une prise en charge par le SMUR en raison d'une inconscience. Il était en effet dans un coma profond (score de Glasgow =3).

En plus d'être inconscient et aréactif, il présentait une respiration spontanée, bruyante avec des aspirations sales.

Sa tension artérielle était fluctuante (environ 110/55), son pouls à 98/min.

Sa fréquence respiratoire était de 16 cycles par minutes.

Il avait les pupilles serrées, symétriques et réactives, sans mouvement anormal.

Son abdomen était souple et sans lésion cutanée visible.

Sa température corporelle était de 35°C, il existait des marbrures au niveau des genoux et les extrémités étaient froides.

Prise en charge :

○ A son arrivée aux urgences :

-Mise en condition : Intubation par voie oropharyngée

Sonde nasogastrique

Ventilation mécanique

-Perfusion : avec de la NORADRENALINE 8mg/4mL

-Pousse seringue électrique : MIDAZOLAM 50mg/2mL

-Médicaments injectables : ETOMIDATE LIPURO 20mg/10mL

CELOCURINE 50mg/2mL

FLUMAZENIL 0.5mg/5mL

-Surveillance : mis sous scope ECG et surveillance de la tension artérielle.

On peut remarquer que l'on retrouve le flumazénil dans la prise en charge médicamenteuse.

Cette molécule retrouvée dans la spécialité Anexate® est un antagoniste des benzodiazépines (BZD). Elle permet de mettre un terme aux effets sédatifs provoqués par les BZD. L'Anexate® est ainsi indiqué chez les personnes victimes d'un coma d'origine inconnue (si l'on pense que les BZD pourraient être la cause responsable) comme c'est le cas de ce patient.

La prise en charge initiale consista en une intubation oro-trachéale.

Dans les suites immédiates de l'intubation, il apparut un état de choc nécessitant un remplissage vasculaire de 2500mL de cristalloïdes et un traitement par noradrénaline.

Un protocole par NAC a été débuté avant la réception du bilan biologique. Une antibiothérapie par Rocéphine® fut instaurée devant la suspicion d'une pneumopathie d'inhalation.

Le scanner ne révéla pas de saignement intracrânien.

La radiographie thoracique mit en évidence une pneumopathie de l'ensemble du poumon droit.

Le bilan biologique initial a retrouvé un syndrome inflammatoire (globules blancs à 12400/mm³). Le patient présentait également une insuffisance rénale aiguë avec une créatinine à 290 µmol/l sans hyperkaliémie associée, et une rhabdomyolyse avec des créatinines phosphokinases (CPK) à 75000 UI/l.

Le bilan hépatique était perturbé, et il existait une discrète cytolyse.

A ce stade, la paracétamolémie fut augmentée de 229 µg/ml (zone thérapeutique = 10-20 µg/ml).

Le patient fut transféré dans le service de réanimation médicale devant l'état de choc associé à une défaillance multi-viscérale et l'intoxication au paracétamol.

○ A son arrivée dans le service de réanimation médicale :

La pression artérielle était à 97/34 sous Noradrénaline, la fréquence cardiaque à 162batt/min, la température à 33,8°C, et la fréquence respiratoire à 22 cycles par minutes. L'examen clinique était inchangé hormis une majoration des marbrures.

La prise en charge initiale consista en la poursuite du remplissage vasculaire et l'augmentation de la Noradrénaline, la réalisation d'une ventilation protectrice, la poursuite de la N-acétylcystéine et un avis auprès du Centre Anti-Poison d'Angers.

Après avis du Centre Anti-Poison, la N-acétylcystéine fut poursuivie et un avis a été pris auprès d'un centre transplanteur hépatique. Après une discussion entre les médecins du service de Réanimation Médicale du CHU de Tours et le chirurgien hépatique greffeur, il a été décidé une poursuite du traitement de l'état de choc et un transfert du patient au CHU de Tours dès que son état le permettrait. Il n'a pas été retenu d'indication d'épuration par système MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) devant l'ammoniémie peu élevée.

Le système MARS® est une technologie innovante de la société GAMBRO-HOSPAL qui permet une détoxification sanguine conçue pour éliminer de manière sélective les toxines fixées sur l'albumine du sang des malades insuffisants hépatiques.

L'évolution fut par la suite rapidement défavorable entraînant son transfert par SMUR impossible avec :

- un état hémodynamique mal contrôlé malgré un remplissage vasculaire total de 7000 ml de cristalloïdes et l'augmentation des doses de noradrénaline jusqu'à 10 µg/kg/min,
- un état respiratoire médiocre malgré la ventilation protectrice et une ventilation en oxygène pur,
- l'apparition d'une défaillance hépatique (avec majoration de la cytolysé hépatique à 5 fois la normale) malgré la diminution de la paracétamolémie à 149 µg/ml à H+2,
- une insuffisance rénale aiguë anurique,
- et l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée,

Le patient décèdera le 25 février 2013 à 10h37.

Conclusion du médecin réanimateur :

Intoxication médicamenteuse volontaire au paracétamol et morphine compliquée d'une inhalation massive et d'un état de choc avec défaillance multi-viscérale d'évolution défavorable.

III-2. Enquête sur la responsabilité de la Lamaline® dans la survenue d'effets indésirables

Cette enquête est faite à partir de données recueillies dans le système national de pharmacovigilance.

Elle porte sur 51 cas de patients qui ont été admis dans le service des urgences de différentes régions entre 1991 et 2014. Dans chacun de ces cas, la Lamaline® semblait avoir joué un rôle dans cause de l'admission du patient à l'hôpital.

La recherche s'est faite à partir de mots clés, la « Lamaline® » en était donc l'un des principaux. Mais chaque cas est catégorisé en fonction de la nature de l'incident rencontré aux urgences. Ainsi, les mots clés : « pharmacodépendance », « sevrage », « surdosage », « surdosage accidentel », « surdosage volontaire » ont été utilisés dans la recherche de cas de patients.

Nous avons pu recueillir ainsi :

- 12 cas de pharmacodépendance
- 9 cas de sevrage
- 13 cas de surdosage
- 2 cas de surdosage accidentel
- 15 cas de surdosage volontaire

Sur les 51 cas, un cas a été écarté car il n'entre pas dans le cadre de l'enquête. En effet, il s'agit d'une patiente dont le traitement chronique comportait de la Lamaline®, mais dont l'arrivée aux urgences est due à une tentative de suicide par ingestion de 10 comprimés de Tercian® 100 mg.

III-2-1. Proportion Homme/Femme

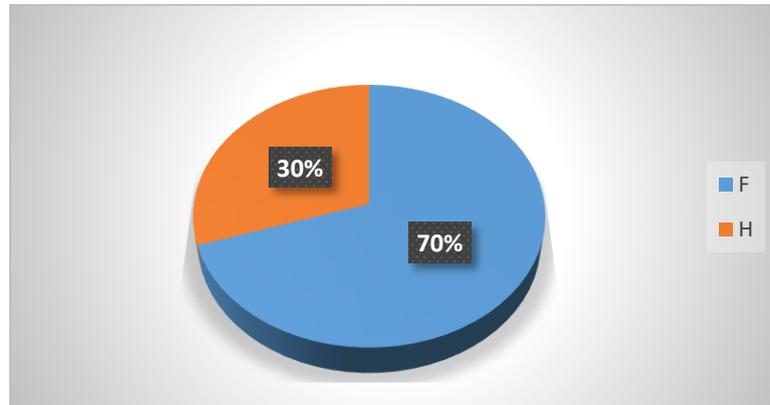


Figure 10 : Sexe des patients

Nous remarquons que dans la majorité des cas (7 cas sur 10), les intoxications dues à la Lamaline® concernaient des femmes. Cela peut s'expliquer par une large part des patients qui étaient traités par la Lamaline® dans le but de calmer les douleurs migraineuses, or on sait que le taux de prévalence de la migraine chez l'homme est de 6,1% et chez la femme de 17,6%, avec un ratio femme/homme de 3.84 [25]. Ce résultat est donc en rapport avec les données épidémiologiques de la migraine en France.

III-2-2. Répartition des cas par tranche d'âge

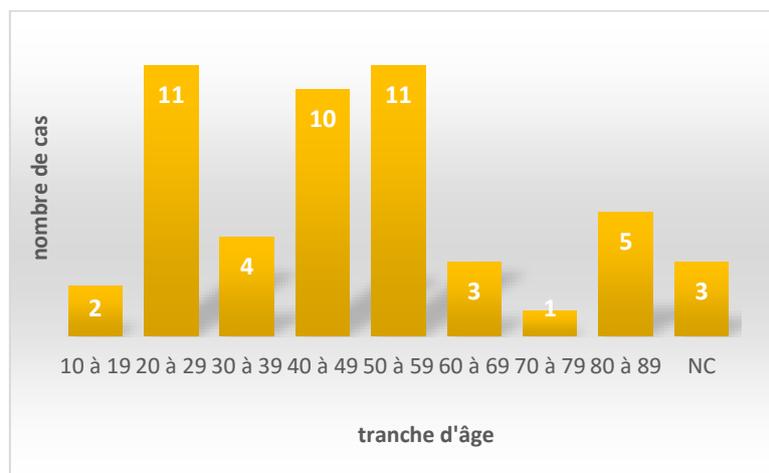


Figure 11 : Âge des patients

On peut constater que les personnes âgées ne sont pas les plus concernées par les intoxications à la Lamaline®, alors qu'elles sont les plus susceptibles d'avoir ce type de traitement.

III-2-3. Répartition sur le territoire

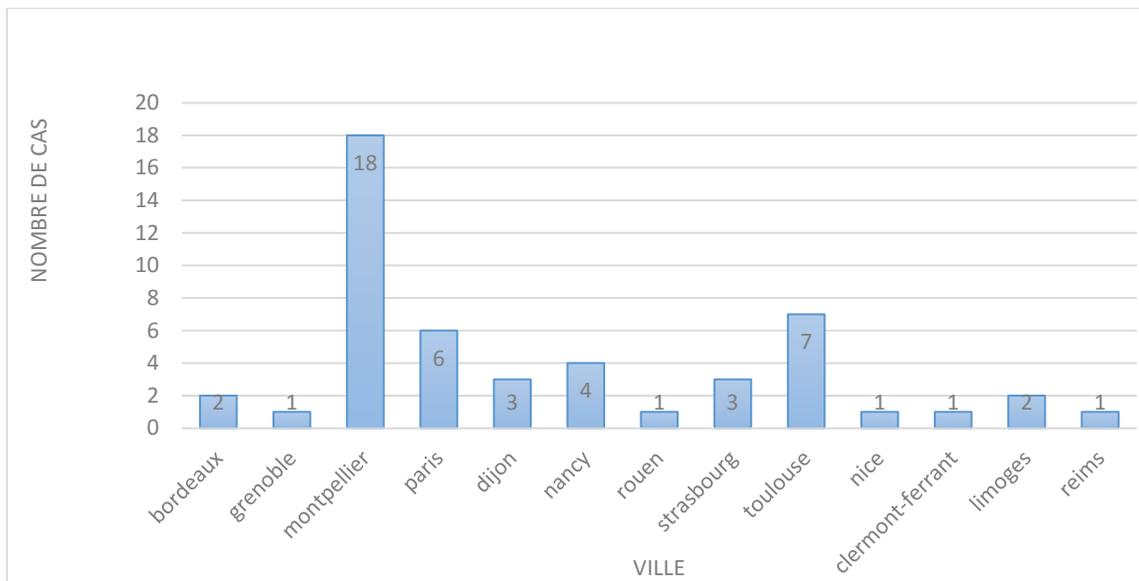


Figure 12 : Origine des notifications

Ce graphique montre la répartition des notifications en France. On note un nombre de cas particulièrement important provenant du CRPV de Montpellier, mais ce résultat n'est pas forcément objectif. En l'effet, on sait que le taux de prévalence estimé de la migraine en France est quasi identique suivant les régions.

Cela peut s'expliquer par le fait que les notifications sont très dépendantes des centres déclarants et que tous les cas ne sont pas systématiquement déclarés : il existe en effet une sous-notification importante

III-2-4. Date de notification

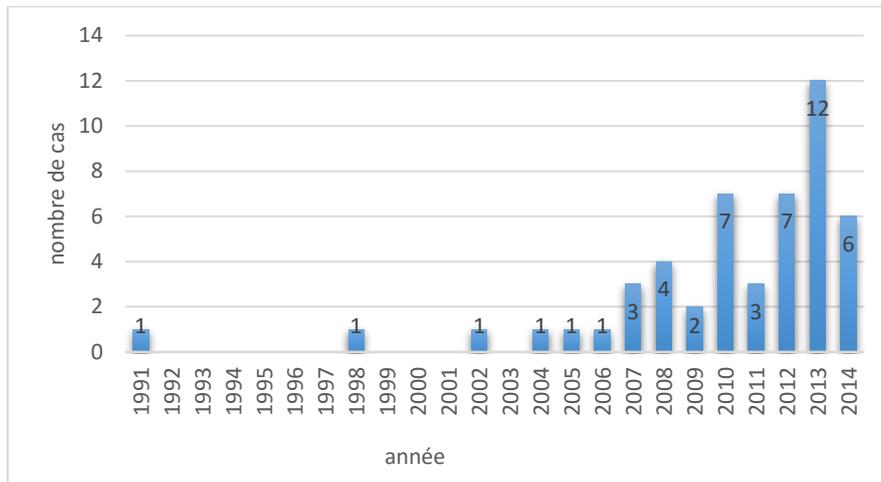


Figure 13 : Date d'enregistrement des notifications

Ce graphique montre que les cas récoltés ont augmenté ces dernières années. On peut remarquer que cette évolution est en rapport avec les données énoncées dans le paragraphe « données de prescription et d'utilisation » mentionnant que la consommation de la Lamaline® a augmenté depuis le retrait du dextropropoxyphène en 2011.

Cette augmentation de consommation explique ainsi l'augmentation de cas d'intoxication à la Lamaline®.

III-2-5. Formes galéniques rencontrées

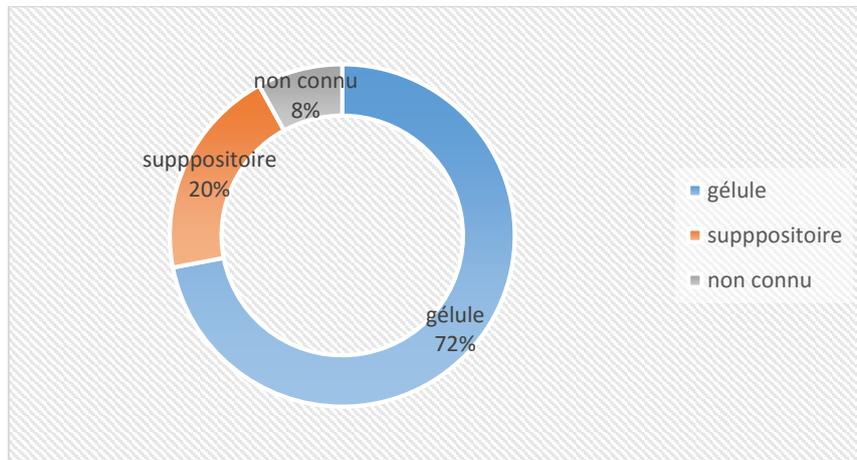


Figure14 : Proportion des formes gélules/suppositoires rencontrées.

On peut noter que la forme gélule est retrouvée bien plus souvent que la forme suppositoire dans les cas recueillis. Ce résultat est en accord avec les chiffres retrouvés précédemment dans le paragraphe : « Données de prescription et d'utilisation ».

On remarque néanmoins que la proportion de Lamaline® suppositoire retrouvée dans les cas d'intoxications est deux fois plus importante que la proportion de Lamaline® suppositoire prescrite. On peut expliquer ce résultat par le fait que la forme suppositoire, qui agit plus rapidement, est une forme plus susceptible d'entraîner une intoxication aiguë, d'autant plus que cette présentation sous forme de suppositoire est plus dosée en principe actif que la forme gélule.

III-2-6. Gravité

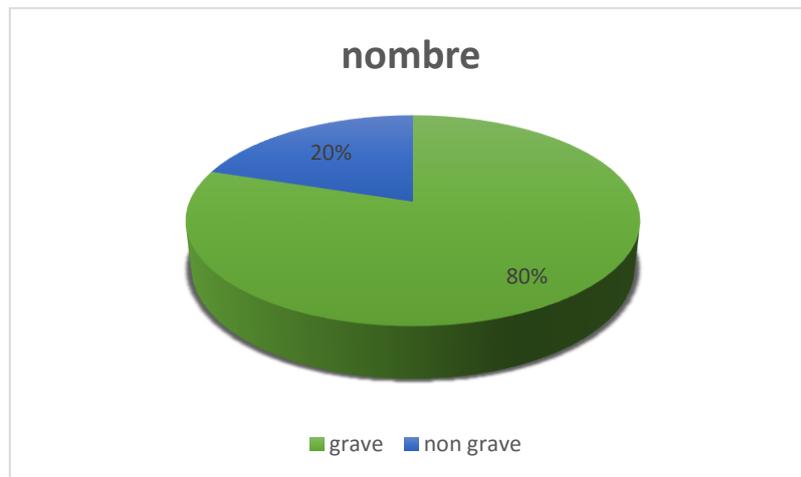


Figure 15 : Gravité de l'intoxication

Dans 4 cas sur 5, les effets indésirables rencontrés ont été considérés comme graves, c'est-à-dire qu'ils ont nécessité une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.

Cependant, cette proportion n'est pas celle retrouvée dans la vie de tous les jours. En effet, aux urgences on a davantage tendance à déclarer les cas graves plutôt que les cas non graves.

Dans les effets indésirables graves on a retrouvé : des dépressions respiratoires, des hépatites aiguës, des hépatites cytolytiques, des comas, des troubles cognitifs, des douleurs abdominales, une pancréatite, des nausées et des vomissements. Ont aussi été considérées comme effets indésirables graves, les céphalées dues à un usage excessif de Lamaline® (les patients ne répondant plus au traitement) puisqu'il a fallu réaliser un sevrage nécessitant une hospitalisation. Il en est de même pour les patients pharmacodépendants à la Lamaline® qui ont présenté un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal du médicament (confusion, agitation, idées délirantes).

Dans les effets indésirables non graves on a retrouvé : des insomnies, des anorexies, des nausées, des vomissements, des patients qui ont consommé des doses excessives Lamaline® à cause de fortes douleurs et dont il a fallu vérifier la paracétamolémie au service des urgences (pour ces patients il n'y a pas eu d'effet indésirable rencontré et la paracétamolémie était normale).

III-2-7. Effets indésirables graves

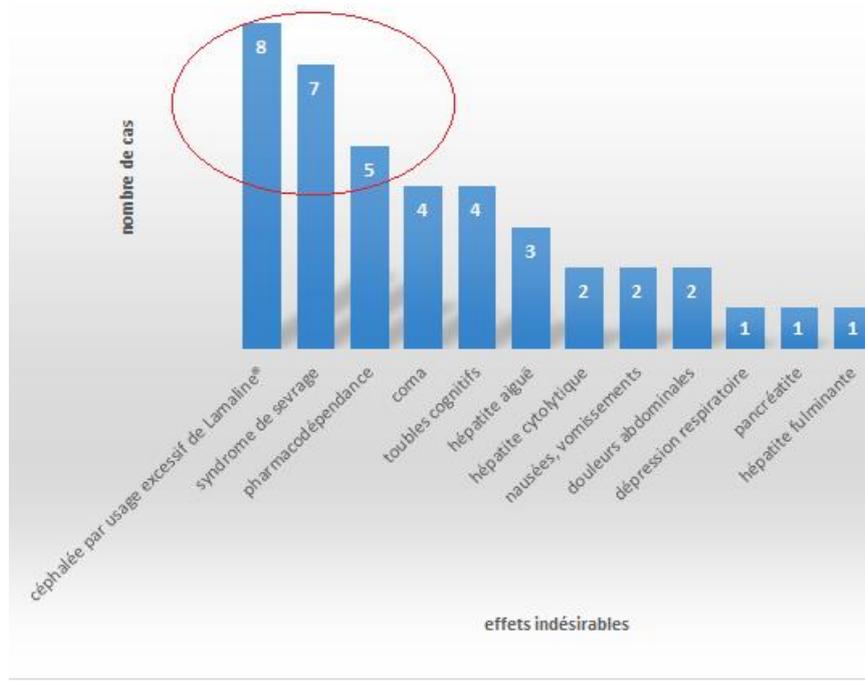


Figure 16 : Répartition des effets indésirables graves

On remarque que dans la moitié des cas, l'effet indésirable est dû à un problème d'accoutumance à la Lamaline®. En effet, on retrouve des personnes présentant des céphalées persistantes malgré leur traitement, des personnes qui déclarent un syndrome de sevrage (dû au manque de médicament) et des personnes pharmacodépendantes à la Lamaline®, ce qui se traduit par la prise d'une quantité de médicaments plus bien importante que celle recommandée.

On a par exemple le cas d'une femme de 41 ans qui a une consommation de 8 suppositoires de Lamaline® par jour et qui en prend parfois 4 en une prise (pour calmer ses migraines) ou le cas d'un homme de 52 ans qui prend 10 suppositoires de Lamaline® dans le cadre d'un syndrome polyalgique.

A ces intoxications volontaires, on peut ajouter un certain nombre de tentatives de suicide. On en relève 9 sur les 50 cas, qui ont pour conséquences : des hépatites aiguës, des hépatites cytolytiques, des troubles cognitifs, des comas, des douleurs abdominales et enfin une hépatite fulminante.

On note aussi le cas d'une intoxication involontaire. C'est un homme de 80 ans qui a pris 12 gélules de Lamaline® par jour à la place des 4 à 6 prescrites, ce qui a entraîné chez lui une chute responsable d'un état comateux.

III-2-8. Evolution

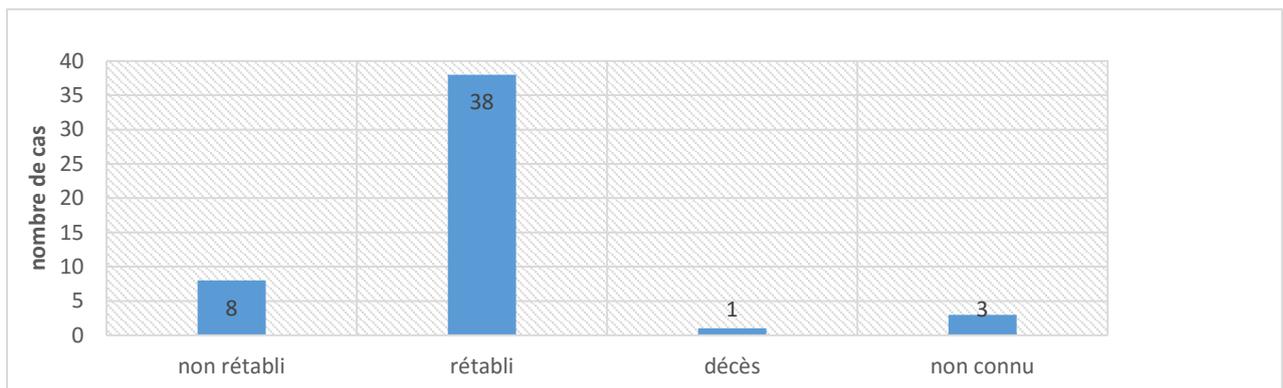


Figure 17: Evolution de l'intoxication

Dans 76% des cas, on peut remarquer que l'évolution de l'effet indésirable rencontré est favorable. Le patient ne présente plus de signe d'intoxication et ne présente aucune séquelle après sa prise en charge.

Dans 16% des cas, le problème rencontré n'est pas résolu, il s'agit en partie de personnes qui présentent une pharmacodépendance non contrôlée, ce qui entraîne chez eux des céphalées intenses dues à une inefficacité du traitement. On retrouve aussi des personnes qui présentent un traitement lourd à leur entrée à l'hôpital, dont l'intoxication à la Lamaline® est concomitante à la prise d'autres médicaments présents dans leur traitement chronique. Il s'en est suivi une hospitalisation prolongée.

On retrouve également un cas de décès, il s'agit d'une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) par prise de plusieurs molécules et notamment d'une quantité importante de paracétamol contenu dans la Lamaline®. A son arrivée, la patiente présentait une paracétamolémie à 315 µg/ml (zone thérapeutique = 10-20 µg/ml). Le sujet a présenté un arrêt cardio-respiratoire inférieur à 10 minutes et a développé une hépatite fulminante. La patiente est décédée dans le service 10 jours après son IMV.

CONCLUSION

La Lamaline® est un médicament à visée antalgique contenant trois principes actifs qui sont le paracétamol, la poudre d'opium et la caféine.

La poudre d'opium est une substance contenant différents alcaloïdes morphiniques pouvant entraîner un trouble de la vigilance et une addiction. Le pharmacien devra veiller à ce que le patient soit conscient de la nécessité d'être prudent lorsque ce médicament est pris au cours de situations à risques (comme la conduite de véhicule).

Comme avec toutes les spécialités combinées (qui contiennent notamment du paracétamol), il sera du devoir du pharmacien de rappeler au patient ce que contient précisément le médicament en question afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel. En effet, le risque serait que le patient ait recouru à une automédication inadaptée pouvant interagir de manière néfaste avec le traitement prescrit par le médecin.

Enfin le pouvoir addictogène de la Lamaline® devra être considéré par le pharmacien afin d'éviter tout risque de déviance de la part des patients.

Bibliographie

[1] : CALOP J, LIMAT S, FERNANDEZ C, AULAGNER G

Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition Elsevier Masson.2012.

[2] : HAUTE AUTORITE DE SANTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 08/05/2008)

Commission de la transparence avis du 23 mai 2012, disponible sur : <http://www.has-sante.fr>.

[3] : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance-CT012013013, 18 mars 2013. Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr>.

[4] : Anonyme

Lamaline® : effets néfastes, parfois graves.

Prescrire.2013. 33 : 907

[5] : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT

Résumé des caractéristiques du produit de la spécialité Lamaline® gélules, mis à jour le 28 juin 2010. Disponible sur le site : <http://www.ansm.sante.fr>.

[6] : INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE

Le mécanisme du paracétamol mieux compris.

Revue science et avenir santé. 11 février 2014. Disponible sur : <http://www.sciencesetavenir.fr>.

[7] : P. ALLAIN

Inhibiteur des cyclooxygénases, AINS-Paracétamol : inhibiteur des COX-3.

Extrait de "Les médicaments" 3ème édition. Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/>

[8] : M. SEIRAFI, A. ITEN, A. HADENGUE

Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Revue médical suisse. 2007, 129. Disponible sur : <http://www.revmed.ch/mh>.

[9] : Kerckhove N, Mallet C, François A, Boudes M, Chemin J, Voets T, Bourinet E, Alloui A, Eschalier A

Cav3.2 calcium channels: the key protagonist of the supraspinal effect of paracetamol. Pain.2014;155:764-72.

[10] : LOUVET A, BOITARD J, DAHRANCY S, DURIEZ A, DELTENRE P, PARIS JC, MATHURIN P.

La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif.

Gastroentérologie clinique et biologique, 30. Edition Elsevier Masson. 2006. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com>.

[11] : CENTRE ANTI-POISON

Traitement des intoxications au paracétamol. Consulté en mars 2016. Disponible sur : <http://www.centreantipoisons.be>.

[12] : DR PERUS O

Les morphiniques. Extranet du CHU de Nice. Disponible sur : <https://extranet.chu-nice.fr>.

[13] : ZUOLEI C, TIANZUO L, BINGXI Z

Morphine postconditioning protects against injury in the isolated rat hearts.

J Surg Res. 2008 ; 145, 2:287-294.

Disponible sur : <http://www.journalofsurgicalresearch.com>.

[14] : MORICE V

Les antalgiques centraux ou opioïdes.

Cours de la faculté de médecine de Pierre et Marie Curie à Paris.

Disponibles sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.11.3.html>

[15] : VIDAL

Disponible sur : <https://www.vidal.fr>.

[16] : LAROCQUE A

Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes. Bulletin d'information toxicologique 2012;28(4):34-43. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/protocole-de-traitement-de-...>

[17] : CHATAP G

Propriété de la naloxone. Disponible sur : www.antalvite.fr/pdf/PROTOCOLE_antidote_morphine.pdf.

[18] : HERON JF

Chapitre soins palliatifs. Disponible sur : http://www.oncoprof.net/Generale2000/g15_Palliatifs/index/Index_sp07.php.

[19] : VIDAL

Disponible sur le site : https://www.vidal.fr/Medicament/dafalgan_codeine-4741-pharmacocinetique.htm.

[20] : DICTIONNAIRE DE L'ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE

Disponible sur le site : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Th%C3%A9ba%C3%AFne>.

Mis à jour le 20 novembre 2015.

[21] : VIDAL

Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/2525/noscapine/>.

[22] : VIDAL

Disponible sur le site : <https://www.vidal.fr/substances/6665/papaverine/>.

[23] : CHABAUD M

Antenne Médicale de Prévention du Dopage Languedoc-Roussillon. Disponible sur :
http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R277/A5270/LaCafeine.pdf.

[24] : HENRY P, TYOURIO C

Epidémiologie de la migraine. Mis à jour sur :
http://lara.inist.fr/bitstream/handle/2332/1371/INSERM_migraine2.pdf?sequence=2.

Résumé

La Lamaline® est un médicament exclusivement français contenant trois principes actifs : le paracétamol, la poudre d'opium et la caféine. La combinaison de ces trois substances expose le patient à un risque accru d'intoxication notamment lorsque celui-ci a recours à l'auto médication. D'autre part, la poudre d'opium est susceptible d'entraîner une dépendance non négligeable chez les patients.

Dans cette thèse chaque principe actif de la Lamaline® est analysé : mécanisme d'action, propriétés pharmacologiques, posologie, pharmacocinétique et traitement de l'intoxication.

Une analyse d'un cas de patient intoxiqué à la Lamaline®, recueilli au service des urgences du CHU de Poitiers, a été effectuée.

Enfin, une étude a été réalisée sur 51 cas récoltés sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) dans lesquels la Lamaline® était impliquée.

A travers ce travail, nous avons pu constater que le nombre de notifications dues à la Lamaline® augmente depuis ces dernières années du fait d'une prescription plus importante. D'autre part, on a pu relever que la pharmacodépendance à la Lamaline® représente la moitié des cas recueillis.

Il sera donc du devoir du pharmacien de rappeler régulièrement au patient la posologie du médicament et le mettre en garde sur une possible accoutumance à la Lamaline®.

Mots clés : Lamaline®, paracétamol, pharmacovigilance, pharmacodépendance, effets indésirables, intoxication.

Thèse Pharmacie : Poitiers 2016

La Lamaline® est un médicament exclusivement français contenant trois principes actifs : le paracétamol, la poudre d'opium et la caféine. La combinaison de ces trois substances expose le patient à un risque accru d'intoxication notamment lorsque celui-ci a recours à l'auto-médication. D'autre part, la poudre d'opium est susceptible d'entraîner une dépendance non négligeable chez les patients.

Dans cette thèse chaque principe actif de la Lamaline® est analysé : mécanisme d'action, propriétés pharmacologiques, posologie, pharmacocinétique et traitement de l'intoxication. Une analyse d'un cas de patient intoxiqué à la Lamaline®, recueilli au service des urgences du CHU de Poitiers, a été effectuée.

Enfin, une étude a été réalisée sur 51 cas récoltés sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) dans lesquels la Lamaline® était impliquée.

A travers ce travail, nous avons pu constater que le nombre de notifications dues à la Lamaline® augmente depuis ces dernières années du fait d'une prescription plus importante. D'autre part, on a pu relever que la pharmacodépendance à la Lamaline® représente la moitié des cas recueillis.

Il sera donc du devoir du pharmacien de rappeler régulièrement au patient la posologie du médicament et le mettre en garde sur une possible accoutumance à la Lamaline®.

Mots clés : Lamaline®, paracétamol, pharmacovigilance, pharmacodépendance, effets indésirables, intoxication.

