

N° d'ordre :

N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR

D'EL-OUED

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

LES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES

-CAS DU PARACETAMOL-

Promoteur :

BOUALI N

Présenté par :

KADDOUR MAROUA

MESGHOUNI Amal

SEBAA Hiba

SLIMANI Islam

Année universitaire 2014/2015

Remerciement

Nous remercions Allah de mon 'avoir donné la force et le courage pour pouvoir réaliser ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre promoteur **BOUALI** Noureddine qui a bien voulu nous encadrer durant ce mémoire de fin d'études, et qui a donné les conseils, orientation et également Nous tenons à remercier tous les enseignants de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, en particulier **Dr. HAMAD** Brahim et **Dr. HADEF** Leila.*

*Nous tenons à remercier **LAYB** Brahim, pour son aide et ses conseils.*

*Nous tenons à remercier **MADA** Ismail, pour son aide et ses conseils.*

*Nous tenons à remercier également **Mr. DJOURM** Noureddine, post graduation spécialisé mangement, licence science commerciales médecin vétérinaire qui nous a participé et a donné des informations intéressants.*

*Nous remercions vivement monsieur **BOUAFIA** Khalil, licence bibliographie économie et information pour son aide et ses conseils.*

Nous remercions les étudiants de notre promotion spécialité toxicologie qui nous ont aidés dans ce travail.

Nous remercions tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire

Hiba

Maroua

Islam

Amal



Sommaire

Sommaire

Introduction	
Liste de figures	
Chapitre I : Généralité sur les intoxications.....	03
I.1. Les intoxications	03
I.1. 1. Toxicologie	03
I.1. 2. Toxine	04
I.1. 2.1. Evaluation de toxique	04
I.1. 2.2. Relation de dose effet et dose réponse	06
I.1. 2.3. Les principales manifestations toxiques	08
I.1. 2.4. Les principaux types des effets toxiques	09
I.1. 3. Les intoxications	12
I.1. 3.1. Définition.....	12
I.1. 3.2. Type des intoxications	12
I.1. 3.3. Mécanismes des intoxications	12
I.1. 4. Toxicité	13
I.1. 4.1. Définition.....	13
I.1. 4.2. Types de toxicité	13
I.2. Les intoxications médicamenteuses	15
I.2.1. Les médicaments	15
I.2.1.1. Définition	15
I.2.1.2. Les formes	16
I.2.1.3. Les voies d'administration des médicaments	17
I.2.1.4. Classification	18
I.2.2. Les intoxications médicamenteuses	19
I.2.2.1. Définition	19
I.2.2.2. Interaction médicamenteuse.....	20
I.2.2.3. Les causes	20
I.2.2.4. Relation dose -effet des médicaments.....	20
I.2.2.5. Les symptômes.....	21
I.2.2.6. Diagnostiques et traitements des intoxications	22
Chapitre II : Paracétamol	24
II.1. Généralité du Paracétamol	24

II.1.1. Historique	24
II.1. 2. Définition.....	25
II.1. 3. Composition chimique.....	25
II.1. 4. Structure	26
II.1. 5. Propriétés physicochimiques.....	27
II.1. 6. Caractères organoleptiques.....	29
II.1.7. Forme galénique.....	29
II.1. 8. Utilisation.....	29
II.2. Pharmacocinétique du Paracétamol	29
II.2. 1. L'absorption	30
II.2. 2. Distribution.....	31
II.2. 3. Biotransformation.....	31
II.2. 4. L'élimination	34
II.3. Mécanismes d'action du Paracétamol	35
II.3. 1. Mécanisme de la douleur.....	35
II.3. 2. Mécanisme de la fièvre	35
II.3. 3. Action antipyrétique-analgésique.....	36
II.4. Indications.....	38
II.4.1. Traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique.....	39
II.4.2. Traitement symptomatique de la fièvre.....	39
II.5. Contre indications.....	39
Chapitre III : La toxicité du paracétamol	40
III.1. Intoxication du Paracétamol	40
III.1.1. Définition	40
III.1.2. Les types des intoxications du Paracétamol	40
III.1.2.1. Intoxication aiguë du Paracétamol	40
III.1.2.2. Intoxication chronique du Paracétamol	41
III.2. Toxicité du Paracétamol.....	41
III.2.1. Toxicité hépatique.....	41
III.2.2. Toxicité rénale.....	43
III.2.3. Toxicité oculaire	44
III.2.4. Toxicité cancérogène.....	44
III.2.5. Toxicité tératogène.....	44
III.2.6. Toxicité mutagène	45

III.2.7. Pharmacodépendance.....	45
III.3. Interactions médicamenteuses.....	45
III.4. Effets des intoxications du Paracétamol	46
III.4.1. Effets indésirables des intoxications du Paracétamol.....	46
III.4.2. Effets secondaires des intoxications du Paracétamol.....	48
III.5. Prise en charge	48
III.5.1. Symptômes	48
III.5.2. Traitement	49
III.5.2.1. Epurateur.....	51
III.5.2.2. Antidotique.....	51
III.5.2.3. Traitement de support.....	51
III.6.Présentation d'un cas.....	52
Conclusion	
Résumé	
Références bibliographiques	
Annexes	



liste de figures

Liste de figures

Numéro	Titre	Page
Figure 01	dose-effet	09
Figure 02	dose-réponse dose-effet	09
Figure 03	les médicaments	17
Figure 04	les formes des médicaments	18
Figure 05	Relation dose – effet	23
Figure 06	Formule chimique et molécule de paracétamol	28
Figure 07	Formule chimique du paracétamol.	28
Figure 08	dégradation du paracétamol	31
Figure 09	Biotransformation du paracétamol dans le foie chez les carnivores domestiques	35
Figure 10	AM404-un métabolite du paracétamol	40
Figure11	L'anandamide- un Cannabinoïde	40
Figure 12	toxicité hépatique du Paracétamol	47



*liste des
abréviations*

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens.

ATC : Anatomique Thérapeutique Et Chimique.

ATP : Adénosine Triphosphate.

AVK : Anti Vitamine K.

C° : Degré Celsius.

CB : Connabinoïdes.

CL 50 : Concentration Létale 50.

COX : Cyclo-Oxygénases.

CYP1E2: Cytochrome 1E2.

CYP2D6: cytochrome 2D6.

CYP2E1: Cytochrome 2E1.

CYP3A4: Cytochrome 3A4.

DCI : Dénomination Comme International.

DE 50 : Dose Effective 50.

DES : Dose Sans Effet.

DIVE : Directement Du Végétal Et De L'environnement.

DJA : Dose Journalier Admissible.

DL 50 : Dose Létale 50.

DMT : Dose Maximale Toléré.

EFSA : L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (en anglais European Food Safety Authority).

Ex: Example.

FAO: Food and Agriculture Organization Of The United Nations.

ICAM : Inter Cellule Adhésion Molécule.

IgE : Immunoglobuline E.

IgG : Immunoglobuline G.

IgM : Immunoglobuline M.

IV : Intra Veineuse.

JMPR : Journal des Marches Populaires Romandes.

Kg : kilogramme.

LDL : Lipoprotéine De Basse Densité.

LMR : Limite Maximale De Résidus.

Mg/kg : Milligramme/ Kilogramme.

N.B : Nota Bene.

NAPAP : N-Acétyle-Paranitrophénol.

NAPQI : N-acétyle parquions imine.

NOEL: No Observed Effective Level.

OMS : Organisation Mondiale De La Santé.

PAP : para-aminophénol.

PGHS : L'enzyme Prostaglandine H₂ Synthèse.

PH : Potentiel Hydrogène.

PLS : Position Latérale De Sécurité.

POX : Peroxydase.

U.V : L'Ultra-violet.



Introduction

Introduction

Les intoxications sont devenues la première cause d'admission à l'hôpital des sujets jeunes dans les pays développés. La moyenne d'âge du suicidant s'allonge progressivement avec une augmentation constante des intoxications volontaires ou accidentelles chez la personne âgée. La mortalité reste également importante, voire incompressible pour certains toxiques, malgré une prise en charge symptomatique qui paraît optimale (MALMAISON, 1957).

Les intoxications médicamenteuses restent un des motifs principaux de consultation aux urgences et d'admission en réanimation. La cause de ces intoxications s'est peu à peu modifiée avec les progrès thérapeutiques et les modifications de la pratique médicale. Il s'agit le plus souvent d'intoxications volontaires, effectuées dans un but suicidaire. Mais il peut également s'agir d'une ingestion accidentelle, par exemple dans le cas où un médicament a été laissé à la portée d'un enfant ou, plus rarement, à la suite d'une erreur, notamment au déconditionnement d'un médicament. Un accident thérapeutique, par erreur de posologie ou par surdosage, peut être responsable pour de tableaux cliniques très graves. Pour chacun des toxiques les plus fréquemment incriminés dans les intoxications médicamenteuses (MALMAISON, 1957).

Le plus souvent les intoxications sont dues à la prise (par ordre décroissant) : de benzodiazépines, d'antalgiques, d'antidépresseurs, de neuroleptiques, de carbamates, de barbituriques et de psychotropes. Les intoxications médicamenteuses peuvent engendrer n'importe quel type de symptôme selon le médicament impliqué. Parmi les médicaments des familles antalgiques le paracétamol prend la première classe dans les intoxications médicamenteuses avec un pourcentage de 7.12 %. L'intoxication aux salicylés est potentiellement grave chez l'enfant et le vieillard (ANONYME, 2005).

Vu que le paracétamol est un antipyrétique et analgésique largement utilisé en vente libre, ce médicament se distingue par la rareté de ses effets indésirables aux doses thérapeutiques. Néanmoins, l'intervalle thérapeutique est relativement étroit, avec un risque sérieux et souvent sous-estimé d'hépatotoxicité en cas d'ingestion massive unique ou répétée.

A travers ce modeste travail nous essayons de présenter l'effet de l'utilisation abusive et non contrôlée du paracétamol. Pour cela nous avons présenté les intoxications médicamenteuses dans un premier chapitre suivi par le deuxième chapitre qui regroupe toutes les informations sur le paracétamol et enfin la toxicité du paracétamol illustré par la présentation d'un cas à l'EPH d'El Oued.

Chapitre I:

Les intoxication médicamenteuses

I.1. Les intoxications

I.1. 1. Toxicologie

On s'accorde généralement pour donner au mot toxicologie une origine grecque. «Toicon», désignant un arc et surtout les flèches empoisonnées dont certaines peuples a des faisaient usage pour tuer efficacement leurs ennemis. D'autres croient que le nom proviendrait de « taxus », l'arbre qui servait à la fois à la confection des flèches et dont on extrayait des baies toxiques un poison servant à enduire le bout de ces flèches. D'une certaine façon. On peut dire qu'il s'agissait donc, à l'origine de l'art de confectionner des poisons. Progressivement, certains développèrent également l'art de se prémunir contre les effets toxiques de ces poisons (VIAU et TARDIF, 2003).

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons (GILLES, 2004). Est une science multidisciplinaire qui étudie les toxiques ou poisons de leur nature, de leurs propriétés physiques et chimiques et biologiques, de leurs actions sur l'organisme (FABRE et TRUHAUT, 1971) et l'impact des xénobiotiques (substances étrangères) (BENYOUSSEF et BELGUITH, 2014). Elle étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants (GILLES, 2004).

La toxicologie s'intéresse particulièrement à l'identification du danger et à l'analyse du risque lié à l'exposition des organismes vivants aux xénobiotiques (agents chimiques, physiques et d'origine biologiques) dans le but de définir les modèles expérimentales moléculaires (FABRE et TRUHAUT, 1971). Elle repose sur la recherche et l'analyse des substances toxiques dans différents produits : médicaments, cosmétiques, aliments, produits chimiques (produits d'entretien, peintures, solvants...). Ces poisons peuvent être d'origine animale (venin), végétale (plante vénéneuse), bactérienne, chimique... Le but est de détecter ces substances toxiques mais aussi de lutter contre leurs effets néfastes dans l'organisme ou l'environnement. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine: l'agriculture, l'alimentation, l'industrie pharmaceutique, l'environnement, les milieux de travail... etc. (GILLES, 2004). Rappelons que ce n'est pas le rôle de la toxicologie d'élucider un mécanisme de pathogenèse associée à une exposition. Cependant, dans la mesure où il s'agit d'une science expérimentale, nos connaissances mécanistiques influencent grandement les tests mis au point pour étudier la dangerosité d'une substance (FABRE et TRUHAUT, 1971).

I.1. 2. Toxine

Un poison, ou toxique, est une substance capable de perturber le fonctionnement normal d'un organisme vivant. Il peut être de source naturelle (ex: poussières, pollen) ou artificielle (ex: urée formaldéhyde), ou de nature chimique (ex: acétone) ou biologique (ex: aflatoxines, anthrax). Les produits chimiques font partie intégrante de notre vie. Le développement scientifique et technologique s'accompagne de leur augmentation importante, tant en diversité qu'en quantité et, par conséquent, de l'augmentation du nombre de personnes qui y sont exposées. Ils se trouvent partout dans l'air que nous respirons, dans nos aliments, nos médicaments, nos cosmétiques, etc. et nous y sommes fréquemment exposés dans nos loisirs, dans notre milieu de travail,....etc. (GILLES, 2004).

Un toxique est toute substance qui après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit, à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées (toxicité aiguë) ou par petites doses longtemps répétées (toxicité chronique), provoque, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou plusieurs fonctions, troubles pouvant aller jusqu'à l'annihilation complète et même provoquer la mort (FABRE et TRUHAUT, 1971).

I.1. 2.1. Evaluation de toxique

I.1. 2.1.1. La concentration létale (CL50)

La concentration létale médiane (CL50) est la concentration d'une substance déduite statistiquement qui devrait provoquer au cours d'une exposition, ou après celle-ci, pendant une période définie, la mort de 50 % des animaux exposés pendant une durée déterminée. (ANONYME, 2005). La CL50 est retenue comme SLOD DTL (PIERRE et *al.*, 2009)

Elle peut également être considérée pour dériver ou estimer des AEGL-3, ERPG-3, TEEL-3, IDLH (PIERRE et *al.*, 2009).

I.1. 2.1.2. La dose létale (DL50)

La dose létale médiane (DL50) est la dose unique débite statistiquement, censée provoquer la mort de 50% des animaux auxquels la substance a été administrée *neris*. Méthodologie de renseignement des fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques (ANONYME, 2005).

La Dose Létale 50 (DL50) correspond à la quantité de substance (exprimée en masse de toxique par kg de poids corporel) qui produit la mort de la moitié de la population (AMIARD, 2011).

I.1. 2.1.3. Dose Effective 50 (DE50)

Chez les espèces mammaliennes, lorsque le toxique pénètre dans l'organisme par toutes les voies, sauf la voie pulmonaire, la toxicité s'exprime par la Dose Effective 50 (DE50). Elle correspond à la quantité de substance (exprimée en masse de toxique par kg de poids corporel) qui en moyenne produit un effet (vomissement, tremblement, ...) sur la moitié de la population (AMIARD, 2011).

I.1. 2.1.4. La Dose Journalière Admissible (DJA)

La dose journalière admissible est l'estimation de la quantité de substance active qui peut être ingérée quotidiennement par le consommateur, pendant toute sa vie, sans effet pour sa santé. Elle est calculée sur la base des critères toxicologiques à partir d'une dose sans effet (DES) ou NOEL (No Observed Effect Level) observée chez l'animal, divisée par un facteur de sécurité en tenant compte de la variabilité intra-individuelle et inter-espèce et de la nature 11 des effets de la substance en cas de besoin. Elles sont fixées par les instances d'évaluation scientifiques:

- La Direction du Végétal et de l'Environnement (DiVE) de l'AFSSA au niveau national.
- L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) et la JMPR (Joint FAO/WHO meeting on pesticide résidus) au niveau international (BERTRAND, 2009).

I.1. 2.1.5. Dose sans effet

Lorsqu'il s'applique aux résultats d'expériences sur l'animal, le terme « dose sans effet » se rapporte à la quantité d'une substance pouvant être ajoutée au régime d'un groupe d'animaux sans entraîner d'effets toxiques. Pour certaines substances, la quantité la plus élevée qu'on puisse incorporer aux aliments reste sans effet. Par contre, certains additifs alimentaires sont toxiques lorsqu'ils sont ingérés à hautes doses ; pour ceux-ci, on utilise la dose maximale sans effet. Cette dose sera déterminée chez l'espèce animale la plus appropriée et fondée sur les critères de toxicité les plus significatifs (FAO et OMS, 1973).

Lors de ses réunions, le comité a examiné divers effets qui, dans l'état actuel des connaissances, ne sont pas considérés comme toxicologiquement significatifs puisqu'ils sont réversibles et peuvent être totalement imputés à des ajustements physiologiques normaux. On peut citer ainsi les modifications de la flore intestinale, les effets laxatifs dus à l'augmentation de volume du bol intestinale ou à une action osmotique, la dilatation caecale et la diminution du taux de croissance entraînées par une teneur élevée en substances non digestibles, l'hépatomégalie et l'induction d'enzymes micro-somiques dues à une surcharge massive par certaines substances métabolisables (FAO et OMS, 1973).

I.1. 2.1.6. Dose maximale tolérée (DMT)

C'est la dose la plus forte pour laquelle aucune mortalité n'est observée dans le cadre d'études expérimentales destinées à déterminer la DL50. Des symptômes d'intoxication sont observés le plus souvent. S'exprime en mg/kg de poids vif (JOHN, 1977).

I.1. 2.1.7. Limite maximale de résidus (LMR)

C'est la concentration en résidus à ne pas dépasser dans les denrées alimentaires d'origine animale ou végétale pour éviter tout risque pour le consommateur. C'est une donnée qui concerne les aliments, s'exprime en ppm (mg/kg) ou en ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Les résidus sont toute substance pharmaco logiquement active;

- Principes actifs
- Excipients
- Produits de dégradation
- Leurs métabolites

Restant dans denrées alimentaires le médicament vétérinaire en question a été administré (SELLAL, 2014).

I.1. 2.2. Relation de dose effet et dose réponse

De façon générale, l'important de l'effet causé par un toxique augmente avec la dose de ce dernier, déterminant ainsi la relation dose-effet comme illustré à la figure 1. On constate que plusieurs relations dose-effet peuvent être dessinées pour des doses croissantes d'un toxique donné. Dans cet exemple schématique, la droite A pourrait correspondre à la production d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'une peroxydation lipidique dans un organe donné, la courbe B, à une diminution de l'activité d'une enzyme de cet organe, la

courbe C, à l'augmentation de la concentration sanguine de certaines protéines spécifiques de l'organe atteint et la courbe D, à la mesure morpho-métrique du volume de cellules nécrosées de l'organe. On constate qu'il y a gradation dans la gravité de ces effets, mais aussi un certain chevauchement entre ceux-ci, par ailleurs, la pente de ces droites varie (VIAU et TARDIF, 2003).

La figure 2 montre les relations dose-réponse qui pourraient être obtenues pour les mêmes mesures de toxicité. Dans ce cas, toutefois, il est nécessaire d'établir *a priori* l'importance de l'effet considéré comme significatif pour les fins de l'étude. On pourrait ainsi considérer qu'une augmentation de 20% de la peroxydation des lipides, une réduction de 35 % de l'activité de l'enzyme, une augmentation de 50% de la concentration sanguine des protéines tissulaires et l'observation de 3% et plus de cellules nécrosées constituent des effets « significatifs ». On réalise par la même occasion que toute modification de la définition d'effets significatifs modifie la position et peut-être l'allure générale de la courbe dose-réponse. Ce seuil d'effets significatif est souvent défini comme le 95^e centile des mesures obtenues dans un groupe de référence n'étant pas exposé au toxique à l'étude ou à d'autres substances susceptibles de causer les effets considérés. On constate par ailleurs que l'étalement de ces courbes varie de l'une à l'autre. Ainsi, la plage de doses entre le début d'une réponse et la réponse maximale est égale pour les courbes A et B alors qu'elle augmente pour les courbes C et D (COLLIN, 2012 ; VIAU et TARDIF, 2003).

Ce sont des courbes semblables qui sont tracées lorsqu'on souhaite classifier la toxicité létale relation de plusieurs composés. On administre des doses croissantes du toxique à des groupes d'animaux et on détermine, par interpolation, la dose qui correspond à une réponse létale de 50%, appelée « dose létale 50 » que l'on abrège en DL50. Plus la DL50 est faible, plus le produit est jugé toxique. On retient habituellement la classification suivante (VIALA, 1998) :

- Extrêmement toxique – $DL50 < 5 \text{ mg/kg}$
- Très toxique – $5 \text{ mg/kg} < DL50 < 50 \text{ mg/kg}$
- Toxique – $50 \text{ mg/kg} < DL50 < 500 \text{ mg/kg}$
- Peu toxique – $0.5 \text{ g/kg} < DL50 < 5 \text{ g/kg}$
- Très peu toxique ou non toxique – $DL50 > 5 \text{ g/kg}$

Pour les composés absorbés par voie respiratoire, on peut déterminer de la même façon la « concentration létale 50 » ou CL50. Selon le contexte, il peut parfois être utile de définir une DL5, une DL75, une CL90 et ainsi de suite (VIALA, 1998).

Supposons maintenant que les courbes A et B de la figure 2 désignent les relations obtenues pour deux substances différentes, en examinant cette fois le même effet. On dira alors que l'efficacité de A est plus grande que celle de B, car elle entraîne une réaction plus grande pour une même dose. Si on élève suffisamment les doses de l'une et de l'autre, les deux peuvent cependant causer une réponse de tous les individus ou organismes concernés (COLLIN, 2012 ; VIAU et TARDIF, 2003 ; VIALA, 1998).

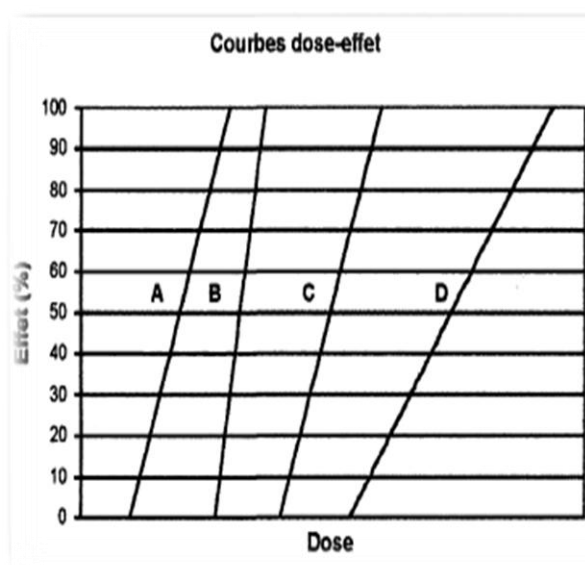


Figure 1: dose-effet

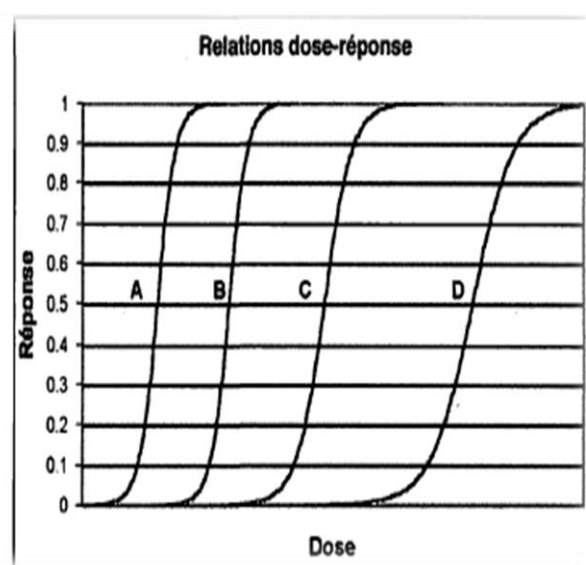


Figure 2 : dose-réponse

I.1. 2.3. Les principales manifestations toxiques

Depuis la libération d'un composé toxique jusqu'au déclenchement de l'effet, on peut distinguer différentes phases (phase d'exposition, phase toxicocinétique, phase toxicodynamique) (REICHL, 2004).

On peut dire que les effets toxiques d'un produit sont des mécanismes biochimiques au niveau cellulaire (REICHL, 2004).

Mécanisme biochimique

Les effets toxiques au niveau moléculaire sont des perturbations du déroulement de réactions vitales, un empêchement de prolifération cellulaire peut être la conséquence

d'une inhibition de la biosynthèse de protéines, de la synthèse des acides nucléiques, du métabolisme de l'ATP de l'homéostasie (équilibre électrolytique), et des structures associées aux membranes. Les points attaques préférés des substances toxiques sont les enzymes et d'autres protéines fonctionnelles (molécules de transport, récepteurs), qui peuvent être bloquées de manière réversible, ou aussi activées (REICHL, 2004).

Effets cellulaires

Sur un plan cellulaire, les effets toxiques sont fréquemment perceptibles sous forme d'une inhibition de la prolifération cellulaire. Les tissus qui se renouvellent souvent, comme la moelle osseuse, dont les cellules souches se transforment en érythrocytes, granulocyte et lymphocytes ainsi qu'en thrombocytes, sont particulièrement touchés par une Perturbation de la maturation et de la différenciation cellulaire (NACER, 2009 ; REICHL, 2004).

D'autres toxiques provoquent des troubles fonctionnels d'une association cellulaire par inhibition de l'adhérence ou de l'agrégation des cellules. Biochimiquement, le couplage mécanique et électrochimique des cellules entre elles sont assurés par des protéines qui sont ancrées dans la membrane plasmique (intégrines, ICAM (inter cellular adhesion molecule) connexités sélectives, intégrité), ou sont soumises à une restructuration dynamique, en tant que facteurs, dans le cytosol (micro filament, microtubules). (REICHL, 2004).

De même, les ions calcium participent essentiellement à l'agrégation cellulaire et à l'organisation du cytosquelette. Lors d'une perturbation, les cellules individuelles perdent leur cohésion, leur polarité ou même leur vitalité (NACER, 2009).

Quelques effets toxiques sont interprétés au mieux comme un blocage de la transmission des signaux: entre des cellules voisines, la communication a lieu de manière paracrine (à travers des médiateurs, les cytokinines) ou par des jonctions alors qu'entre des organes éloignés, elle a lieu de manière endocrine (par le biais d'hormones) ou de manière synaptique (par l'intermédiaire des transmetteurs (REICHL, 2004).

I.1. 2.4. Les principaux types des effets toxiques

I.1. 2.4.1. Cancérogénicité

Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elle-même ce sont les cellules cancéreuses (LAPOINTE, 2004).

Selon le même auteur, le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme. En se multipliant, ces cellules anormales forment une masse appelée tumeur. Il existe deux types de tumeur :

- **Tumeur bénigne** : c'est la tumeur qui n'envahit pas le tissu d'origine ou qui ne se propage pas dans d'autres organes (LAPOINTE, 2004).

- **Tumeur maligne** : c'est la tumeur qui peut envahir et détruire les tissus voisins ou se répandre dans le corps. Une tumeur maligne qui se répand (dissémination) forme ce que l'on appelle des métastases. La métastase est une cellule cancéreuse qui quitte le foyer de croissance initial et s'attaque aux tissus voisins, emprunte la circulation lymphatique pour atteindre les ganglions, passe dans le sang et colonise d'autres organes, formant ainsi des foyers secondaires (NACER, 2009 ; LAPOINTE, 2004).

Selon la même auteure, la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut survenir à n'importe quel moment de la vie de la cellule. Cette transformation peut être la conséquence d'une agression par un cancérogène généralement, une telle transformation suppose une cascade d'événements biologiques dont l'ensemble du processus peut s'échelonner sur une longue période au cours de la vie d'une personne. Chaque type de cancer est différent et la progression d'un même cancer est différente d'une personne à l'autre. (LAPOINTE, 2004 ; NACER, 2009).

I.1. 2.4.2. Toxicité gonadique et tératogénicité

a - Action sur la fertilité:

Les traitements par des agents cytotoxiques sont responsables d'une azoospermie (Absence des spermatozoïdes) et de troubles de fécondation chez les majorités des malades (AUZEPY et MANIGAND, 1990).

b- Toxicité fœtale:

Le risque tératogène est discuté, démontré pour le méthotrexate à la fin du premier trimestre de la grossesse. (REICHL, 2004).

I.1. 2.4.3. Allergie

La plupart des réactions immunologiques sont la conséquence d'interactions médicamenteuses ou d'effets secondaires prévisibles en fonction de la posologie. Au sein de la

population générâtes, certaines de ses manifestations aiguës n'apparaissent que chez un petit nombre de malade prédisposés. Les mécanismes immunologiques de l'allergie médicamenteuse contiennent 04 types de réaction; (HOLGATE et CHURCH, 1995) :

a- Réaction de type I: (hypersensibilité médicamenteuse de type I):

Un médicament de bas poids moléculaire (haptène) se lie par covalence à une protéine porteuse pour former un antigène complet. Ce complexe peut alors assurer le pontage entre deux IgE fixée aux récepteurs membranaires du mastocytes ou de basophile, ce qui entraîne la de granulation et la libération des médicaments tel que l'histamine. (NACER, 2009 ; HOLGAT et CHURCH, 1995).

b- Réaction de type II :

Si la réponse d'anticorps prédomine clairement pour les IgG et/ou les IgM, une cytotoxicité médiée par le complément en sera la conséquence, qui peut résulter de plusieurs mécanismes: le médicament se lie par covalence à la membrane de la cellule hôte. Des IgG anti médicament se lient alors au médicament et active le complément (ex: Pénicilline); le médicament et les anticorps forment des complexes immuns circulant qui se fixent aux membranes cellulaires et débranchent la cascade du complément, le médicament se lie à la membrane cellulaire mais la réponse immunitaire est dirigée contre la cellule hôte modifiée, il y a alors production d'auto anticorps qui se fixent à la cellule (Même en l'absence du médicament) et activent le complément. (HOLGATE et CHURCH, 1995).

c- Réaction de type III :

Sont caractérisés par la formation de complexes immuns médicament/anticorps la taille de ces complexes immuns détermine le lieu de leur précipitation et, par le type de lésion qui en résulte. (NACER N., 2009).

d-Réaction de type IV:

Elle résulte d'une interaction entre médicament et les lymphocytes T, compliquant leur utilisation en topique. (REICHL, 2004 ; NACER N., 2009 ; HOLGAT et CHURCH, 1995).

I.1. 3. Les intoxications

I.1. 3.1. Définition

Les intoxications c'est l'ensemble de troubles causés par un toxique. (DOMART et BOURNEUF, 1983).

Par le terme intoxication, on désigne non seulement l'absorption du toxique mais aussi la mise en évidence clinique d'un empoisonnement. La sévérité de l'atteinte dépend de la capacité toxique (toxicité), du composé (toxique), de la qualité (dose), de son temps d'action (durée d'exposition) et de la réceptivité des sujets soumis à l'intoxication. (REICHL, 2004).

L'individu intoxiqué montre en générale une symptomatique caractéristique du processus de l'atteinte (REICHL, 2004).

I.1. 3.2. Type des intoxications

I.1. 3.2.1. Intoxications volontaires

Elles surviennent dans un but d'autolyse ou criminel (avortement provoqué, infanticides,.... etc.) (MAIGE, 2007).

I.1. 3.2.2. Intoxications accidentelles ou involontaires

Elles sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. Les causes sont multiples, à savoir: la méconnaissance de la nature du produit, les troubles mentaux, les erreurs thérapeutiques, négligence ou le désordre des parents, le transvasement des médicaments dans des récipients à usage domestique (MAIGE, 2007).

I.1. 3.3. Mécanismes des intoxications

L'action du poison sur l'organisme se fait selon deux mécanismes :

- **Endogène** : c'est la toxicose par les substances produites dans l'organisme soit par germes vivants, soit par l'organisme lui-même (déchet de nutrition, on parle dans ce cas d'auto-intoxication) (FOURNIER, 1993).
- **Exogène** : c'est la toxicose par des substances produites en dehors de l'organisme, tels que: les plantes, les médicaments, les venins...etc. (FOURNIER, 1993).

Les toxiques interviennent au niveau des sites cellulaires et agissent sur des cibles moléculaires dont la nature chimique est variable: protéines de structures (membranes); les

enzymes; les transporteurs (hémoglobines); les coenzymes; les lipides; les acides nucléiques etc. (FOURNIER, 1993).

Des effets spécifiques résultent de la présence des récepteurs. Qui interviennent dans les mécanismes d'action des molécules toxiques (FOURNIER, 1993).

I.1. 4. Toxicité

I.1. 4.1. Définition

Une intoxication se manifeste en clinique lorsque les moyens de défense de l'organisme sont dépassés. L'absorption d'un toxique ne provoque donc de symptômes qu'au-dessus d'un certain seuil, variable selon les cas (DARDENNE, 1958) ;

- La dose toxique : est celle pour laquelle l'organisme commence à manifester sa souffrance (DARDENNE, 1958).
- La dose létale : est la dose minima mortelle (DARDENNE, 1958).
- C'est quantité d'une substance nécessaire pour tuer 1kg d'animal vivant (ANONYME, 1966).

La toxicité des poisons dépend de divers facteurs; aussi les doses toxiques est mortelles sont-elles très approximatives. Elles sont généralement établies d'une manière empirique par expérimentation animal; or la sensibilité des animaux à certains poisons est très différente de celle de l'homme. En pathologie humaine, les effets d'une dose donnée de poison sont très variables selon les individus. Les variations ne tiennent guère au poids de l'individu adulte : Fabre fait remarquer que la graisse peut être considérée comme une matière à peu près inerte vis-à-vis des toxiques, excepté les hypnotiques et les solvants (DARDENNE, 1958).

Les variations dans la toxicité dépendent du toxique lui-même, ou de l'individu (DARDENNE, 1958).

I.1. 4.2. Types de toxicité

I.1. 4.2.1. Toxicité aigue

Les intoxications aiguës par des produits chimiques, médicaments ou autres substances, peuvent être accidentelles ou volontaires. Le plus souvent, elles ne concernent qu'un individu, mais il arrive qu'elles s'étendent à des groupes, voire à des populations

entières lors de catastrophes. Les substances incriminées incluent des médicaments, des plantes, des produits chimiques ou industriels. L'intoxication par des composés chimiques illustre bien l'opinion célèbre de Paracelse, médecin et alchimiste bâlois du XVI^e siècle : « Tout est poison, rien n'est exempt de poison. La dose seule fait que quelque chose n'est pas poison (DENISE SCHALLER,).

Première cause de mortalité juvénile, les intoxications aiguës le plus souvent d'origine médicamenteuse gardent une mortalité hospitalière de 1 %. Cette mortalité est rarement due à l'action du toxique proprement dit mais est le plus souvent secondaire aux symptômes centraux induits par l'intoxication: inhalation bronchique, rhabdomyolyse, choc septique et défaillance multi viscérale. Quoiqu'il en soit, la démarche diagnostique et thérapeutique devra asseoir le diagnostic, juger la gravité de l'intoxication, définir le traitement tant symptomatique que spécifique (GAINNIER, 2005).

Les intoxications médicamenteuses aiguës sont un motif fréquent d'admission en réanimation. La gravité et la mortalité de ces intoxications sont liées à la nature du médicament en cause, ainsi qu'au délai de la prise en charge médicale symptomatique et surtout spécifique, grâce à l'administration d'antidotes. La connaissance des données cinétiques et dynamiques des différents toxiques a permis de mieux caractériser les facteurs pronostiques des intoxications aiguës et de développer de nouvelles approches thérapeutiques (MEGARBANE et BAUD, 2002).

Désormais, pour la majorité des médicaments incriminés, la décontamination gastro-intestinale n'occupe plus qu'une place limitée. Même si elle est utile dans certains cas, elle ne permet pas, pour les autres, d'apporter un bénéfice clinique net. Un traitement symptomatique bien conduit suffit dans la majorité des intoxications. De nouveaux antidotes ont été développés, tels le fomépizole ou l'immunotoxicothérapie par les fragments AFB antidigoxine. Leur efficacité et leur innocuité ont depuis été clairement établies, leur permettant d'être considérés comme le traitement de première ligne (MEGARBANE et BAUD, 2002).

I.1. 4.2.2. Toxicité chronique

Elle est consécutive à l'exposition répétée pendant une longue période à un toxique. Les signes cliniques se manifestent soit par ce que le poison s'accumule dans l'organisme c'est-à-dire la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée. Dans ce cas la

concentration du toxique augmente progressivement jusqu'à l'obtention d'une concentration suffisante pour engendrer des manifestations cliniques (MAIGE, 2007).

Soit parce que les effets engendrés par l'exposition répétée s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme (MAIGE, 2007).

La toxicité chronique ne provoque pas de troubles immédiats, mais qui au bout d'un certain temps pas de troubles de l'organisme (TOUITOU, 1977).

Le risque tératogène et une toxicité particulière se manifestant par des malformations du fœtus quand certains médicaments sont administrés à des femmes enceintes (ce risque est surtout important dans les 3 premiers mois de la grossesse) (TOUITOU, 1977).

I.2. Les intoxications médicamenteuses

I.2.1. Les médicaments

I.2.1.1. Définition

C'est une substance ou composition chimique présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventifs à l'égard des maladies humaines ou animales (ANONYME, 2004; YVES et YVELINE, 2007), ainsi que tout produit être administré à l'homme ou animal, en vue d'établir un diagnostic médicale, ou de restaurer, corriger, ou modifier leur fonction organiques (TALBERT et WILLOQUET, 2003; TOUITOU, 1977).



Figure 3 : les médicaments ([http://www.google.dz/image des médicaments](http://www.google.dz/image_des_médicaments))

Les médicaments n'est possède pas toujours dépourvu de toxicité (DOMART et BOURNEUF, 1983).

Les médicaments contiennent des substances toxiques (toxines) qui peuvent affecter l'organisme lorsqu'elles sont absorbées en trop grandes quantités, une action nocive ou même

toxique D'une façon très générale, la dose – c'est-à-dire la quantité de substance qui pénètre dans l'organisme – conditionne les phénomènes observés (BOISSIER et PIVA, 2015).

Le médicament simple s'utilise sans transformation préalable ; le médicament galénique résulte d'un mélange qui rend possible son administration (teinture de belladone) ; le médicament chimique résulte d'un mélange galénique de plusieurs substances chimiques ; le médicament officinal, lui, est inscrit ; au codex (laudanum) ; le médicament magistral est préparé au vu d'une ordonnance qui en prescrit la formule. Le médicament spécialisé ou spécialité pharmaceutique est préparé industriellement (DOMART et BOURNEUF, 1976).

I.2.1.2. Les formes

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes :

- **Orales** : administrées par la bouche.
- **Injectables** : administrées par injection.
- **Dermiques** appliquées sur la peau.
- **Inhalées**: administrées par aérosols.
- **Rectales** introduites par le rectum.

Les formes galéniques sont généralement regroupées sous trois principales présentations physiques : (WOUESSI, 2010/2011).

Les solides :

Ex. Comprimés Gélules



Les liquides :

Ex. Sirop



Les semi-solides :

Ex. Pommade



Figure 4 : les formes des médicaments (WOUESSI, 2010/2011).

I.2.1.3. Les voies d'administration des médicaments

I.2.1. 3.1. La voie orale (buccale)

C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments), consiste en l'administration du médicament par la bouche. Le médicament après son passage dans l'estomac, atteint l'intestin grêle où se situent les zones de résorption (ROCA-VINARDELL *et al.*, 2003 ; TOUITOU, 1995).

I.2.1.3.2. La voie parentérale (injectable)

La voie injectable ou parentérale est la voie la plus directe car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels. Elle évite le tractus digestif (TOUITOU, 1995).

I.2.1.3.2.1. La voie intraveineuse

Cette voie assure l'absorption rapide et totale du médicament (La voie en effet évité) ; les injections doivent toujours être pratiquées très lentement (La toxicité des médicaments injectés par voie intraveineuse est d'autant plus grande que la vitesse d'injection est plus rapide.), et elles doivent être, strictement, faites dans la lumière des vaisseaux (PAGEF, 1972).

I.2.1.3.2.2. La voie intramusculaire

L'injection intramusculaire dans le quadrant supéro-externe de la fesse pour éviter de toucher le nerf sciatique, permet d'injecter des préparations douloureuses par voie sous-cutanée, en particulier les solutions et les suspensions huileuses. On utilise une aiguille à biseau long (RAWLINS *et al.*, 1977).

I.2.1.3.2.3. La voie sous cutanée

Par cette voie, on utilise surtout des médicaments en solution aqueuse isotonique ; les injections se font dans le tissu conjonctif sous cutané qui est riche en capillaire et en éléments lymphatiques, ce qui permet une diffusion rapide du médicament dans les vaisseaux sanguins (TOUITOU, 1995).

Les vaisseaux lymphatiques interviennent aussi, mais ils résorbent les produits plus lentement que les vaisseaux sanguins, et de préférence, les médicaments huileux. L'injection

sous-cutanée est assez douloureuse en raison de l'innervation sensible abondante de la peau (BONNEFONT *et al.*, 2003).

Elle s'effectue sous la peau du dos, de l'abdomen ou de la cuisse, avec une aiguille à biseau court (TOUITOU, 1995 ; BENGALL *et al.*, 1979).

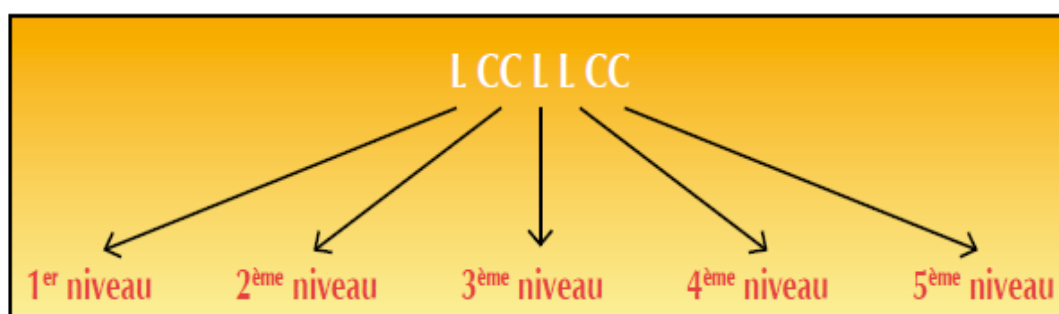
I.2.1.4. Classification

Plusieurs classifications sont préconisées pour le médicament (classement par dénomination commune internationale, classement par action thérapeutique...) mais la plus utilisée est la classification ATC (Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique) (BADRANE *et al.*, 2010).

Ce système de classification est géré par le centre collaborateur, de l'Organisation Mondiale de la Santé, de la Méthodologie des Statistiques des Médicaments (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). Un index complet de la classification ATC des médicaments est disponible et mis à jour annuellement sur le site internet (<http://www.whocc.no/>) (BADRANE *et al.*, 2010).

Le système de classification ATC est un système en grappe à 5 niveaux. Partant de 14 groupes au 1^{er} niveau, le nombre de sous-groupes augmente à chaque niveau pour finir à quelques milliers de substances ou associations de substances au 5^{ème} niveau.

Chaque substance chimique ou association de substances est désignée par un code ATC qui a la forme générale suivante : LCCLLCC (où L représente une lettre et C un chiffre),



Chaque niveau de classification est désigné soit par une seule lettre soit par un nombre (2 chiffres) :

- **La première lettre représente le 1^{er} niveau de la classification** c'est-à-dire le groupe anatomique principal et permet d'identifier le système ou organe où la substance est utilisée. Au total, 14 groupes principaux sont définis [Annexe 1].

- **Les deux chiffres suivant la première lettre du code représentent le 2^{ème} niveau de la classification** c'est-à-dire le groupe thérapeutique principal (quelle est l'action du médicament dans l'appareil ou le système d'organes considéré). En effet chacun des 14 groupes du 1^{er} niveau est lui-même subdivisé au 2^{ème} niveau en sous-groupes thérapeutiques.
- **La 2^{ème} lettre du code représente le 3^{ème} niveau** de la classification ATC ; chacun des groupes du 2^{ème} niveau est lui-même subdivisé en sous-groupes thérapeutique / pharmacologiques
- **La 3^{ème} lettre désigne le 4^{ème} niveau** ; chacun des groupes du 3^{ème} niveau est lui-même subdivisé à son tour, en sous-groupe chimique / thérapeutique / pharmacologique.
- **les 2 derniers chiffres représentent le 5^{ème} niveau** ; chacun des groupes du 4^{ème} niveau est lui-même subdivisé en substances chimiques [Annexe 2 et 3]. (BADRANE et al., 2010).

Le code ATC est attribué à un médicament en fonction de la principale indication du principe actif (ou de l'association de principes actifs). Il n'y a qu'un seul code ATC par principe actif (ou par association de principes actifs) pour une seule voie d'administration et pour une seule indication. (BADRANE et al., 2010).

I.2.2. Les intoxications médicamenteuses

I.2.2.1. Définition

La thérapie moderne côtoie souvent le risque toxique et certains médicaments ne sont actifs qu'au voisinage de la limite de tolérance. Les accidents sont donc fréquents. Ils peuvent provenir d'une confusion de drogue fait par le malade, le pharmacien, le médecin ou un aide médical. Le plus souvent les accidents sont dus à :

L'absorption d'une dose exagérée décidée par le malade qui pense obtenir un meilleur résultat (DARDENNE, 1958) ;

- Une erreur de dose, effectuée par le parent ou les personnes soignantes ;
- Une erreur d'indication commise par le médecin ;
- Une erreur de posologie commise soit par le médecin dans la rédaction d'une formule magistrale ou dans les indications de dose, soit par le pharmacien qui n'a pas rectifié l'erreur du praticien ou commis une faute de préparation. Il faut reconnaître que ces dernières éventualités sont exceptionnelles (DARDENNE, 1958).

Le médicament peut être néfaste non point par l'imprégnation toxique, mais en agissant comme réactogène, chez un sujet sensibilisé (DARDENNE, 1958).

La quantité requise pour provoquer une intoxication médicamenteuse dépend de la substance prise (certains médicaments sont plus toxiques que d'autres) et du poids de la personne, les jeunes enfants peuvent par exemple être intoxiqués en absorbant quelques comprimés seulement d'un produit dosé pour les adultes. De nombreux cas d'intoxication médicamenteuse sont rapportés chaque année et près du tiers d'entre eux touchent des enfants de moins de cinq ans (DARDENNE, 1958).

L'intoxication médicamenteuse peut atteindre tous les systèmes du corps humain. Ceux qui sont le plus souvent atteints sont le système nerveux central, le système digestif et le système cardiovasculaire. Une même substance peut toucher plusieurs systèmes à la fois. L'intoxication médicamenteuse se manifeste par des troubles de l'organisme dus à une prise excessive ou non adaptée d'un type de médicaments ou d'une association de médicaments, de façon volontaire ou non. L'intoxication médicamenteuse impose une hospitalisation en urgence, la vie du patient étant en danger (DARDENNE, 1958).

I.2.2.2. Interaction médicamenteuse

Les médicaments qui contiennent des substances qui interagissent entre elles peuvent provoquer une intoxication lorsqu'ils sont pris au même moment. Certains produits naturels peuvent également interagir avec des médicaments (PAGET, 1972).

I.2.2.3. Les causes

Surdosage. La plupart des cas d'intoxication sont causés par l'absorption d'une surdose d'un même médicament ou de plusieurs médicaments contenant des substances similaires. Chez les jeunes enfants et les personnes souffrant de confusion, la prise excessive de médicaments est généralement accidentelle. Dans les autres cas, elle est souvent volontaire (PAGET, 1972).

I.2.2.4. Relation dose -effet des médicaments

Les effets des traitements médicamenteuses ne suivent pas la loi de « tout ou rien » car ils sont liés à la quantité administrée : si la dose est très faible, aucun effet ne sera observé ; si la dose est trop élevée, le malade pourra présenter des effets toxiques ; entre les deux se situe un intervalle de dose permettant d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité tout en minimisant le risque d'effets indésirables. (LECHAT et *al.*, 2006).

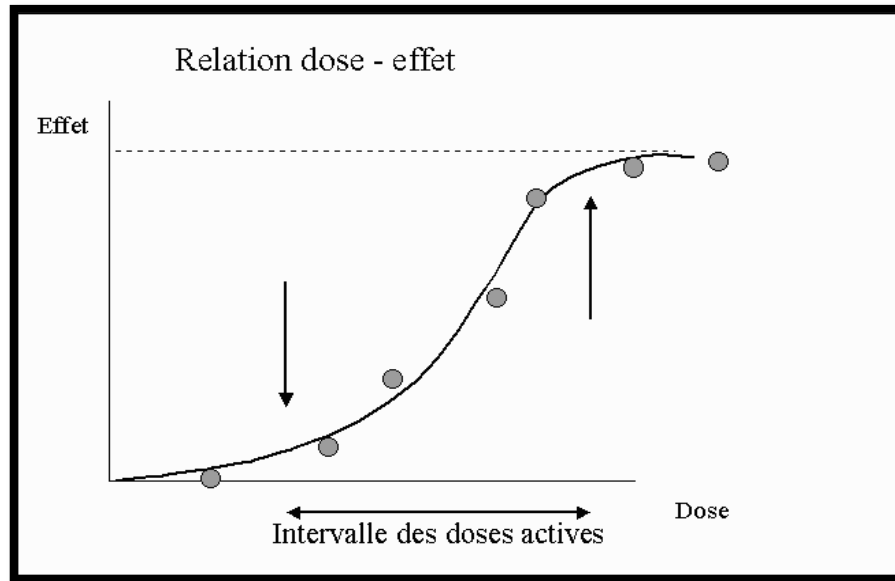


Figure 5: Relation dose – effet (LECHAT, 2007).

I.2.2.5. Les symptômes

Les symptômes de l'intoxication médicamenteuse varient selon le type de médicament absorbé. Voici les principaux symptômes observés dans les trois systèmes les plus souvent atteints (RENE, 2001) :

Systeme nerveux central

- Atteinte de l'état de conscience, qui peut être diminué (sommolence, coma) ou augmenté (agitation);
- Titubements, perte d'équilibre;
- Difficultés à parler (voix pâteuse ou débit accéléré);
- Confusion, hallucinations;
- Tremblements pouvant aller jusqu'aux convulsions (RENE, 2001).

Systeme digestif

- Nausées et vomissements;
- Diarrhée (parfois sanglante), constipation;
- Maux de ventre, brûlures d'estomac, ballonnements (RENE, 2001).

Systeme cardiovasculaire

- Diminution ou augmentation du rythme cardiaque (palpitations);
- Baisse de la tension artérielle, qui peut provoquer une perte de conscience, particulièrement lors des changements de position;
- Teint pâle. (RENE, 2001).

I.2.2.6. Diagnostiques et traitements des intoxications

Le diagnostic permet de rechercher le risque vital et donc de déterminer la gravité de l'intoxication médicamenteuse : dose absorbée, dangerosité et type de médicaments mis en cause tels qu'analgésiques, antidépresseurs, barbituriques, neuroleptiques, benzodiazépines ou encore médicaments contre les troubles cardiaques. Il est important que l'entourage fournisse des indications précises sur les médicaments responsables de l'intoxication, le délai écoulé depuis l'ingestion (ANONYME, 2004).

L'intoxication médicamenteuse nécessite une prise en charge absolue et en urgence afin de préserver la vie du patient. Celui-ci est mis en PLS (position latérale de sécurité). Le médecin lui administre une perfusion intraveineuse, une aide respiratoire. Pour rechercher la substance ingérée, analyses d'urines et prise de sang sont indispensables. Lorsque l'intoxication par ingestion de médicaments est volontaire (tentative de suicide), le patient est ensuite dirigé vers un psychiatre (ANONYME, 2004 ; MALMAISON, 1957).

Prévenir l'intoxication par les médicaments est possible. Il faut garder les médicaments hors de portée des enfants, éviter l'automédication, respecter scrupuleusement la posologie prescrite par le médecin, ne pas laisser une personne intellectuellement déficiente prendre seule son traitement, orienter vers un psychothérapeute un proche à tendance suicidaire (ANONYME, 2004).

On étudiera ici les intoxications par des poisons exogènes à l'organisme. Les intoxications par des substances produites dans l'organisme, ou par médicaments, soit par des micro-organismes vivants, soit par l'organisme lui-même, font l'objet d'autres articles (FOURNIER, 1993).

Si la toxine est parvenue jusqu'au sang, il ne reste souvent plus qu'à attendre qu'elle soit éliminée par l'organisme. Quelques substances peuvent cependant être dialysées, c'est-à-dire qu'on peut les retirer du sang en les filtrant. C'est le cas de l'aspirine par exemple.

Lorsque la dialyse n'est pas possible et que le médicament ingéré est très toxique, l'intoxication peut mener à la mort (RENE, 2001).

Quand la toxine n'a pas atteint le sang, on utilise généralement le charbon activé pour décontaminer la personne. Le lavage gastrique, qui consiste à insérer un tube dans l'estomac pour le vider de son contenu, est un autre traitement possible. Finalement, l'irrigation intestinale totale, réalisée au moyen d'un liquide qu'on introduit par la bouche à l'aide d'un tube, peut être utilisée à l'occasion pour vider les intestins de leur contenu. (MALMAISON, 1957).

Le traitement prescrit par le médecin comporte généralement plusieurs médicaments pour traiter une pathologie .de plus , il y a souvent plusieurs pathologies qui nécessitent l'administration d'autres médicament. Toutes ces substances vont se retrouver ensemble dans l'organisme et peuvent interagir entre elle . les conséquences redoutées sont l'apparition d'accidents médicamenteux ou inversement l'inaction d'un des médicaments. (MALMAISON, 1957).

Chapitre II:

Le paracétamol

II.1. Généralité du Paracétamol

II.1.1. Historique

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule appelée acétylaminophénol. Ce composé reconnu pour ses vertus antipyrétiques a été créé dans le but de substituer l'écorce de *Cinchona* très utilisée à l'époque, et qui devenait rare et chère (VIDHYA MALAR et MARY METTILDA BAI, 2012; ANTOINE, 2005).

En 1893, un médecin ALLEMAND, J.V on Mering, découvre les propriétés antipyrétiques et analgésiques de l'acétylaminophénol, et le reconnaît déjà comme médicament. Néanmoins, ce n'est qu'en 1930 que la molécule fut commercialisée sous le nom de paracétamol. Ce dernier a été un temps abandonné par crainte de toxicité rénale (VIDHYA MALAR et MARY METTILDA BAI, 2012; ANTOINE, 2005).

Toutefois, ce n'est que vers 1950 que le paracétamol connaît un essor lorsqu'il est identifié comme le principal métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide qui furent, elles, abandonnées pour leur action méthémoglobinisante (ANTOINE, 2005).

Le paracétamol connaît alors un franc succès dans les pays anglo-saxons (première AMM en 1955 aux Etats-Unis) (VIDHYA MALAR et MARY METTILDA BAI, 2012); en France (AMM en 1957), se développent aussi de nombreuses spécialités en vente libre en pharmacie, il est également utilisé en association avec :

- Un analgésique morphinique et un dérivé pipéridinique (buprénorphine, ciramadol, codéine, dextropropoxyphène, morphine, ...).
- Un corticostéroïde (la prednisone, la prednisolone, la méthyl prednisone, la dexaméthasone, la bétamétasone ou un de leurs esters).
- Un agent anti-inflammatoire du type AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) et en particulier dérivé d'un acide phénylcétique (le kétoprofène, le flurbiprofène, l'acide tiaprofénique, l'acide niflumique, le diclofénac ou le naproxène). Un agent antiémétique soit neuroleptique d'action centrale (l'halopéridol ou la chlorpromazine ou la métopimazine) ou d'action gastrocinétique (le métochloramide ou la dompéridone).
- Un agent antiépileptique (le valproate de sodium, le chlonazépam, la carbamazépine ou la phénytoïne).
- Un agent antidépresseur tricyclique (l'amitriptiline, l'imipramine, la chlomidamine).

- Ces associations de deux principes actifs permettent en général, grâce à une action synergique, de diminuer le dosage de chacune des deux molécules au sein de cette association, limitant ainsi le risque d'apparition d'effets indésirables pour la même efficacité avec chacun des deux principes actifs pris séparément. (ANTOINE, 2005).

Le paracétamol devient alors une médication grande publique, qui, contrairement à certains principes actifs comme l'acide acétylsalicylique, n'entraîne pas de lésions de la muqueuse gastrique et n'interfère pas avec la fonction plaquettaire et la coagulation (DRIAD, 2009).

II.1. 2. Définition

Le paracétamol est un médicament de la douleur. C'est en fait, l'antalgique le plus banal. Mais, c'est quand même un produit pharmacologiquement assez complexe (DRIAD, 2009).

C'est l'analgésique antipyrétique en vente libre, qui est dans toutes les pharmacies familiales (DRIAD, 2009).

C'est justifié, par la quasi absence d'effets indésirables chez des personnes en bonne santé, en dehors de la situation où le contenu d'un tube est avalé (par un enfant qui veut jouer...) (DRIAD, 2009).

II.1. 3. Composition chimique

La formule chimique du paracétamol est : 1-hydroxy-4'acétanilide : $\text{CH}_3\text{-CONHC}_6\text{H}_4\text{-OH}$ (BOUCHER et PIONCHON, 2006).

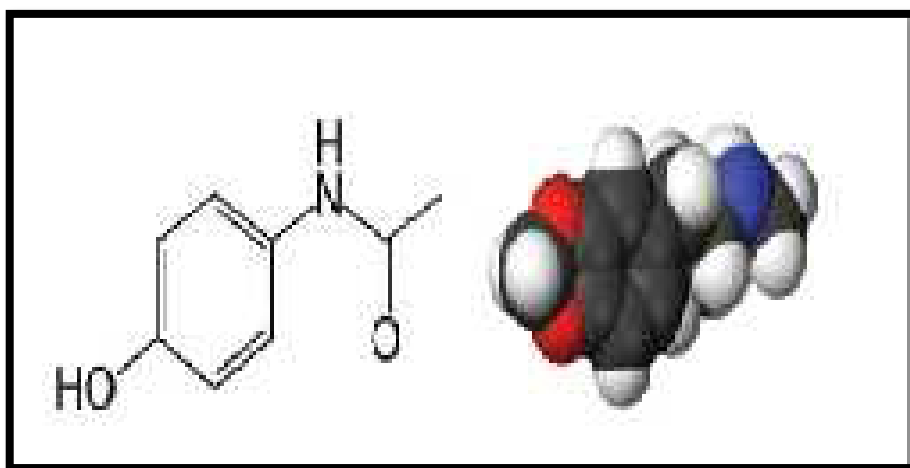


Figure 6 : Formule chimique et molécule de paracétamol (BOUCHER et PIONCHON, 2006)

II.1. 4. Structure

Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Morse, en réduisant du para-nitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique : c'est le N-acétyl-para-nitrophénol. Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène (abrégié NAPAP) (DRIAD, 2009) :

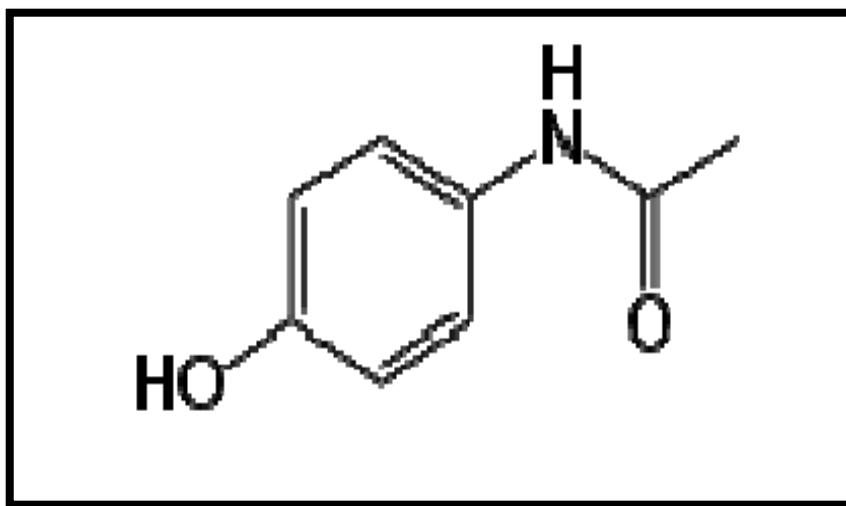


Figure 7 : Formule chimique du paracétamol. (ANONYME, 2004).

C'est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques (DRIAD, 2009).

La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomère. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué (possibilité de mésomérie). Cette conjugaison réduit la basicité des oxygènes et de l'azote et rend le groupement hydroxyle plus acide (comme les phénols) car la délocalisation des charges s'effectue sur un ion phénolate (DRIAD, 2009).

La présence de deux groupements activants rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituants étant ortho et para directeurs. Toutes les positions du cycle sont plus ou moins activées de la même manière et il n'y a donc pas de site privilégié dans le cas d'une substitution électrophile (DRIAD, 2009).

La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) est « PARACETAMOL », mais au National Formulary¹³ (U.S.A), figure l'appellation : « Acétaminophen » (DRIAD, 2009).

II.1. 5. Propriétés physicochimiques

Dans la littérature, on le désigne aussi par acétamidophénol, acétyl-aminophénol, hydroxy-4-acétamilide, parahydroxy-acétanilide ou encore N-acétyl-paraaminophénol.

- Formule brute.....C₈H₉NO₂
- Masse molaire.....151,2 g/mol
- Point de fusion à.....168-172°C
- Solubilité (ANONYME, 2004; ANONYME, 2005) :
 - ✓ Eau.....assez soluble
 - ✓ Alcool.....facilement soluble
 - ✓ Ether et chloroforme.....très peu soluble
- Absorption dans l'ultra-violet (U.V):
 - ✓ Il possède un maximum d'absorption dans l'U.V (éthanol) à 240 nm.
- Stabilité et conditions de dégradation :

Le paracétamol est peu liposoluble et reste stable, en solution aqueuse et à l'état sec (sauf en milieu très alcalin), pendant 5 ans dans les conditions normales de stockage, (15°C à 25°C) à l'abri de la lumière (LECHAT et *al.*, 1974 ; ANTOINE, 2005).

C'est un acide faible par sa fonction phénol qui lui confère un pKa de 9,5 à 25°C ; ainsi, le paracétamol se retrouve sous sa forme ionisée dans l'estomac et l'intestin grêle ce qui facilitera son absorption à ce niveau. Il est connu, depuis quelques années et notamment dans les travaux publiés par FAIRBROTHER, en 1974, que le paracétamol placé en milieu humide, et « a fortiori » lorsqu'il se trouve en solution aqueuse, est susceptible de subir une hydrolyse pour former un produit de dégradation primaire : « para-aminophénol » (abrégié PAP), lui-même susceptible de donner des produits de dégradation secondaires : « quinone-imine » (DRIAD, 2009).

La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation de la température et à la lumière. C'est pour cela que la conservation du paracétamol se fait à l'abri de l'air, afin d'éviter tout contact avec l'humidité de l'air ambiant. Par ailleurs, l'hydrolyse du paracétamol en solution aqueuse est catalysée à la fois par les acides et les bases, l'instabilité du paracétamol en solution aqueuse en fonction du pH de la solution a été largement décrite. Ainsi, selon l'article de KOSHY et LACH, en 1961, la solution aqueuse de paracétamol

présente une instabilité qui se traduit par, en premier lieu, une hydrolyse. Cette dégradation est minimale à un pH voisin de 6, la demi-vie de dégradation atteignant dans ce cas 21,8 années à 25°C (DRIAD, 2009).

L'application de la loi d'Arrhenius à l'aide de la constante de réaction spécifique déterminée par ces auteurs conduit à calculer un temps d'environ 19 mois pour observer une baisse de 5 % du titre en paracétamol d'une solution aqueuse conservée à 25°C au pH optimum (pH=6). Indépendamment de l'hydrolyse, la molécule de paracétamol subit un autre type de décomposition par formation d'une quinone-imine susceptible de se polymériser en donnant naissance à des polymères azotés (FOGG *et al.*, 1992).

Ces polymères et notamment ceux de N-acétyl para-benzoquinone-imine ont été décrits en outre comme étant les métabolites toxiques du paracétamol, notamment cytotoxique et hémolytique. La décomposition de ce métabolite en milieu aqueux est encore plus complexe et donne naissance à de la para-benzoquinone et à de l'hydroquinone (DAHLIN et NELSON, 1982).

Des tests de dégradation forcée (suivi de la dégradation du paracétamol sous forme de comprimés placés à 40°C et à 75% en humidité rel active pendant 12 semaines) effectués par le laboratoire Rhône-Poulenc©, ont permis de faire l'hypothèse suivante concernant la dégradation du paracétamol en comprimés (ANONYME, 1997) :

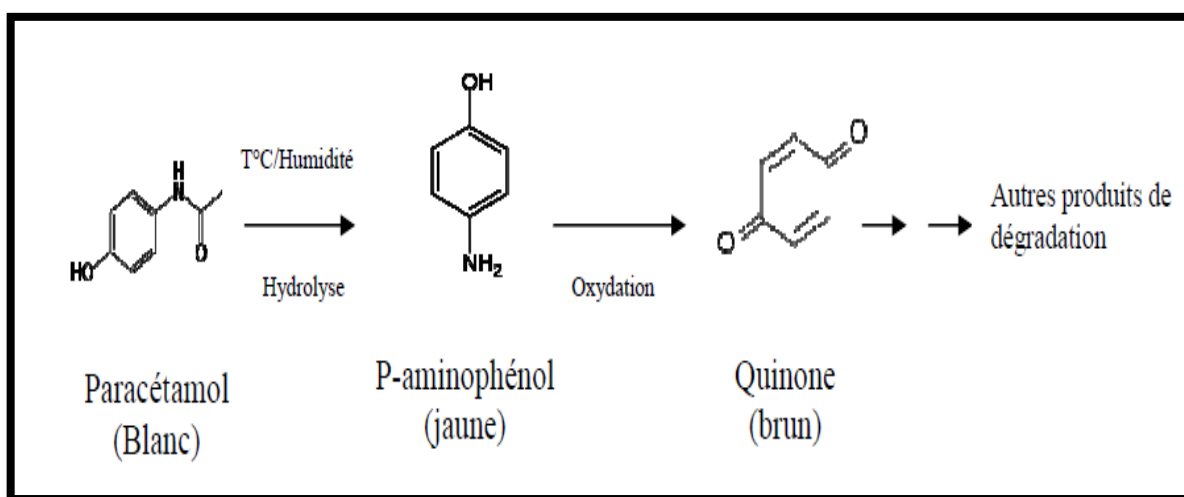


Figure 8 : dégradation du paracétamol (DRIAD, 2009).

II.1. 6. Caractères organoleptiques

Le paracétamol se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère. (ANONYME, 2005).

II.1.7. Forme galénique

Il y a différentes formes galéniques du Paracétamol sont [Annexe 4]:

- ✓ Sirops (PHILIPPE, 2006).
- ✓ Poudre à diluer (STORA, 2005).
- ✓ Suppositoires gélules (STORA, 2005).
- ✓ Comprimé effervescents (COLLIN, 2012).
- ✓ Cachets (COLLIN, 2012).

II.1. 8. Utilisation

Le paracétamol est employé seul ou associé dans de très nombreuses spécialités. Il n'est pas listé et donc en vente libre ; son usage en automédication est important (DANGOUMAU, 2009).

La présence de paracétamol dans de nombreuses spécialités à noms de marques fait courir un risque de surdosage en cas d'associations intempestives. Le public doit être mis en garde et apprendre à reconnaître la présence de paracétamol dans un médicament (DANGOUMAU, 2009).

Le paracétamol est utilisé par voies orale et rectale. La dose usuelle est de 0,50 g par prise. La dose maximale de la pharmacopée (à ne dépasser dans aucun cas) est de 3 g par jour. La posologie chez le nourrisson et l'enfant est de 0,02 à 0,03 g/kg/jour (DANGOUMAU, 2009).

II.2. Pharmacocinétique du Paracétamol

De nombreux travaux concernant la pharmacocinétique du paracétamol ont été publiés depuis une cinquantaine d'années. Nous avons fait une synthèse des données les plus pertinentes (DRIAD, 2009).

II.2. 1. L'absorption

➤ Voie orale

Le paracétamol, comme il a été évoqué précédemment, se présente, quand il est administré par voie orale, sous forme ionisée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. Ainsi, le paracétamol est rapidement et presque totalement résorbé au niveau de l'intestin grêle (HEADING, 1973 ; PRESCOTT, 1980) par transport passif (BENGALL et *al.*, 1979).

Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes à 2 heures selon les formulations (HAMMOND et *al.*, 1981 ; GLYNN et KENDAL, 1975 ; ANTOINE, 2005). Il existe un effet de premier passage hépatique (CHIOU, 1975) peu marqué et sa biodisponibilité absolue par voie orale est voisine de 80 %. Un retard de vidange gastrique peut retarder sa résorption (NIMMO et *al.*, 1975 ; LAVARENNE, 1981). A ce propos, il a été démontré en 1972 (MAC GILVERAY et MATOK, 1972), que la prise de nourriture, ainsi que d'autres facteurs, tels que le sommeil, la position allongée (NIMMO et PRESCOTT, 1978) lors de l'administration peuvent ralentir sa cinétique d'absorption. L'âge ne semble pas plus influencer sur sa vitesse d'absorption (MARCIA et *al.*, 1982 ; BAJOREK et *al.*, 1978). La forme soluble (solution, comprimés effervescents) est absorbée plus rapidement que la forme solides (DRIAD, 2009).

➤ Voie rectale

Par voie rectale, le paracétamol est résorbé et sa biodisponibilité n'est que de 10 à 20 % inférieure à celle de la voie orale. Cette réabsorption est progressive et la courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé de paracétamol à libération prolongée (BANNWARTH et PEHOURCQ, 2003).

L'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un enfant à l'autre, d'une prise à l'autre chez un même enfant, et selon la taille et la nature des excipients des suppositoires. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus de 2 heures après la prise et sont moins élevées que lors d'une prise orale. (DRIAD, 2009).

N.B : La demi-vie d'absorption des solutions orales et des suppositoires est plus longue chez le nourrisson et rejoint les valeurs de l'adulte après 6-8 mois.

➤ Voie intra-veineuse

Le paracétamol peut s'administrer en perfusion intraveineuse de 15 minutes soit sous forme d'une pro-drogue : le propacétamol, soit sous forme de paracétamol. Le propacétamol, sous l'effet d'estérases plasmatiques, libère du paracétamol à raison de 500 mg de paracétamol pour 1g de propacétamol. Les concentrations maximales de paracétamol sont environ 2 fois supérieures à celles obtenues après la prise de la même dose sous forme de comprimés.

Au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des concentrations plasmatiques identiques, et leurs demi-vies d'élimination sont similaires. (DRIAD, 2009).

La concentration plasmatique maximale est atteinte dès la fin d'une perfusion sur 15 minutes. (DRIAD, 2009).

II. 2. 2. Distribution

Le paracétamol se répartit relativement uniformément dans les tissus (RAWLINS et *al.*, 1977) (excepté dans les graisses du fait de sa faible liposolubilité), et avec une concentration au niveau du foie et des reins (le volume apparent de distribution chez l'homme est de 0,9 l/kg). Il traverse la barrière foeto-placentaire grâce à sa faible masse moléculaire et passe dans le lait. Toutefois, les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2 % de la quantité ingérée, c'est pour cela que le paracétamol n'est pas déconseillé au cours de l'allaitement (DRIAD, 2009).

Il est aussi retrouvé dans la salive ; une fraction de 1,21 par rapport aux taux plasmatiques a été déterminée par Cardot et coll. (CARDOT et *al.*, 1985), ce qui a pour intérêt de permettre une étude de la biodisponibilité plus facile, moins contraignante et sans traumatisme, en évitant les ponctions veineuses répétées. Le paracétamol se lie peu aux protéines plasmatiques (< à 15%). Selon Gozzard et coll. (GAZZARD et *al.*, 1973), sa liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux doses thérapeutiques chez l'homme ; toutefois, ce pourcentage s'élève à 15-20% lors d'un surdosage (DRIAD, 2009).

Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique et ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont proches des concentrations plasmatiques (MOREAU et *al.*, 1993).

II.2. 3. Biotransformation

Le paracétamol est activement métabolisé au niveau du foie sous l'influence du système enzymatique microsomial (HAMMOND et *al.*, 1981). Les deux voies hépatiques majeures du catabolisme du paracétamol sont (Figure 9):

- La glycuco-conjugaison qui représente de 50% à deux tiers du métabolisme du paracétamol (ARONOFF et *al.*, 2006).
- La sulfo-conjugaison (sulfatation) qui représente 20-40% du métabolisme du paracétamol (ARONOFF et *al.*, 2006), est la voie prédominante chez le nouveau-né et le jeune enfant. (MILLER et *al.*, 1976).

Ces deux voies conduisent à des métabolites inactifs, non toxiques qui sont éliminés par voie urinaire en 24 heures, ces derniers possèdent une demi-vie plasmatique de 4 à 5 heures et de 8 à 10 heures (KECK, 1992 et POLETTI, 1996).

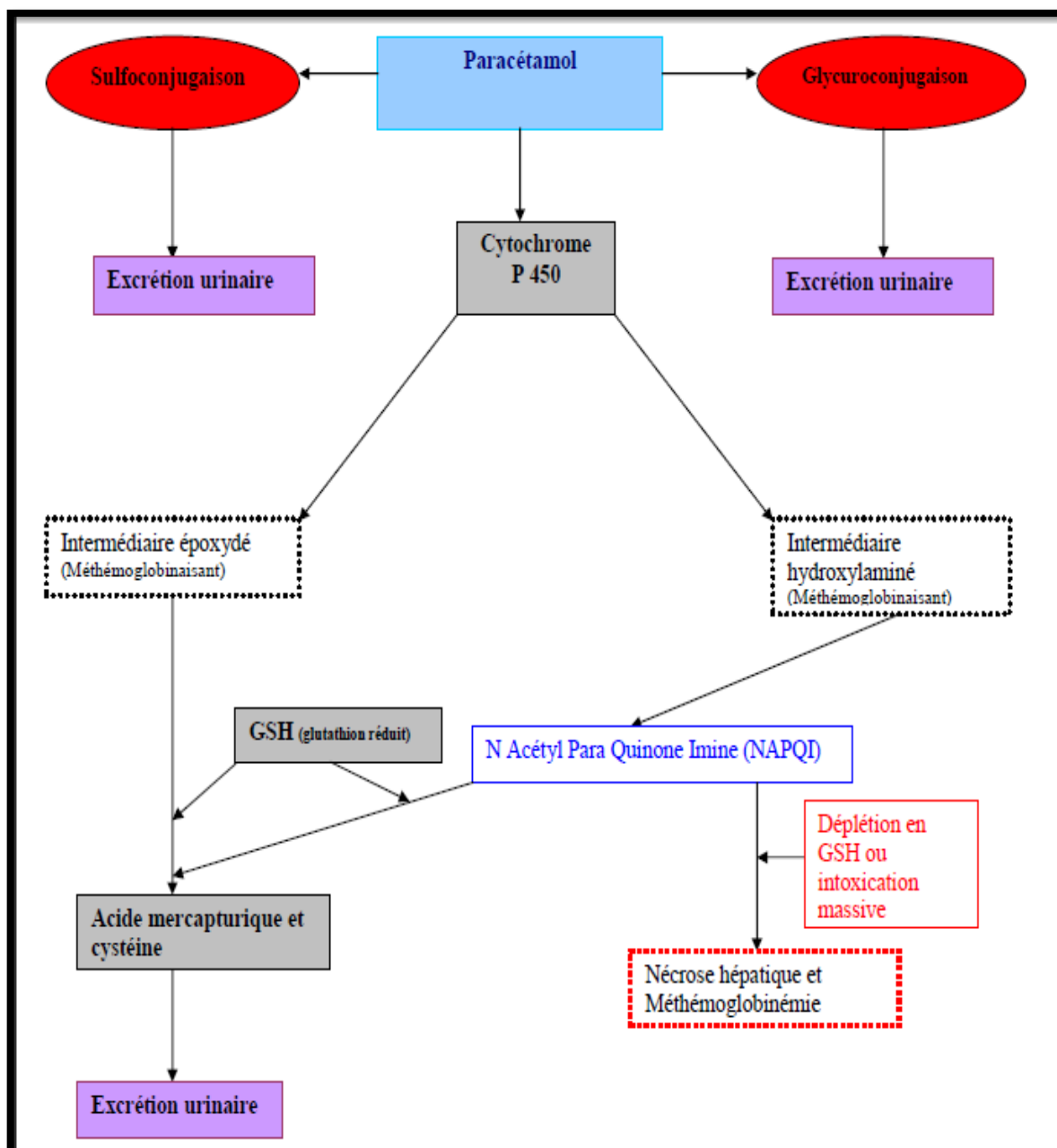


Figure 9 : Biotransformation du paracétamol dans le foie chez les carnivores domestiques (KECK, 1992 et POLETTI, 1996).

Une autre forme mineure (<5%), catalysée par le cytochrome P-450, conduit à la formation d'un métabolite instable réactif, le N-acétyl paraquinone imine (NAPQI) qui est rapidement detoxifié (GRAHAM et SCOTT, 2005) par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique, lors de l'utilisation à des doses thérapeutiques (KECK, 1992 ; POLETTI, 1996). En cas de surdosage massif cette réaction devient importante et induit une déplétion en glutathion à l'origine d'un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose centrolobulaire hépatique. La toxicité hépatique

impliquerait également une production de peroxy-nitrites à l'origine d'un stress nitrosant (KNIGHT *et al.*, 2003).

Les conséquences de l'alcoolisme chronique sur le métabolisme et la toxicité hépatique du paracétamol restent controversées. D'autant plus que l'augmentation de la toxicité hépatique du paracétamol chez l'alcoolique chronique n'est pas établie (BRANDT, 2003). Le risque d'hépto-toxicité est considérable si une simple dose excède 150 mg/kg par voie orale. L'administration aussi précoce que possible de l'antidote Nacétylcystéine par voie orale ou de préférence par voie IV est efficace (BUCKLEY *et al.*, 1999).

La production de NAPQI est due principalement à trois isoenzymes du cytochrome P450: CYP2E1 et CYP1A2 et le CYP2D6. Le taux de production de NAPQI dépend fortement du polymorphisme génétique du gène CYP2D6. Ainsi, les individus peuvent être classés comme «rapide», «ultra-rapide », et « pauvres » métaboliseurs (producteurs de NAPQI), en fonction de leur niveau d'expression du gène CYP2D6 (DONG *et al.*, 2000). Utilisé aux doses thérapeutiques, le paracétamol est un antalgique sûr. Même les nouveaux-nés sont capables de le métaboliser (DRIAD, 2009).

Le métabolisme du paracétamol dépend de l'âge et du sexe du sujet. (RAWLINS *et al.*, 1977; CLEMENTS *et al.*, en 1983), ont démontré que les doses n'ont pas d'influence sur la cinétique quelle que soit la voie d'administration. Toutefois, ils signalent la saturation de la formation du sulfoconjugué du fait de la déplétion en acide sulfurique au niveau de la sécrétion tubulaire rénale (DRIAD, 2009).

Nous relèverons aussi que deux familles de produits interférents dans le métabolisme du paracétamol : les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques (LAVARENNE, 1981). Une troisième catégorie interfère par un phénomène de compétitions aux conjugaisons ; Il s'agit entre autre de l'Oxazépam pour la glycuconjugaison, de l'acide ascorbique à forte dose pour la sulfoconjugaison (ANONYME, 2005).

II.2. 4. L'élimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée et sulfoconjuguée et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination du paracétamol administré par voie rectale est près de 2 fois supérieure à celle obtenue par une prise orale (MONTGOMERY *et al.*, 1995).

Les demi-vies d'élimination plasmatiques sont identiques pour les voies orale et intraveineuse. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux métabolites conjugués est

augmentée tandis que la demi-vie plasmatique du paracétamol reste inchangée (PRESCOTT, 2003).

Nous pouvons rappeler que l'excrétion du paracétamol est essentiellement urinaire. Selon Prescott (PRESCOTT, 2003), la clairance rénale moyenne chez des sujets sains recevant 20 mg/kg de paracétamol est de 13 ml/min. Il confirme par ailleurs que cette valeur augmente avec la vitesse du flux urinaire mais qu'elle ne dépend pas de son PH. Corroborant les études effectuées sur les animaux, Moris et coll. (MORIS et LEVY, 1984) définissent le mécanisme d'élimination du paracétamol comme une filtration glomérulaire avec une importante réabsorption tubulaire passive. Ils remarquent aussi que le sulfoconjugué active la sécrétion tubulaire rénale, ce qui est compatible avec les résultats des recherches sur l'action du glycuconjugué chez l'animal (DRIAD, 2009).

En fait, la clairance moyenne des conjugués diminue avec l'augmentation de leur concentration plasmatique. Dans l'ordre, elle est de 166 et 130 ml/min pour les sulfoconjugués et glycuconjugués. D'après PRESCOTT en 2003, c'est une élimination rapide totalement indépendante du pH et de la vitesse du flux urinaire. En cas d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée (ELLIS, 2002).

CUMMINGS et *al.*, en 1967, définissent la vitesse d'élimination du paracétamol comme une réaction de premier ordre dont les constantes sont plus faibles que celles de ses métabolites. Cette vitesse atteint un maximum trois heures après l'administration du paracétamol mais pour le glycuconjugué, ce maximum survient jusqu'à six heures après. Ensuite la courbe devient linéaire. (DRIAD, 2009).

II.3. Mécanismes d'action du Paracétamol

Cela fait plus d'un siècle que l'homme utilise le paracétamol en thérapeutique, pour ses propriétés antipyrétiques et analgésiques. Cela dit, son mécanisme d'action reste néanmoins un sujet controversé et au stade hypothétique (BONNEFONT et *al.*, 2003; BRODIE et AXELROD, 1948). Cependant, de récentes études convergent sur le fait que le paracétamol a principalement une activité au niveau du système nerveux central (FLINN et BRODIE, 1948).

II.3. 1. Mécanisme de la douleur

La douleur est un phénomène chimique dû à la stimulation des nocicepteurs centraux et périphériques. La douleur peut être soit immédiate, liée à l'excitation directe des récepteurs

périphériques, soit tardive et diffuse résultant de la sécrétion de substances chimiques algogènes déclenchée par l'ischémie ou l'inflammation des tissus avec libération de bradykinine, d'histamine et de prostaglandine. L'influx nerveux ainsi créé par ces réactions, est véhiculé à la corne postérieure de la moelle épinière par des fibres sensibles spécifiques de petit calibre, puis par les voies ascendantes jusqu'au cortex cérébral. Il existe, à côté du système de conduction ascendante, des voies inhibitrices descendantes, issues du cortex et du tronc cérébral, qui se projettent sur la moelle où la douleur est filtrée depuis son entrée, et qui sont inhibées par l'action des prostaglandines (DRIAD, 2009).

II.3. 2. Mécanisme de la fièvre

La fièvre est déclenchée par de nombreux facteurs externes qui vont agir sur l'organisme en entraînant la formation d'Interleukine 1 produite par les cellules macrophagiques. Cette substance endogène agit essentiellement au niveau des centres thermorégulateurs, situés dans la zone pré-optique de l'hypothalamus antérieur, soit directement, soit par l'intermédiaire d'effecteurs tissulaires (Prostaglandine E2, neuromédiateur) et cellulaires (Adénosine Monophosphate Cyclique) responsables d'une élévation de la température et des phénomènes immunitaires dans l'organisme (DRIAD, 2009).

II.3. 3. Action antipyrétique-analgésique

Dans les paragraphes qui suivent, nous allons présenter les mécanismes d'action du paracétamol les plus étudiés et les plus probables :

Certains auteurs pensent que le paracétamol possède une activité inhibitrice des Cyclo-oxygénases (COX) hypothalamiques (SCHWAB et *al.*, 2003).

La famille des enzymes COX sont responsables du métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandine, une molécule instable qui est, à son tour, convertie en de nombreux autres composés inflammatoires qui sont impliqués dans les processus de la douleur et de la fièvre.

Des études récentes, ont suggéré que le paracétamol inhiberait, au même titre que les pyrazolés (CHANDRASEKHARAN et *al.*, 2002), une isoforme particulière des COX, appelée COX-3 (FLOWER et VANE, 1972) (par réduction de la forme oxydée (KIS et *al.*, 2005 ; HENNEY et DUDLEY, 1939), réduisant ainsi le niveau de la prostaglandine E2 dans le système nerveux central. La COX-3 serait une variante de la COX-1 (ROBERTS et MARROW, 2001), présente au niveau central. Ainsi, le paracétamol n'aurait pas d'action

directe sur la COX-1 et la COX-2 (ANONYME, 2007), les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) comme l'aspirine. Il faut aussi noter que l'expression de la COX-3 chez l'homme demeurerait incertaine (WARNER et MITCHELL, 2004 ; REMY *et al.*, 2006).

Roberts et Marrow, quant à eux, pensent que le paracétamol bloque la cyclooxygénase COX-1 et Cox-2 (comme l'aspirine), mais seulement dans un environnement inflammatoire particulier où la concentration des peroxydes n'est pas élevée. En effet, une augmentation de la concentration des peroxydes augmenterait l'oxydation du paracétamol, ce qui inhiberait son action (ROBERTS et MARROW, 2001).

Selon une étude publiée en 2006, le paracétamol agirait effectivement en inhibant au niveau central la production des prostaglandines, mais par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H2 synthèse (PGHS), qui comporte notamment un site actif « cyclo-oxygénase » (ou COX), cible de la majorité des AINS, et un site « peroxydase » (ou POX), sur lequel agirait le paracétamol (ARONOFF *et al.*, 2006).

N.B 1 : Le paracétamol n'inhibe pas la synthèse de la prostaglandine dans les tissus et ne présente pas les effets secondaires rencontrés avec les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens quand il est utilisé aux doses habituelles.

N.B 2 : Le paracétamol, faible inhibiteur des COX-1 et COX-2, est préféré aux autres antalgiques non opioïdes pour les patients atteints de troubles sanguins (MITCHELL *et al.*, 1993).

D'autres auteurs, parlent des propriétés activatrices des voies descendantes sérotoninergiques (ROCA-VINARDELL *et al.*, 2003). Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté depuis quelques temps (BONNEFONT *et al.*, 2003) pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Ce dernier potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur (TJOLSEN *et al.*, 1991).

D'autres travaux semblent parler de l'action du paracétamol sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1 (OTTANI *et al.*, 2006).

Le paracétamol module aussi le système des cannabinoïdes endogènes (GRAHAM et SCOTT, 2005). Le paracétamol est métabolisé en AM404 (combinaison entre le paracétamol et l'acide arachidonique), un composé qui a pour action principale; l'inhibition de l'absorption des cannabinoïdes endogènes (Anandamide, Vanilloïd) par les neurones. Or, l'absorption de l'Anandamide aurait pour conséquence l'activation du récepteur de la douleur principale du corps. Il a été aussi démontré qu'après le blocage des récepteurs cannabinoïdes (rendant ainsi

toute action de la recapture des cannabinoïdes impossible), le paracétamol perd son effet analgésique, ce qui suggère que son action analgésique est médiée par le système des cannabinoïdes endogènes (HARVISON et *al.*, 1986).

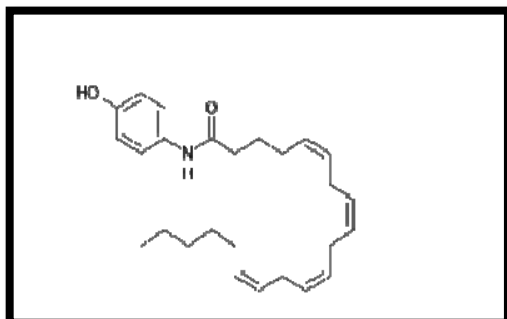


Figure 10: AM404-un métabolite du paracétamol (DRIAD, 2009).

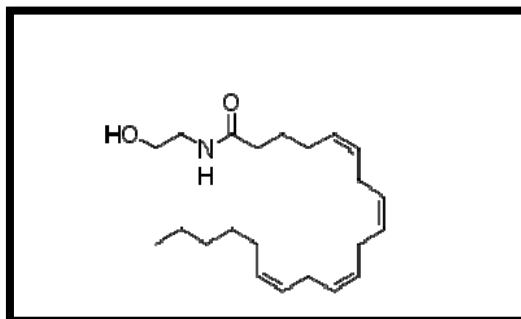


Figure 11: L'anandamide- un Cannabinoïde (DRIAD, 2009).

En outre, l'AM404 inhibe les canaux sodiques, tout comme la lidocaïne et la procaïne (OHKI et *al.*, 1979). Ainsi, certains auteurs pensent que l'action du paracétamol se rapproche des mécanismes d'action de ces composés. Le paracétamol pourrait agir aussi, en limitant la libération de Béta-endorphines (TRAVIS, 2007).

Le paracétamol possède par ailleurs des propriétés antioxydantes qui pourraient être à l'origine d'une réduction de l'oxydation des LDL (lipoprotéines de basse densité), d'une diminution du risque cardio-vasculaire et d'un effet préventif sur la cataracte. Les conditions de l'exploitation clinique de ces propriétés restent toutefois à établir (PRESCOTT, 2003). Une activité cardioprotectrice, a été également mise en évidence dans des modèles d'ischémie-reperfusion myocardique (MERRILL, 2002).

Toutes ces hypothèses ont été démontrées et vérifiées dans des conditions particulières, et peuvent correspondre au véritable mécanisme d'action du paracétamol. Toutefois, le mystère de ce mécanisme reste encore à élucider en termes de site initiateur, de séquence neuronale impliquée et d'extrapolation de son effet antipyrétique. (DRIAD, 2009).

II.4. Indications

Le paracétamol est le substitut par excellence de l'aspirine, en particulier chez les patients ou les effets secondaires gastriques de l'aspirine peuvent être une préoccupation. En thérapeutique, le paracétamol est utilisé principalement pour ses deux propriétés, antalgique et

antipyrétique, comparables à celles de l'aspirine. Mais, contrairement à ce dernier le paracétamol est dénué d'activité anti-inflammatoire (DRIAD, 2009).

Les indications du paracétamol sont :

- Les syndromes douloureux aigus (migraines, céphalées, douleurs dentaires, algies banales, etc.). C'est l'antalgique de première intention dans les douleurs courantes.
- Les affections chroniques et douloureuses. L'efficacité est au moins équivalente à celle de l'aspirine, si elle peut être inférieure à celles des autres AINS, surtout si la composante inflammatoire est importante.
- Les syndromes fébriles, notamment chez l'enfant (absence de risque de syndrome de REYES).

Ainsi, les hyperthermies et les douleurs sont les deux principales indications de ce produit (DRIAD, 2009) :

II.4.1. Traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique

Le paracétamol est utilisé principalement dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée (PRESCOTT, 2000). Il s'agit d'un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS (SCHÜCK et ALLAIN, 1997) (Annexe 5).

Il peut être utilisé en association avec d'autres antalgiques de palier 2 (codéine, dextropropoxyphène, Tramadol) pour les douleurs modérées à intenses. Pour les douleurs intenses ou rebelles, le paracétamol est utilisé en association avec un médicament analgésique de palier 3 (SCHÜCK et ALLAIN, 1997)

Le paracétamol est très efficace dans les douleurs postopératoires, dentaires, d'origine gynécologiques, de céphalées y compris pendant la grossesse (SKELBRED *et al.*, 1977).

II.4.2. Traitement symptomatique de la fièvre

La fièvre est un symptôme observé au cours de multiples pathologies infectieuses et inflammatoires. Elle peut occasionner des convulsions hyperthermiques, que le paracétamol préviendrait fort bien, en particulier chez les enfants (PRESCOTT, 2000). Ainsi, le paracétamol est utilisé en traitement symptomatique et constitue l'antipyrétique de première intention.

N.B : l'Organisation Mondiale de la Santé recommande l'utilisation du paracétamol chez les enfants ayant une fièvre supérieure à 38,5°C (TJOLSEN *et al.*, 1991).

Il faut noter que l'efficacité du paracétamol n'est réelle qu'en complément du traitement étiologique de l'hyperthermie.

II.5. Contre indications

Les contre-indications absolues sont (RAYBAUD, 1989) :

- L'hypersensibilité au paracétamol, qui est rare.
- L'insuffisance hépatocellulaire sévère, qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol.
- La porphyrie.

En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 10ml/mn, qui entraîne une accumulation de conjugués de paracétamol au niveau du rein. Les prises de paracétamol nécessitent alors un espacement d'au moins 8 heures (SCHNEIDER et *al.*, 1989 ; VIDAL, 1994).

Chapitre III :

Les intoxication médicamenteuses

III.1. Intoxication du Paracétamol

III.1.1. Définition

Les intoxications au paracétamol sont fréquentes, le plus souvent accidentelles ou par erreurs de dosage (SEIDE, 2008).

Le paracétamol est un médicament toxique pour le foie et l'intoxication à ce produit est d'autant plus grave que le sujet est jeune ou âgé, qu'il existe une maladie hépatique sous-jacente, ou qu'un retard au traitement est apporté (SEIDE, 2008).

Les manifestations cliniques sont relativement banales dans les 1ères 24 heures (troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée, des sueurs, une perte de l'appétit), parfois même, la destruction du tissu hépatique peut être totalement silencieuse au début (SEIDE, 2008).

La mise en route du traitement doit intervenir au mieux avant la 10ème heure suivant l'intoxication, il importe donc que devant toute suspicion d'ingestion excessive de paracétamol (> à 125 mg/kg de poids corporel) un dosage sanguin de paracétamol soit réalisé en urgence en milieu hospitalier avec une surveillance de la fonction hépatique (SEIDE, 2008).

III.1.2. Les types des intoxications du Paracétamol

III.1.2.1. Intoxication aiguë du Paracétamol

L'intoxication aiguë par le paracétamol est d'une extrême gravité. Elle est rare en France, notamment en raison de la limitation des conditionnements et résulte le plus souvent de surdosages involontaires (automédication) ou d'accidents (enfants). Elle est par contre plus fréquente dans les pays anglo-saxons (suicides). En cas de surdosage, la capacité de conjugaison hépatique qui est limitée, est débordée. L'excès de radicaux libres formés se fixe sur les protéines cellulaires hépatiques. Il en résulte une nécrose hépatique aiguë habituellement massive et mortelle (DANGOUMAU et *al.*, 2006).

L'induction enzymatique accroît le risque. Dans les douze premières heures, l'administration de méthionine ou d'acétylcystéine, qui comme le glutathion sont des porteurs de sulfhydryles, peut protéger les cellules hépatiques en se combinant avec les métabolites réactifs. Sinon, le seul traitement efficace est la greffe hépatique d'urgence (DANGOUMAU et *al.*, 2006).

III.1.2.2. Intoxication chronique du Paracétamol

Comme les autres dérivés de l'aniline, le paracétamol présente une toxicité rénale chronique. Elle est certainement beaucoup plus faible que celle de la phénacétine, mais paraît bien réelle lors de traitements prolongés (DANGOUMAU *et al.*, 2006).

Est celui d'une néphropathie interstitielle évoluant par poussées qui peut se compliquer de nécroses papillaires. L'insuffisance rénale peut conduire à la dialyse permanente ou à la greffe rénale (DANGOUMAU *et al.*, 2006).

III.2. Toxicité du Paracétamol

Le paracétamol a été largement étudié et sa sécurité d'emploi aux doses habituelles recommandées est connue. Ainsi, après une utilisation large en clinique du paracétamol pendant de longues années, il semble qu'il soit dépourvu d'effets cancérigène, mutagène ou tératogène. Cependant, certains auteurs continuent à étudier ce principe actif afin de prouver son innocuité absolue (DRIAD, 2009).

III.2.1. Toxicité hépatique

Dans les conditions normales d'utilisation le paracétamol est un produit bien toléré (DART et BAILEY, 2007). Comme il a été déjà évoqué précédemment, son métabolite toxique le N-acétyl p-benzoquinone imine (qui peut provoquer une nécrose des hépatocytes), est neutralisé par le glutathion hépatique, un antioxydant naturel. Aux doses thérapeutiques recommandées, la NAPQI est éliminée par l'organisme et ne représente pas un danger.

En revanche, l'hépatotoxicité du paracétamol apparaît lorsqu'il y a un surdosage, provoquant une saturation du processus de détoxification hépatique, notamment une déplétion des réserves en glutathion. Le foie subit alors des dommages plus ou moins importants selon la quantité de paracétamol absorbée.

L'intoxication au paracétamol peut entraîner une hépatite avec de graves lésions du foie (cytolysse hépatique), qui peut conduire à une nécrose dans les cas les plus graves. Les dommages causés au foie sont irréversibles. Ainsi, la NAPQI entraîne la création d'adduits fixés aux protéines hépatiques, la dégradation des lipides membranaires et la perturbation de l'homéostasie calcique, provoquant une nécrose et une hépatite cytolytique (LAWRENCE, 2009).

Les personnes ayant pris une dose importante de paracétamol passe par plusieurs phases symptomatologiques. Durant la première phase qui dure environ 24 heures, aucun

symptôme n'apparaît. Ensuite des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales surviennent puis s'estompent en 48 heures. Les signes cliniques de la défaillance hépatique se manifestent seulement au bout de trois à quatre jours : ictère, foie palpable et une élévation des transaminases qui témoigne d'une hépatite cytolytique qui peut évoluer vers une insuffisance hépatique puis le coma. La mort survient dans 2 à 10 % des cas (MOLING *et al.*, 2006).

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique, le paracétamol, pris à doses thérapeutiques, a un temps de demi-vie augmenté mais ne semblerait pas entraîner davantage de dommages hépatiques. Une dose de 1 g trois fois par jour est toutefois recommandée.

Un risque accru de toxicité est provoqué par un manque de glutathion qui peut être dû à la malnutrition des patients, à une anorexie ou éventuellement à des maladies du foie. Le jeûne est également un facteur de risque.

La N-acétylcystéine est l'antidote. Elle agit en réparant les dommages oxydatifs entraînés par le métabolite, soit directement, soit en générant du glutathion au niveau mitochondrial et cytoplasmique. Une transplantation du foie est souvent nécessaire si les dommages sont sévères (ARONOFF *et al.*, 2006).

Malgré l'existence d'un antidote bien connue, un article récent évoque un nombre annuel de 500 décès aux USA dus à l'hépatotoxicité du paracétamol (DALY *et al.*, 2008 ; LAWRENCE, 2009), Il a même été établi par les centres antipoison aux USA que les intoxications liées au paracétamol sont plus fréquentes que celles dues à toute autre substance pharmacologique (LAWRENCE J, 2009). Il faut noter que des recommandations pour la prise en charge des intoxications par le paracétamol ont été publiées en Australie en 2008 (DALY *et al.*, 2008), ce qui montre que ce problème de l'hépatotoxicité du paracétamol reste bien actuel et mondial.

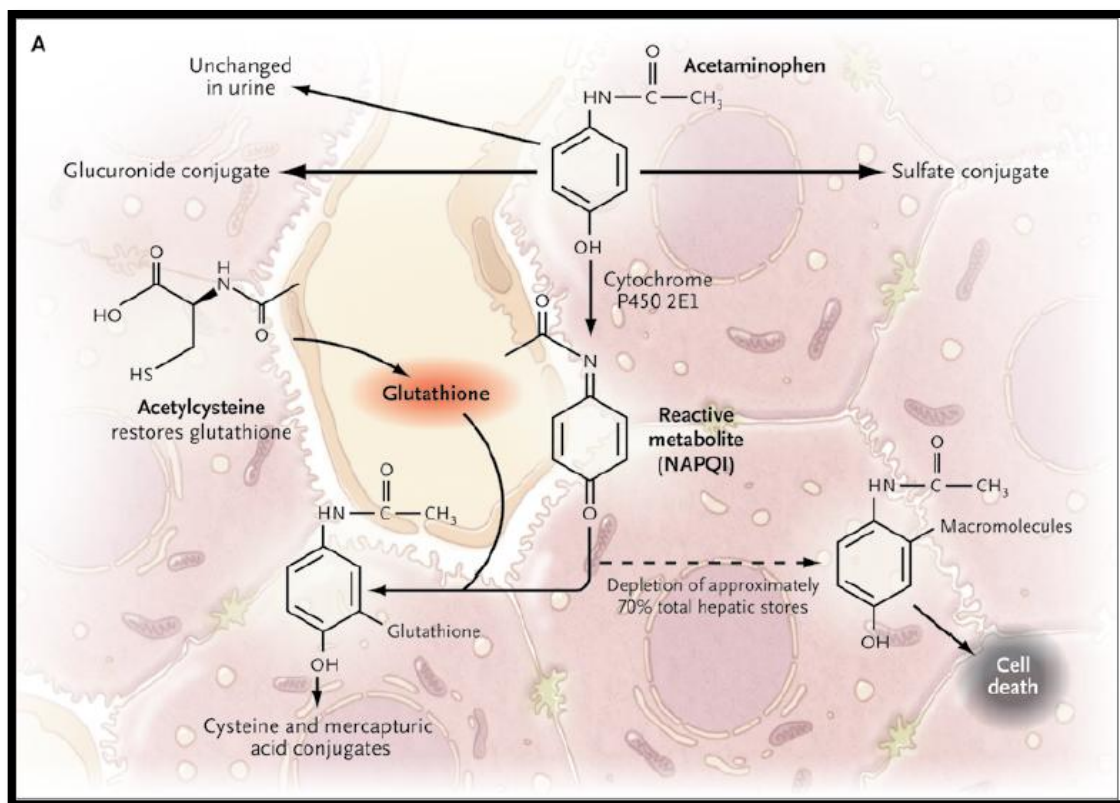


Figure 12: toxicité hépatique du Paracétamol (HEARD et ENGL, 2008).

III.2.2. Toxicité rénale

De nombreuses études épidémiologiques, expérimentales et cliniques, permettent de témoigner que le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, ne présente pas de néphrotoxicité spécifique même en usage chronique (GEAHAM *et al.*, 2002). Il a été cependant rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal (ARONOFF *et al.*, 2006). Cette néphrotoxicité pourrait impliquer le NAPQI qui présenterait alors la même action toxique que celle décrite précédemment au niveau hépatique. Un autre mécanisme pourrait faire intervenir le 4-aminophénol issu de la désacétylation du paracétamol. Cette biotransformation a été démontrée au niveau rénal, et le 4-aminophénol est connu depuis longtemps comme un puissant composé néphrologique. Le paracétamol et le 4-aminophénol induisent les lésions rénales identiques et conduisent à une réduction du taux rénal de glutathion (LAWRENCE, 2009).

III.2.3. Toxicité oculaire

L'utilisation du paracétamol à des doses fortes pendant une semaine, chez les animaux possédant un système de cytochrome P 450 inductible (souris C 57 BL 6) ou ayant reçu un pré-traitement avec des inducteurs de ce système (lapin), a provoqué des cataractes chez les premiers et des opacités lenticulaires chez les seconds (LUBEK *et al.*, 1988). Cependant, aucun trouble oculaire n'a été signalé chez l'homme.

III.2.4. Toxicité cancérogène

Chez la souris, l'administration de doses considérables pendant 18 mois a montré l'apparition de tumeurs hépatiques (FLAKS et FLAKS, 1983). Chez le rat, de telles doses ont entraîné la formation de nodules néoplasiques hépatiques et des carcinomes de la vessie (FLAKS et FLAKS, 1985), alors que chez le rat F 344, il n'existe pas d'effet cancérogène (HASEGAWA *et al.*, 1988). Une étude rétrospective chez l'homme réalisée chez 143 574 malades ambulants ayant consommé 53 spécialités différentes de paracétamol pendant 4 ans, n'a pas révélé de risque cancérogène (FREIDMAN et URY, 1980).

III.2.5. Toxicité tératogène

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. Ainsi, des travaux réalisés par le Laboratoire BOTTU sur des femelles de rat gestantes ayant reçu du paracétamol par voie orale, du 14^{ème} jour de la gestation au 21^{ème} jour de la lactation, ne montre aucun effet tératogène sur leurs petits. En plus, il est sans influence sur leur fertilité avant et pendant la période d'accouplement, de gestation et de lactation (ANONYME, 1982).

En effet, le paracétamol passe dans le lait. Toutefois, les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2 % de la quantité ingérée et le paracétamol n'est pas déconseillé au cours de l'allaitement. Lechat et Kisch ont montré que le foie fœtal métabolise le paracétamol 7 à 10 fois plus lentement que chez l'adulte. La toxicité se révèle alors plus faible (LECHAT et KISCH, 1989).

Aucune étude épidémiologique chez l'homme ne reporte l'augmentation du risque d'apparition de malformation fœtale ou de foetotoxicité. De ce fait, le paracétamol, dans ses conditions usuelles d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la durée de la grossesse. De plus, aucune malformation ni anomalie n'ont été observées chez les enfants de 42 femmes ayant présenté une intoxication au paracétamol au cours de leur grossesse (BRONSTEIN et

RUMACK, 1984). Aussi, le paracétamol n'augmente pas la durée de gestation, ni les pertes sanguines au cours de l'accouchement que peut provoquer la prise à forte dose d'aspirine durant le troisième trimestre de la grossesse (DYBING, 1984).

III.2.6. Toxicité mutagène

Chez les animaux, les résultats sont contradictoires. L'effet génotoxique peut s'exercer par le NAPQI qui peut se lier de façon covalente aux sites nucléophiles de l'ADN (DYBING, 1984). Cela dit, cette liaison semble peu probable car le NAPQI est un électrophile relativement faible, qui réagirait de préférence avec les sites nucléophiles des protéines (LECHAT et KISCH, 1989). Mais il faut souligner que le paracétamol peut se lier par covalence à l'ADN, ce qui augmenterait la synthèse de réparation et pourrait ainsi causer des dommages au code génétique (SHEN et *al.*, 1992). Toutefois, aucun effet mutagène n'a été observé chez l'homme.

III.2.7. Pharmacodépendance

Aucune pharmacodépendance n'a été décrite à ce jour (DRIAD, 2009).

III.3. Interactions médicamenteuses

En cas de surdosage de substances anti cholinergiques ou d'opioïdes, qui ralentissent la résorption du paracétamol, son pic de concentration peut être retardé (SMITH et *al.*, 2008)

L'influence d'inducteurs enzymatiques (surtout du CYP2E1) sur le métabolisme du paracétamol est discutée. La prise chronique de tuberculostatiques, par ex. isoniazide, peut faire augmenter la production du métabolite toxique NAPQI, mais il n'y a que très peu d'effets bien documentés, cliniquement significatifs sur cette interaction (TOES et *al.*, 2005; LARSON, 2007). De nombreux inducteurs enzymatiques sont eux-mêmes hépatotoxiques (par ex. rifampicine). Globalement avec la prise de doses thérapeutiques de paracétamol, même en association à des substances inductrices, aucune toxicité n'est à craindre [Annexe 6]. (DART et *al.*, 2000 ; SHAHEEN et *al.*, 2002; TOES et *al.*, 2005 ; DART et *al.*, 2000)

III.4. Effets des intoxications du Paracétamol

III.4.1. Effets indésirables des intoxications du Paracétamol

Le paracétamol est bien mieux toléré que les AINS et les antalgiques, notamment l'aspirine (DRIAD, 2009).

Aux doses usuelles, ses inconvénients sont des plus réduits. C'est la raison pour laquelle, il est l'antalgique - antipyrétique de premier choix dans la plupart des situations en médecine courante, même si ce n'est pas le plus efficace. Il présente cependant deux effets indésirables importants (DRIAD, 2009).

III.4.1.1. Allergique

L'allergie au paracétamol se manifeste par de simples rashes cutanés avec érythèmes et urticaire, ou par un choc anaphylactique reproductible par test de provocation par voie orale. Ainsi, une symptomatologie complexe comportant prurit, urticaire, gêne respiratoire, hypotension, associée à des troubles digestifs et l'installation d'un œdème de Quincke apparaissent après ingestion de paracétamol pur. Cette réaction dose dépendante provoque une élévation du taux d'histamine dans le sang. Il s'agit donc d'un mécanisme allergique par histamino-libération nécessitant un traitement par corticoïdes et antihistaminiques (LE VAN et *al.*, 1989).

Il a déjà été reporté dans la littérature quelques rares cas d'éruption cutanée, de type urticaire, qui peuvent apparaître précocement. Cette éruption reste essentiellement localisée au niveau du cou ; sans gravité, et cède dès l'interruption du traitement.

Néanmoins, cette réaction allergique a été rarement imputée avec certitude au paracétamol qui était utilisé en association avec d'autres antalgiques ou sédatifs (CUMMINGS et *al.*, 1967).

Dussarat et coll. ont signalé un cas de purpura vasculaire au paracétamol, administré par doses itératives, chez un patient prédisposé (antécédents de thrombopénie immuno-allergique). Une amélioration de l'état du patient a été observée dès l'interruption du traitement (DUSSARAT et *al.*, 1988).

III.4.1.2. Digestifs

Contrairement à l'aspirine, le paracétamol n'entraîne ni érythème, ni érosion, ni ulcération de la muqueuse gastrique, ni présence occulte de sang dans les selles. Ceci le rend particulièrement indiqué lors d'intolérance ou de contre-indications aux salicylés et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (LECHAT et KISCH, 1989).

III.4.1.3. Sanguins

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol ne semble pas altérer les lignées du sang; toutefois, il a été signalé trois cas d'agranulocytose réversibles en huit jours (CUMMINGS et *al.*, 1967). Le paracétamol aurait un mécanisme toxique qui bloquerait la lignée granulocytaire au niveau médullaire à un stade variable. Le délai d'apparition de l'agranulocytose est variable et semble être dose-dépendent.

Vu le faible nombre de cas d'agranulocytose reporté depuis l'utilisation du paracétamol, ce risque peut être considéré comme étant minime à dose thérapeutique. Il n'a aucun effet sur la fonction plaquettaire, ni sur le temps de saignement. Son association aux anticoagulants ne modifie pas les tests de la coagulation, contrairement à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens qui augmentent l'action hypo-prothrombinémiante; on explique ce fait par la faible liaison du paracétamol aux protéines plasmatique (DYBING, 1984).

Cependant, le paracétamol ; à dose thérapeutique ; a été incriminé dans quelques cas de thrombopénie. Sa toxicité serait d'ordre immunologique (LEMOIGNE, 1992). Le faible effet du paracétamol sur les AVK a été démontré par Lechat et coll. en 1978 (LECHAT et *al.*, 1978).

L'utilisation du paracétamol est justifiée par la rareté des effets indésirables, qui surviennent principalement sur des patients prédisposés ou fragilisés. Ainsi, il est l'antalgique et l'antipyrétique le mieux toléré par l'organisme. Voici quelques règles de prescription afin d'éviter certains accidents (DRIAD, 2009):

- Prescrire une posologie minimale efficace
- Echelonner les prises 3 à 6 fois par jour
- Eviter toute prescription prolongée (plus de 10 jours pour l'effet antalgique, plus de 3 jours pour l'effet antipyrétique)
- N'utiliser le paracétamol qu'en complément du traitement étiologique de l'affection responsable de la douleur et/ou de l'hyperthermie

- Rechercher systématiquement les contre-indications du paracétamol liées au terrain présenté par le malade
- Vérifier régulièrement l'absence d'effets secondaires.

Il y a autres effets indésirables sont (DRIAD, 2009):

- L'insuffisance hépatique chronique lors de traitements prolongés est discutée.
- Médicaments de l'inflammation
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens

III.4.2. Effets secondaires des intoxications du Paracétamol

Les effets secondaires du paracétamol sont généralement rares et bénins. En effet, a doses thérapeutiques il est parmi les antalgiques couramment utilise, l'un des mieux tolérés. Des rashes cutanés ou autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir auquel cas le paracétamol seul ou associé devra être exclu. Des réactions hématologiques telles qu'une neutropénie, une thrombocytopenie ou une leucopénie ont été signalées suite à la prise de paracétamol. Des ulcérations rectales par prise de paracétamol uniquement sous forme suppositoire peuvent survenir (MARTINDALE, 2007; AUZEPY *et al.*, 1990).

III.5. Prise en charge

III.5.1. Symptômes

Doses toxiques et symptômes (En une prise) :

- Adulte : 8g- 150mg/kg
 - Enfant : 100-150mg/kg
- Vomissements et nausées puis stabilisation puis coma et mort. (Les vomissements provoqués ne sont pas recommandé car ils peuvent entraver l'administration de la N-acétylcystéine) (MARTINDALE., 2007).
- Intervalle libre de quelques heures.
- Douleurs abdominales.
- Les transaminases augmentent vers la 12ème heure, le pic est maximal au 3ème jour.
- Hépatite cytolytique jusqu'à l'insuffisance hépatocellulaire grave (KUPFERSCHMIDT, 2004).

Le charbon activé doit être envisagé en première intention si le patient est vu quelques heures après l'ingestion (moins de 6h) (KUPFERSCHMIDT, 2009).

Le lavage gastrique peut être utile lorsqu'on est désarmé des moyens précédents et si le temps post ingestion ne dépasse pas 1h. (DALY *et al.*, 2004; DERSAHARIAN, 2009).

III.5.2. Traitement

Traitement de l'intoxication au paracétamol. La N-acétylcystéine prend la place du glutathion comme donneur de radicaux SH pour detoxifier le paracétamol (HARRISON, 1991).

Trois schémas de dosage sont connus pour la N-acétylcystéine dans le traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol. Le schéma pour l'administration orale est aujourd'hui standard aux Etats-Unis, tandis qu'en Europe, c'est l'administration intraveineuse qui prédomine. Les trois schémas sont d'une efficacité équivalente si le traitement peut être initié dans les dix heures qui suivent l'ingestion de paracétamol. Dans les cas où le traitement est entrepris après plus de dix heures, on a vu des résultats meilleurs avec le schéma d'administration orale et le schéma d'administration intraveineuse de Smilkstein qu'avec celui de Prescott. La N-acétylcystéine reste efficace (mais nettement moins!) si le traitement ne peut être initié que plus de 15 heures après l'ingestion de paracétamol (MAKIN, 1995). En cas d'insuffisance hépatique à la suite d'une intoxication au paracétamol, il convient de prolonger le traitement à la N-acétylcystéine (HARRISON, 1991).

Les trois schémas de traitement sont les suivants:

- 1. par voie veineuse (Prescott):** dose initiale de charge 150 mg/kg (sur 15 min.), puis 50 mg/kg sur 4h, puis 100 mg/kg sur 16h. Dose totale 300 mg/kg; durée totale 20h.
- 2. par voie veineuse (Smilkstein):** dose initiale de charge 140 mg/kg, puis 70 mg/kg toutes les 4h, à répéter 12 fois. Dose totale 980 mg/kg; durée totale 48h.
- 3. par voie orale (Rumack):** dose initiale de charge 140 mg/kg, puis 70 mg/kg toutes les 4 h, à répéter 17 fois. Dose totale 1330 mg/kg; durée totale 68 h.

Procédé: En cas de dose ingérée connue d'au-dessous de la dose toxique minimale, pas de traitement (pas d'intoxication sérieuse). En cas de dose ingérée connue d'au-dessus de la dose toxique minimale ou en cas de dose inconnue, commencer le traitement par la N-acétylcystéine dans les huit heures suivant l'ingestion. Au minimum 4 h après l'ingestion, déterminer le taux plasmatique de paracétamol. Si le taux se situe en dessous de la "trématent line", on peut abandonner le traitement, sinon, l'appliquer entièrement (BAILEY et MCGUIGAN, 1998).

Chez les patients à risque (voir ci-dessus), il convient d'appliquer le schéma complet même en cas de dose plus faible. Le nomogramme ne sert pas si le moment de l'ingestion est inconnu, s'il y a eu plusieurs ingestions ou s'il y a des facteurs de risque (voir ci-dessus).

Dans ces cas, appliquer le schéma complet (BAILEY et MCGUIGAN, 1998).

Charbon activé: Si un patient se présente en l'espace d'une heure suivant l'ingestion de >7.5 g, administrer une dose unique de charbon activé (1-2 g/kg d'une suspension aqueuse) par voie orale. S'il est prévu de donner la N-acétylcystéine per os, différer le traitement de 1-2 h après l'administration de charbon activé (BAILEY et MCGUIGAN, 1998).

Schémas de traitement:

1. intraveineux (Prescott): dose totale 300 mg/kg; durée totale 20h.

- dose de charge 150 mg/kg (dans 200 ml de glucose 5% sur 15 min).
- ensuite 50 mg/kg (dans 500 ml de glucose 5% sur 4h).
- ensuite 100 mg/kg (dans 1000 ml de glucose 5% sur 16h).

Effets secondaires: réaction anaphylactoïde (il ne s'agit pas d'une allergie); traitement: en cas de flush aucun; en cas d'urticaire, antihistaminique et continuer la N-acétylcystéine; en cas d'angio-œdème et de bronchospasme, ralentir la perfusion, l'interrompre provisoirement ou passer au traitement par voie orale. Antihistaminique (p.ex. Tavegil®), bronchodilatateur (p.ex. salbutamol), symptomatique (BAILEY et MCGUIGAN, 1998).

2. intraveineux (Smilkstein): dose totale 980 mg/kg; durée têt. 48h.

- dose de charge 140 mg/kg (en 200 ml de glucose 5% sur 15 min.).
- ensuite 70 mg/kg toutes les 4h (dans 100 ml de glucose 5% sur 15 min), répéter 12 fois.

Effets secondaires: voir ci-dessus. (RENE, 2001).

3. par voie orale (Rumack): dose totale 1330 mg/kg; durée têt. 68h.

- dose de charge 140 mg/kg.
- ensuite 70 mg/kg toutes les 4h, répéter 17 fois.

Effets secondaires: nausée, vomissements, sent les yeux pourris. (RENE, 2001).

III.5.2.1. Epurateur

- Les vomissements provoqués ne sont pas recommandés car ils peuvent entraver l'administration de la N-acétylcystéine (MARTINDALE, 2007).
- Le charbon activé doit être envisagé en première intention si le patient est vu quelques heures après l'ingestion (moins de 6h) (KUPFERSCHMIDT, 2009).
- Le lavage gastrique peut être utile lorsqu'on est désarmé des moyens précédents et si le temps post ingestion ne dépasse pas 1h. (DALY *et al.*, 2004; DERSAHARIAN, 2009).

III.5.2.2. Antidotique

- Antidote : N-acétylcystéine (IV ou per os) (HEARD et COLL, 2008).
- Si dose ingérée < dose toxique théorique (MARTINDALE, 2007).
- Si dose ingérée inconnue. (KUPFERSCHMIDT, 2009)
- Si dosage du paracétamol émé fait craindre une atteinte hépatique (DROZ, 2008).

III.5.2.3. Traitement de support

Le traitement de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale ne présente pas de particularité spécifique liée au paracétamol (LACROIX *et al.*, 2007).

- Au stade de l'insuffisance hépatocellulaire transplantation à envisager paracétamol.
- Déjà toxicité si > 8g/j chez l'adulte. 150mg/kg, 10,5g/70kg: limite des conditionnements sans ordre écrit ou ordonnance.
- 16 comprimés de 500mg.
- 8 comprimés de 1g (LACROIX *et al.*, 2007).

Principaux signes d'une intoxication au paracétamol pendant les premières 24h, svt asymptomatique puis signes banaux : douleurs, nausées et vomissements.

- >12h après ingestion biol: élévation des enzymes hépatiques.
- 24h-72h : douleurs, hépatite cytolitique.
- 72-96h : insuffisance hépatocellulaire, ictère, encéphalopathie, coagulopathie, hépatite fulminante d'évolution mortelle (parfois réversible spontanément biol: pic transaminases).
- 96h-14j : régression (JONES et DARGAN, 2008).

III.6. Présentation d'un cas

Intoxication par le paracétamol

EPH – EL-Oued

Cas clinique :

Il s'agit d'une femme âgée de 25 ans, a été admise aux urgences dans un tableau de coma avec polypnée, hypotension, tachycardie. L'interrogatoire de la famille a révélé une prise volontaire de paracétamol (2 boîtes de 500 mg) dans un cadre de comportement suicidaire. Le médecin de garde a conseillé d'effectuer un bilan notamment, un ionogramme qui a objectivé une acidose avec hyperglycémie et la recherche toxicologique qui a pu confirmer l'intoxication aux salicylés. (Dr. ZOUBIDI, 2014.EPH-EL-Oued-médecine femme).

Les antécédents on not : aucun antécédents noté

- A l'entrée l'examen note une tension artérielle au début 10/06.
- Etat générale : patiente inconsciente
- Température : 37 C°.
- Refroidissement des extrémités.
- Déshydratations causée par une diarrhée modérée.
- Nausée pâleur cutané- muqueuse.
- Glycémie : 0.88g/l.
- L'examen neurologique confirme :
 - ✓ Une baisse de la vigilance.
 - ✓ Une aphasie.

Examen cardiovasculaire

- Léger dyspnée avec arythmie.

Examen pleuro-pulmonaire

- sans anomalie, abdomen souple.

Des examens complémentaires sont pratiqués

- Un électrocardiogramme : trouble de rythme.
- Un bilan biologique avec un ionogramme, une numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, une glycémie, et une créatinine.

- Un test urinaire par bandelette est effectué.

Traitement [Annexe 7]

* Le premier jour

- ✓ Lavage gastrique abondant avec 500ml de soluté.
- ✓ Abort solide aux sérums salé isotonique 09% (1L), suivie de 500ml de sérum glucose 5%.
- ✓ Flache mannitol 200 ml.
- ✓ 200ml de sérum décarbonate (14%).
- ✓ Glucose 30% flache de 200ml.
- ✓ Injection de azantac 2 mg toute 6 heures.

* Le deuxième jour

- ✓ le même traitement.
- ✓ le 02/01/2014 la malade à bien réagi elle à repris conscience tous les paramètres vitale son conservé.
- ✓ avis médicale de la sortie du malade même jour à 16h30'.

Conseils

- ✓ Alimentation liquide avec régime hypo sodique et hypoglucidique.
- ✓ Changement de position avec la prévention d'escarres.
- ✓ Hygiène générale.
- ✓ Surveillance TA.
- ✓ Education de la famille (traitement, régime).



Conclusion

Conclusion

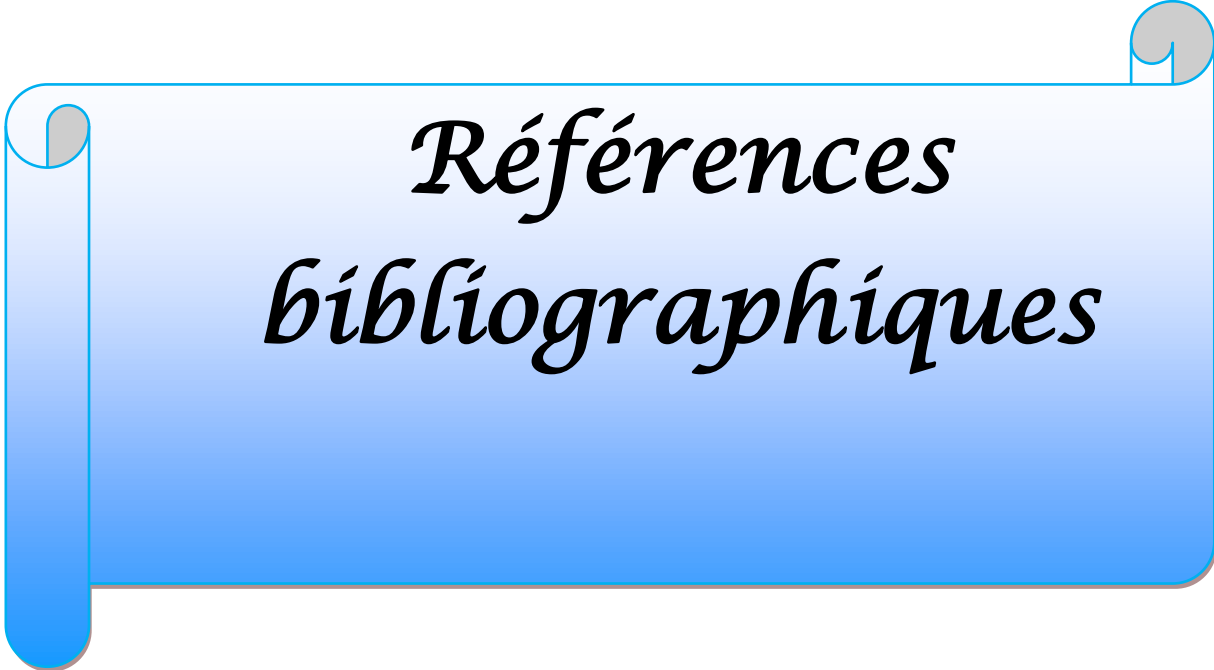
Au terme de notre travail, nous pouvons conclure que la consommation du paracétamol à dose thérapeutique est suffisante pour engendrer une cytolyse hépatique voire une initiation d'un processus inflammatoire à même de provoquer à long terme, hépatotoxicité.

Ce risque de la consommation du paracétamol est régulière et assez prolongée pour lutter volontiers contre la douleur liée à une migraine ou à une arthrose par exemple, car aussi infime soit-elle la quantité toxique résultant du métabolisme du paracétamol, une partie se fixe inévitablement sur les protéines hépatiques. Et lorsque la régénération de celles-ci n'arrive plus à combler le vide laissé du fait de la fréquence de plus en plus raccourcie, des prises de ce médicament, la cytolyse deviendrait effective et s'étendrait de plus en plus jusqu'à initiation du processus inflammatoire.

Ainsi notre souhait est de voir bannie à jamais l'automédication même s'il s'agit de paracétamol, ce médicament pourtant réputé inoffensif.

En effet, une simple constatation de visu de la teinte jaune orangé du 3-nitro 4-hydrox acétanilide, produit par la réaction du paracétamol en milieu acide avec les ions nitrites, lors du dosage de ce médicament, avant même la lecture de l'absorbance au spectrophotomètre, suffit et permettrait un gain de temps dans la mesure où, d'une pierre deux coups, le risque encouru est évalué au travers de la paracétamolémie, aussitôt la présence de paracétamol dans l'organisme est ainsi révélée (LACROIX et *al*, 2007).

Quant à l'évaluation du danger encouru par les patients au travers de la paracétamolémie, nous recommandons d'être prudents, notamment lorsque le temps écoulé depuis l'ingestion présumée d'une dose importante de paracétamol, est long. Si la littérature recommande que ce temps ne dépasse pas les 24heures (LACROIX et *al*, 2007).



*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

1. AÏLAL F., DEHBI F., SLAOUI B., 1988 - Acute drug poisoning in children in a general paediatric service (epidemiologic profile). Rev Med Suisse Romande.5436p.
2. AMIARD ., 2011 - annexe mesures biologiques. université de nantes . 6 p.
3. ANONYME., 1982. Bottu Laboratoire. Doliprane : tératogénèse. fonctions de reproduction mutagénèse. Nanterre : Division synthemédica.
4. ANONYME., 1997 - Informations du laboratoire Rhône-Poulenc Rorer GmbH cologne Doliprane® 500 Quicktabs. Data for industrialization. 12-99p.
5. ANONYME., 2004 - Paracetamol. Pharmacopée Européenne. 5ème ed.
6. ANONYME., 2005 - Journal officiel de la république française. Décrets arrêtés. circulaires. textes généraux ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Arrêté du 7 mars 2005 portant application de l'article R. 5121-41-2 du code de la santé publique et relatif aux modifications des autorisations de mises sur le marché. 19p.
7. ANONYME., 2006 - Paracétamol Sandoz 500 mg. gélule. Résumé des caractéristiques du Produits.
8. ANONYME., Pharmacopée Française 10ème édition. Monographie : Paracetamol.
9. anti-inflammatoires. 615-620p.
10. ANTOINE T., 2005 - Suivi de lancement d'un nouvel antalgique de palier 2 :
11. ARONOFF D.M., OATES J.A., BOUTAUD O., 2006 - New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin.Pharmacol. Ther. 9-19p.
12. Association fixe de Paracétamol-Tramadol. Th : Docteur en pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie Besançon . 158 p.
13. AUZEP PH ., MANIGAND G.,1990-Accidents des médicaments . Édition Ellipses. Paris. 413-435p.
14. BADRANE N., ABADI F., SOULAYMANI-BENCHEIKH R., 2010 – Les intoxication médicamenteuses .toxicologie Maroc- n°7. 4^{ème} Ed.
15. BAJOREK P., WIDDOP B., VOLANS G., 1978 - Lack of inhibition of paracetamol absorption by codeine. Br. J. Clin. Pharmacol. 346-347p.
16. BANNWARTH B., PEHOURCQ F., 2003 - Bases pharmacologiques de l'emploi du paracetamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Drugs. 5-13p.
17. BENGALL W.E., KELLEHER J., WALKER B.E., LOSOWSKY M.S., 1979 - The gastrointestinal absorption of paracetamol in the rat. J. Pharm. Pharmacol. 157-160p.

18. BENYOUSSEF S., BELGUITH J., 2013-2014-Introduction à l'Enseignement de toxicologie (pharmacie et toxicologie). Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire SIDI THABET. 59p.
19. BERTRAND S., 2009- analyse des risques de transferts de produits phytosanitaires vers le laitachraf adib. 67 p.
20. BOISSIER J., PIVA C., 2015 - Intoxications.
21. BONNEFONT J., COURADE J.P., ALLAOUI A., ESCHALIER A., 2003 - Mécanismes de l'action anti nociceptive du paracétamol. *Drugs*. 1-4p.
22. BONNEFONT J., ALLOUI A., CHAPUY E., 2003 - Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal. serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology*. 976-978p.
23. BOUCHER Y., PIONCHON P., 2006 - Douleurs oro-faciales: diagnostic et traitement.
24. BRANDT K., 2003 - Le paracétamol dans le traitement des douleurs arthrosiques. *Drugs*. 23-41p.
25. BRODIE B., AXELROD J., 1948 - The fate of acetanilide in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 29-38p.
26. BRONSTEIN A.C., RUMACK B.H., 1984 - Acute acetaminophen overdose during pregnancy: review of fifty nine cases. Annual scientific meeting. San Diego.
27. BUCKLEY N. A., WHYTE I. M., O'CONNELL D. L., DAWSON A. H., 1999 - Oral or intravenous N-acétylcystéine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 759-767p.
28. Carcinogenesis. 755-759p.
29. CARDOT J.M., AIACHE J.M., RENOUX R., KANTELIP J.P., 1985 - Corrélation entre les taux salivaires et les taux plasmatiques de paracétamol . interet pour les études de biodisponibilité. *S.T.P. Pharm.* 114-120p.
30. CHANDRA S ., DAI H., TUREPU R ., EVANSON N.K., TOMSIK J., ELTON T.S., SIMMONS D.L., 2002 - COX-3. a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic antipyretic drugs : Cloning. Structure and expression. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 13926-13931p.
31. CHIOU W.L., 1975 - Estimation of hepatic first-pass effect of acetaminophen in humans after oral administration. *J. Pharm. Sci.* 1734-1735p.
32. CLEMENTS J.A., CRITCHLEY J.A.J.H., PRESCOTT L.F., 1983 - The effect of dose on the pharmacokinetics and absolute bioavailability of oral paracetamol. *J. Pharm. Pharmacol.* 35-11p.

33. COLLIN C., 2012 - Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. DÉ D. Indications. Elsevier. Paris. 146-161p.
34. CUMMINGS A.J., KING M.L., MARTIN B.K., 1967 - A kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man. Br. J. Pharm. Chem. 150-157p.
35. D'Alfort et analyse des intoxications les plus fréquentes. Th. vet. Enva. 45. 129p.
36. DAHLIN D., NELSON S.D., 1982 - Synthesis. decomposition kinetics. and preliminary toxicological studies of pure N-acetyl-p-benzoquinone imine. a proposed toxic metabolite of acetaminophen. J. Med. Chem. 885-886p.
37. DALY F.F., FOUNTAIN J.S., MURRAY L., GRAUDINS A., BUCKLEY N.A., 2008 - Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. explanation and elaboration. A consensus statement from Clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centers. Med. J. Aust. 296-301p.
38. DANGOUMAU J., MOORE N., MOLIMARD M., FOURRIER-REGLAT A., LATRY K., HARAMBURU F., MIREMONT SALAME G., TITIER K., 2006 - Pharmacologie générale. Univers te Victor Segall en bordeaux 2. Département de pharmacologie. Dépôt légal – 3ème trimestre. Tous droits de reproduction réservés (article 40 de la loi du 11 mars 1957) Copyright ISBN.558p.
39. DANGOUMAU J., MOORE N., MOLIMARD M., FOURRIER-REGLAT A., LATRY K., HARAMBURU F., MIREMONT-SALAME G., TITIER K., 2006 - Pharmacologie générale. Univers te Victor Segall en - bordeaux 2. Département de pharmacologie. Dépôt légal – 3ème trimestre. Tous droits de reproduction réservés (article 40 de la loi du 11 mars 1957) Copyright ISBN N° 2-909176-24-X.558p.
40. DARDENNE P., 1958 - Les intoxications les précis du praticien. J-B. bailliere et fils. éditeurs. 19.Rue Haute feuille. Paris.6 Ed. 433p.
41. DART R.C., BAILEY E., 2007 - Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure. Pharmacotherapy. 1219-1230p.
42. DART R.C., KUFFNER E.K, RUMACK B.H., 2000 -Treatment of pain or fever with paracetamol in the alcoholic patient: a systematic review. Am J Ther. Vol 7(2):123–34p.
43. DONG H., HAINING R.L., THUMMEL K.E., RETTIE A.E., NELSON S.D., 2000 - Involvement of human Cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. Drug Metab. Dispos. 1397–400p.

44. DRIAD Y., 2009 - Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. Diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Henri Poincaré . Nancy. 111p.
45. DROZ, J.P., 2008 - 52 cas clinique transversaux. Pradel. 1^{ère} Ed. France.
46. DUSSARAT G.V., DALGER J., MAFART B., CHAGNON A., 1988 - Purpura vasculaire au paracetamol : une observation. La presse médicale. 1587-1592p.
47. DYBING E., HOLME J.A., GORDON W.P., SODERLUND E.J., DAHLIN D.C., NELSON S.D., 1984 - Genotoxicity studies with paracetamol. Mutat. Res. 21-32p.
48. ELLIS F., 2002 - Paracetamol: à curriculum ressource. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
49. FAIRBROTHER J.E., 1974 - Acetaminophen. Analytical Profiles of Drug Substances. 1-109p.
50. FLAKS A., FLAKS B., 1983 - Induction of liver cell tumors in 1 F mice by
51. FLAKS A., FLAKS B., SHAW A.P.W., 1985 - Induction by paracetamol of bladder and liver tumors in the rat. Acta. Pathol. Microbio. Immunol. Scand. Section A.376-377p.
52. FLINN F.B., BRODIE B.B., 1948 - The effect on the pain threshold of N -acetyl p-aminophenol. a product derived in the body from acetanilide. J. Pharmacol. Exp. Ther.76-77p.
53. FLOWER R.J., VANE J.R., 1972 - Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). Nature. 410-411p.
54. FOGG Q.G., SUMMAN A.M., 1992 - Stabilisation by éthylènediamine tétraacetic acid of amid and other groups in drug compound. J. Clin. Pharm. Ther. 107-109p.
55. FOURNIER E., 1993 – Toxicologie. Ellipses. paris. 848p.
56. FREIDMAN G.D., URY G.K., 1980 - Initial screening for carcinogenicity of commonly used drugs. J. natl. Cancer instit. 723-733p.
57. GAINNIER M., 2005 - Principales intoxications aiguës 210.1p.
58. GAZZARD B.G., FORD-HUTCHINSON A.W., SMITH M.J.H., WILLIAM S.R., 1973 - The binding of paracetamol to plasma proteins of man pig. J. Pharm. Pharmacol. 964-967p.
59. GEAHAM G.G., GRAHAM R.I., DAY R.O., 2002 - Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib. Rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). Curr. Pharm. Des8 . 1063-1075 p.

60. GILLES L., PH D., 2004- Notion de toxicologie. CSST. La prévention j'y travaille. 2^{ème} édition. Québec. ISBN. 69p.
61. GLYNN J.P., KENDAL S.E., 1975 - Paracetamol measurement. Lancet. 1147-1148p.
62. GRAHAM G.G., SCOTT K.F., 2005 - «Mechanism of action of paracetamol". American journal of therapeutics. 46–55p.
63. GRAHAM G.G., SCOTT K.F., 2005 - Mechanism of action of paracetamol". Amer. J. of Ther. 46-55p.
64. HAMMOND P.M., SCAWEN M.D., PAICE C.P., 1981 - Enzyme based paracetamol estimation. Lancet. 391-392p.
65. HARVISON P.J., EGAN R.W., GALE P.H., NELSON S.D., 1986 - Acetaminophen as a cosubstrate and inhibitor of prostaglandin H synthase". Adv. Exp. Exp. Med. Med. Biol., 197: 739-747p.
66. HASEGAWA R., FURUKAWA F., TOYODA K., 1988 - Studie for tumor initiating effect of acetaminophen in two stage liver carcinogenesis of male F 344 rats.
67. HEADING R.C., NIMMO J., PRESCOTT L.F., TOTHILL P., 1973 - The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastring emptying. Br. J. Pharmacol. 415-421p.
68. HEALTH UK., EXECUTIVE S., 2007. Assessment of the D.T.L. Dangerous Toxic. Load for S.L.O.T. Specified Level of Toxicity and .S.L.O.D. Significant Likelihood of Death.
69. HEARD N., ENGL J., 2008. LOUVEL A., 27mars 2014-hépatite sévère au paracétamol et greffe de foie : quand ,comment et avec quels résultats ?service des maladies de l'appareil digestif CHRU de Lille.DESC de Réanimation Inter-région Nord- Ouest.51p.
70. HENNEY K., DUDLEY B., 1939 - Handbook of Photography. Whittlesey. House. 324p.
71. HOLGATE S.T., CHURCH K.M., 1995 - Allergologie, édition de Boeck . Université Bruxelles. 298-300p.
72. Informations thérapeutiques Upsa: Le paracetamol.
73. ING K.R., 2007 - Y a-t-il un rationnel à combiner le paracétamol et un AINS. Diplôme d'études supérieures spécialisées en pharmacie hospitalière. Genève.135 p.
74. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. Br. J. Clin. Pharmacol. 509-513p.
75. JOHN L., 1997 - Pharmacologie clinque. Ateliers nationaux du médicament. 65 p.
76. KECK G., 1992 - Toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non

77. KIS B., SNIPES J.A., BUSIJA D.W., 2005- Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts. Fictions. and uncertainties. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1–7p.
78. KNIGHT T.R., FARISS M.W., FARHOOD A., JAESCHKE H., 2003 - Role of lipid peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. Toxicol Sci. 229-236p.
79. KOSHY K.T., LACH J.L., 1961 - Stability of aqueous solutions of N-acetylpaminophenol. J. Pharm. Sci. 113-118p.
80. KUPFERSCHMID H., 2009 - Centre Suisse d'information toxicologique: traitement de l'intoxication au paracétamol. Disponible sur:
http://www.toxi.ch/upload/pdf/Merkblatt_Paracetamol_f.pdf
81. KUPFERSCHMIDT H., 2004 - Traitement de l'intoxication au paracétamol. Centre suisse d'informations toxicologiques. 130p.
82. L'FAO., L'OMS., 1973 - évaluation toxicologique de certains additifs alimentaires.examen des principes généraux et des normes. 42 p.
83. LABAT L., DEVEAUX M., 2009 - Immunoanalyse et toxicologie. Ann Toxicol Anal .Vol 21(1):1-2p.
84. LACROIX J., GAUTHIER M., GOUDREAULT P., 2007 - Urgences et soins intensifs pédiatriques. Elsevier Masson. 2ème Ed. Paris.150p.
85. Lancet.119-121p.
86. LAPOINTE G., 2004 - Notion de toxicologie. édition Québec .ISBN. 41p.
87. LARSON A.M., 2007 - pharmacologie. 240p.
88. LAVARENNE A., 1981 - Paracetamol et phénacétine: pharmacologie Clinique. Théorie et pratique thérapeutiques. 63-71.
89. LAWRENCE J., 2009 - Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. The
90. LE VAN D., MARCINIAK R., WACH P., GRILLAT J.P., 1989 - Choc anaphylactoïde au paracetamol. Annales médicales de Nancy et de l'Est. 221-222p.
91. LECHAT P., KISCH R., 1989 - Le paracetamol : actualisation des données en 1989. Therapie. 337-354p.
92. LECHAT P et al., 2006 – Pharmacologie. Faculté de médecine université. Paris.1.19-98p.
93. LECHAT P., LAGIER G., BOITEAU J., 1978 - Le paracétamol. Thérapie. Vol (5): 551-585p.
94. LEMOIGNE F., 1992 - Toxicité et effets indésirables du paracetamol à doses Thérapeutiques et sub-thérapeutiques. Th : Doctorat en pharmacie, U.E.R. des sciences médicales et pharmaceutiques, Université d'Angers, 163 p.

95. LUBEK B.H., AVARIA M., BASU P., WELLS P.G., 1988 - Pharmacological studies on the in vitro cataractogenicity of acetaminophen in mice and rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 596-606p.
96. MAC GILVERAY I.J., MATTOK G.L., 1972 - Some factors affecting the absorption of paracetamol. *J. Pharm. Pharmacol.* 615-619p.
97. MAIGE I.B., 2007- Les intoxications aiguës aux services des urgences du CHU Gabriel TOURE A propos de 110 cas d'Octobre 2005 à Septembre 2006. Université de BAMAKO. MALI. Faculté de Médecine. de Pharmacie et d'Odontostomatologie. 92p.
98. MALMAISON L., 1957 - Pharmacologie B P. Classes pharmacologie (cahiers du préparateur en pharmacie) .4^{ème} édition .15-16 p.
99. MARCIA D., GREENBLATT D.J., RABERNETHY A.D., 1982 - Effect of food on acetaminophen absorption in young and elderly subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 571-576p.
100. MARTINDAL E., 2007 - The complete drug reference. 35th edition. London. Chicago: Sean C Sweet man. 3322 p.
101. MEGARBANE B., BAUD F., 2002 - Intoxication aiguës médicamenteuses. En cycle-périé médico-chirurgicale. éditions scientifiques de médicales Elsevier SAS. Paris. tous droits réservés. Toxicologie – pathologie professionnelle 16-001-g-10, 31p.
102. MERRILL G.F., 2002 - Acetaminophen and low flow myocardial ischemia: efficacy and antioxydant mechanisms. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 282: 1341-1349p.
103. MILLER R.P., ROBERTS R.J., FISCHER L.J., 1976 - Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin. Pharmac. Therap.* 284-294.
104. MITCHELL J. A., AKARASEREENONT P., THIEMERMANN C., FLOWER R. J., VANE J. R., 1993 - Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11693-11697p.
105. MOLING O., CAIRON E., RIMENTI G., RIZZA F., PRISTERÁ R., MIAN P., 2006 - Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin. Ther.* 755-760p.
106. MONTGOMERY C.J., MC CORMACK J. P., REICHERT C.C., MARSLAND C. P., 1995 - Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg-1) rectal acetaminophen in children. *Can. J. Anaesth.* 982-986p.
107. MOREAU X., LE QUAY L., GRANRY J.C., BOISHARDY N., DELHUMEAU A., 1993 - Pharmacocinétique du paracétamol dans le liquide céphalorachidien de sujets âgés. *Thérapie.* 393-396p.
108. MORIS M.E., LEVY G., 1984 - Renal clearance and serum protein binding of acetaminophen and its major conjugates in humans. *J. Pharm. Sic.* 1038-1041p.

109. NACER N., 2009 - Etat des intoxications médicamenteuses dans la ville de Ghardaïa. Diplôme d'états supérieurs en Biologie - Biochimie. Université KASDI-MERBAH-OUARGLA. Faculté des sciences de la nature, de la vie, de la terre et de l'univers.
110. NIMMO W.S., HEADING R.C., WILSON J., TOTHILL P., PRESCOTT L.F., 1975 - Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 509-513p.
111. NIMMO W.S., PRESCOTT L.F., 1978 - The influence of posture on paracetamol absorption. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 348-354p.
112. OHKI S., OGINO N., YAMAMOTO S., HAYAISHI O., 1979 - Prostaglandin hydroperoxidase, an integral part of prostaglandin endoperoxide from bovine vesicular gland microsomes". *J. Biol. Biol. Chem.* 254 (3). 829-836 p.
113. OTTANI A., LEONE S., SANDRINI M., FERRARI A., BERTOLINI A., 2006 - The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of Cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol.* 280-281p.
114. PAGET M., 1972 - Pharmacie et thérapeutique. Paracetamol. *Carcinogenesis.* 363-368p.
115. PHILIPPE L., 2006 - pharmacologie clinique.vol 185-194p.
116. PIERRE L., FREDERIC D., CECILE K., 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations .68 p.
117. POLETTI V., 1996 - Les intoxications médicamenteuses aiguës chez les carnivores domestiques : présentation des données épidémiologiques du CNITV.
118. PRESCOTT L.F., 2003 - Nouvelles perspectives avec le paracétamol. *Drugs.*51-56p.
119. PRESCOTT L.F., 1980 - Kinetics and metabolism of paracetamol and phénacétine. *Br. J. Clin. Pharmac.* 291-298p.
120. PRESCOTT L.F., 2000 - Paracetamol. Alcohol and the liver. *Br. J. Clin. Pharmacol.* b. 49 : 291-301p.
121. PRESCOTT L.F., 2000 - Paracetamol: past. Present and future. *Am. J. Ther.* 7: 143-147p.
122. RAWLINS M.D., HENDERSON D.B., HIJAB A.R., 1977 - Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 283-286p.
123. RAYBAUD H., Fièvre de l'enfant et du nourrisson. www.esculape.com.
124. REICHL F.X. 2004 - Guide pratique de toxicologie. édition de Boeck. 2-74p.
125. REMY C., MARRET E., BONNET F., 2006 - Évaluation et traitement de la douleur. Elsevier. 639-648p.

126. ROBERTS L.J., MARROW J.D., 2001 - Analgesic-antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout". Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10: 687-731p.
127. ROCA-VINARDELL A., ORTEGA-ALVARO A., GIBERT-RAHOLA J., MICÓ J., 2003 - The role of 5-HT_{1A/B} autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiology*. 741-747p.
128. SCHNEIDER F., HASSELMANN M., KUMMERLEN C., 1989 - Le paracétamol : produit analgésique. antipyrétique sans action anti-inflammatoire. *La revue du praticien-Médecine générale*. 54 : 9-13p.
129. SCHÜCK S., ALLAIN H., 1997 - La douleur: moyens et stratégies thérapeutiques. *La Revue du Praticien*. 47 : 555-569p.
130. SCHWAB J.M., SCHLUESENER H.J., MEYERMANN R., SERHAN C.N., 2003 - COX-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. Lancet*. 339-343p.
131. SELLAL A., 2014 - journal officiel de la republique algerienne . 14p.
132. SHAHEEN S.O., NEWSSON R., SHERRIFF U., HENDERSON A., HERON, J., BURNEY P., GOLDING J., 2002 - Paracétamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. Vol 57: 958-963p.
133. SHEN W., KAMENDULIS L.M., RAY S.D., CORCORAN G.B., 1992 - Acetaminophen induced cytotoxicity in cultured mouse hepatocytes: correlation of nuclear Ca²⁺ accumulation and early fragmentation with cell death. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 242-254p.
134. SKELBRED P., ALBUM B., LOKKEN P., 1977 - Acetylsalicylic acid vs paracetamol: effects on post-operative cours. *Europ. j. clin. Pharmacol*. 12 : 257-264p.
135. Stéroïdiens. Etude des cas rapportés au CNITV. *Rec. Med. Vét. Spéciale*
136. TJOLSEN A., LUND A., HOLE K., 1991 - Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent of spinal serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol*. 193-201p.
137. TOES M.J., JONES A.L., PRESCOTT L., 2005 - Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther*. Vol 12(1):56–66p.
138. TOUITOU Y., 1977-Pharmacie-Diplôme d'état d'infirmière. 5^{ème} édition Masson. Paris. New Yourk Barcelone. Milan. 340p.
139. TOUITOU Y., 1995 - Pharmacologie. édition. Masson. Paris. Milan. Barcelone. 16-83p.
140. TRAVIS A.S., 2007 - Manufacture and uses of the anilines: A vast array of processes and products. Zvi Rappoport. *The chemistry of Anilines Wiley*. 764 p.

141. VIALA A., 1998 - Elements de toxicologic Tec & Doc. Lavoisier. Paris. 1-521p.
142. VIAU C., TARDIF R. 2003- Toxicologie – environnement et santé publique - fondements et pratiques. 119-143p.
143. VIDAL 1994. Paris : Ed. du Vidal. 1994. 1900 p.
144. WARNER T.D., MITCHELL J.A., 2004 - Cyclo-oxygénases: new form. New inhibitors. And lessons from the clinic. J. Faseb. 18: 780-804p.
145. WOUESSI D., 2010-2011 - Généralité : définition technologique du médicament.
146. YVES L., YVELINE R., 2007 – Dictionnaire pharmacocinétique. Lavoisier.
147. http://www.google.dz/image_des_médicaments



Annexes

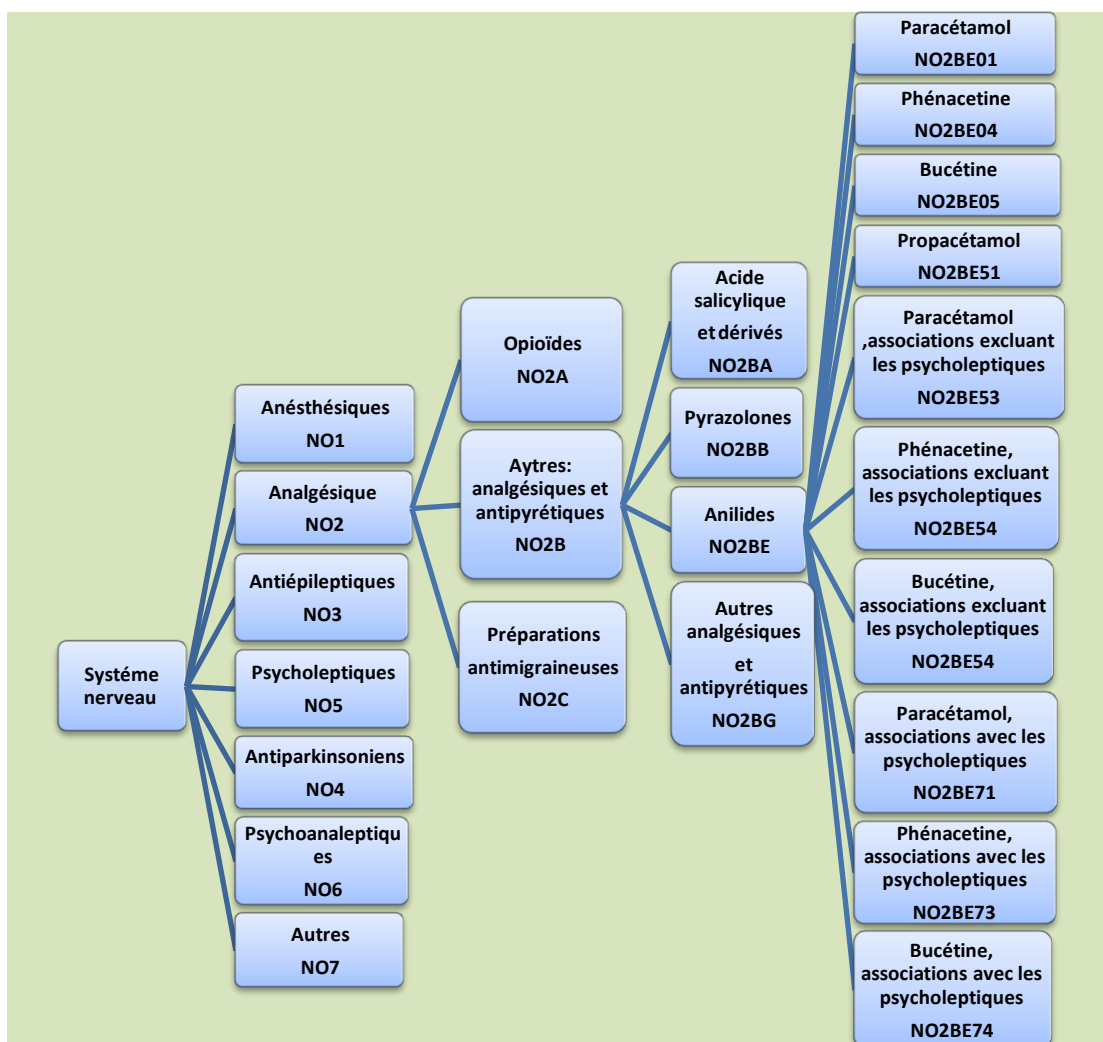
Annexe 1

Tableau I : Premier niveau de la classification ATC. (BADRANE et *al.*, 2010).

A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infectieux (usage systémique)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Annexe 2

Tableau II : Les 5 niveaux de la classification ATC des médicaments du système nerveux : exemple du paracétamol. (BADRANE et al., 2010).



Annexe 3

Tableau III : Premier et deuxième niveau de la classification ATC (Conçu par Dr Narjis Badrane à partir du site du WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology). (AÏLAL *et al.*, 1988).

ATC A	VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	ATC D	DERMATOLOGIE	ATC L	ANTINEOPLASIQUES IMMUNS MODULATEURS	ATC S	ORGANES SENSORIELS
A01	Les produits stomatologiques	D01	Antifongiques	L01	Antinéoplasiques	S01	Préparations ophtalmologiques
A02	Les antiacides	D02	Emollients et protecteurs	L02	Thérapie endocrine	S02	Préparations otologiques
A03	Médicaments pour troubles fonctionnels gastro-intestinaux	D03	Préparations pour traitement des ulcères cutanés	L03	Immunostimulants	S03	Préparations ophtalmologiques et otologiques
A04	Antiémétiques et antinauséux	D04	Antiprurit	L04	Immunosuppresseants	ATC V	Divers
A05	Traitement pour bile ou foie	D05	Antiparasitiques	ATC M	SYSTEME MUSCULAIRE ET SQUELETTIQUE	V01	Allergènes
A06	Laxatifs	D06	Antibiotiques et chémorécepteurs	M01	Anti-inflammatoires et anti rhumatoïdes	V04	Médicaments du diagnostic
A07	Antidiurétiques, anti-inflammatoires et anti infectieux intestinaux	D07	Dermocorticoïdes	M02	Topiques pour douleurs musculaires et tendineuses	V06	Nutriments généraux
A08	Antiobésité, exclusion produits diététiques	D08	Antiseptiques et désinfectants	M03	Myorelaxants	V07	Autres non thérapeutiques
A09	Médicaments de digestion incluant enzymes	D09	Medicated dressing	M04	Antigoutteux	V08	Produits de contraste
A10	Médicaments utilisés en diabète	D10	Antiacnéiques	M05	Traitement des maladies osseuses	V09	Produits pour diagnostic radiologique
A11	Vitamines	D11	Autres	M06	Autres	V10	Produits pour traitement radiologique
A12	Suppléments en minéraux	ATC G	SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	ATC N	SYSTEME NERVEUX	V20	Produits de chirurgie
A13	Toniques	G01	Antiseptiques et anti infectieux gynécologiques	N01	Anesthésiques		
A14	Agents anabolisants	G02	Autres médicaments gynécologiques	N02	Analgésiques		
A15	Stimulants de l'appétit	G03	Hormones sexuelles et analogues	N03	Antiépileptiques		
A16	Autres	G04	Médicaments urologiques	N04	Antiparkinsoniens		
ATC B	SANG ET ORGANES HEMATOPOÏÉTIQUES	ATC H	HORMONES SAUF HORMONES SEXUELLES ET INSULINE	N05	Psycholeptiques		
B01	Antithrombotiques	H01	Hormones hypothalamiques et pituitaires	N06	Psychoanaleptiques		
B02	Antihémorragiques	H02	Corticoïdes par voie systémique	N07	Autres		
B04	Antianémiques	H03	Corticoïdes par voie systémique avec combinaisons	ATC P	ANTIPARASITAIRES, REPELLANTS, INSECTICIDES		
B05	Substances du sang et solution de remplissage	H04	Hormones thyroïdiennes	P01	Antiprotozoaires		
B06	Autres	H05	Hormones pancréatiques	P02	Anthelminthes		
ATC C	SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	H06	Homéostasie du calcium	P03	Ectoparasitocides		
C01	Thérapies cardiaques	ATC J	ANTINFECTIEUX	ATC R	SYSTEME RESPIRATOIRE		
C02	Anti hypertensifs	J01	Antibactériens	R01	Préparations nasales		
C03	Diurétiques	J02	Antifongiques	R02	Préparations pulmonaires		
C04	Vasodilatateurs périphériques	J03	Antimycobactérium	R03	Médicaments pour obstruction des voies supérieures		
C05	Protecteurs des vaisseaux	J04	Antiviraux	R04	Antitussifs		
C06	Bêtabloqueurs	J05	Immunoglobulines et sérums immuns	R05	Antihistaminiques pour usage systémiques		
C08	Bloqueurs des canaux de calcium	J06	Vaccins	R06	Autres		
C09	Médicaments agissant sur SRAA						
C10	Médicaments modifiant les lipides						

Annexe 4

Les différentes formes galéniques du paracétamol :







ovaprim
zdhivet.en.alibaba.com
BEST PRICE!
ZDHF PHARMACEUTICALS
GMP



ovaprim
zdhivet.en.alibaba.com
BEST PRICE!
ZDHF PHARMACEUTICALS
GMP



Annexe 5

Les paliers de l'OMS

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée.

L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes, d'emblée, pour toute douleur par excès de nociception supérieure à 6 sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA).

Les analgésiques du palier 1, parfois appelés « analgésiques périphériques » ou « non morphiniques », ont la puissance antalgique la plus faible

Les analgésiques du palier 2, sont dits « centraux » ou « morphiniques faibles », car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral.

Ils sont utilisés seuls (par exemple le Tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol).

Les analgésiques du palier 3, regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes. On distingue le niveau 3a quand les agonistes morphiniques forts sont administrés par voie orale et le niveau 3b quand ils le sont par voie parentérale ou centrale.

Annexe 6

Regroupe l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol

Médicament	Dose de paracétamol
Actron	133 mg paracétamol
Algicalm	400 mg paracétamol
Algisedal	400 mg paracétamol
Algodol	500 mg paracétamol
Algodol caféine	500 mg paracétamol
Algotropyl suppositoire	200 mg paracétamol
Cefaline	500 mg paracétamol
Claradol	500 mg paracétamol
Claradol caféine	500 mg paracétamol
Claradol codéine	500 mg paracétamol
Codoliprane	400 mg paracétamol
Compralgyl	400 mg paracétamol
500 suppositoires	100 mg paracétamol
Paracétamol	500 mg paracétamol
Dafalgan	De 80 mg à 1000 mg de paracétamol
Dafalgan codéiné	500 mg de paracétamol
Dafalgan pédiatrique	60 mg paracétamol
Dafalganhop	1000 mg paracétamol
Doliprane	De 100 mg à 1000 mg paracétamol
Doliprane sans sucre	15mg paracétamol
Dolipranevitaminéc	500 mg paracétamol
Dolko	De 60 mg à 1000 mg paracétamol
Efferalgan	500 mg et 1000 mg paracétamol
Panadol	500 mg paracétamol
Zaldiar	325 mg paracétamol
Rhumagrip	500 mg paracétamol
Prontalgine	400 mg paracétamol

Annexe 7

02
2014

المؤسسة العمومية الإستشفائية
ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER EL-OUED

NOM: [REDACTED]
Prénom: [REDACTED]
Date de Naissance: 25 ans Sexe: F
Lieu de Naissance: Debila
Domicile: Debila
Profession: [REDACTED]

SALLE [REDACTED] LIT N° [REDACTED]

Entré Le. 01/01/2014
Sorti Le. 02/01/2014
..... Hospitalisation

Adressé par

DIAGNOSTIC

Etat à l'entrée:

Traitements subis

Etat à sortie

ETABLISSEMENT PUBLIQUE HOSPITALIER D'EL OUED

Service de : RF

Dossier médical N° :

Nom
Prénom

Date et lieu de naissance : 21/02/80

A :

Situation familiale : C / M

Nombre d'enfants :

Profession :

Adresse :

N° téléphone :

G.S :

NB :

Salle N° :

Lit N° :

Entrée le :

01/02/1814

Sortie le :

/ /

Adressé par : Dr.

Médecin traitant : Dr.

DIAGNOSTIC : C.I.M ()

Antécédents :

Maladie infectieuse volontaire de M. de
254 de paralyse : 18/02/1814 (M. de)
(154)

RAS

DATE	OBSERVATION
<u>01/02/1814</u>	<u>D'entrée à 12h, D'ZOUPTID</u> <u>Pat. en Age de 20 -> 10P pathologie adhésive</u> <u>Volonté d'infection volontaire de M. de</u> <u>254 -> échographie abdominale EG 21, Pt 10, BCC</u> <u>10/10, le site de l'opération de greffe</u> <u>pathologie.</u>
<u>CAT</u>	<u>ASVS - 55509:1 - APL - 10/10</u> <u>bil. c. p. 12</u> <u>Serologie</u> <u>① Munitol 200 cc</u> <u>② BCCA 200cc (14%)</u> <u>③ 430 200 cc</u> <u>- Normal en AS, Sang 2cc/1h</u> <u>- BCC dans 2/3/15</u>

DATE	OBSERVATION
------	-------------

sc^a conscrie IAD, conscrie, dextro.

Mis de laan unu din feut
 Pirmu lu de Psychiatric

NB: Lanage fust scriu la ena ucellu ne gl^a = laa ce
 de laq blanda m^a cu menta

oct 11 2014

san evluhm Clujes
 pos steau, Abstem, lauplu,
 PSCA m^a g^a
 = bantate span chis psychop^a

02/01/2014

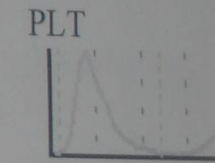
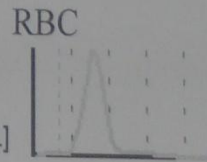
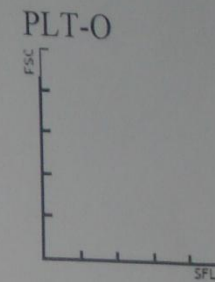
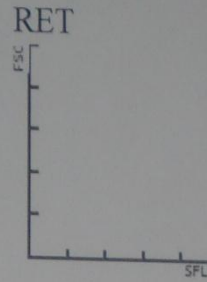
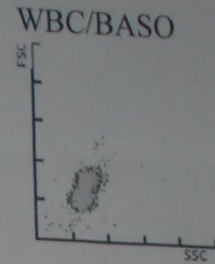
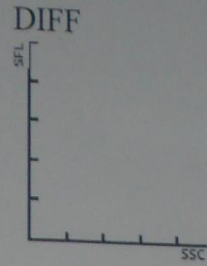
nr euind
 cingea indicamente voluntaria
 pas catenul + depezie pas
 prezentu ya ep^a d^a tar
 elpement d^a - pe d'epuieru
 - Abstem, lauplu
 - PSCA

CTM nepeu - mla standard.
 FAD, es cuji eu cuu
 - de laan.
 - Mis de psihic
 - Regnal Ruad FQ

N°Echant.: 18
 Pat.: 43/7511
 Nom: [redacted]
 Commentaires:
 Négatif

Rack: Tube: 0 01/01/2014 12:25:39
 Serv.: Dr.:
 Naiss.: Sexe: Female
 ID Inst.: XT-2000i-1

GB	7.32	[10 ³ /uL]
GR	4.93	[10 ⁶ /uL]
HGB	11.4	[g/dL]
HCT	37.4	[%]
VGM	75.9	[fL]
TCMH	23.1	[pg]
CCMH	30.5	[g/dL]
PLQ	365	[10 ³ /uL]
IDR-SD		[fL]
IDR-CV		[%]
IDP		[fL]
VPM		[fL]
P-RGC		[%]
PCT		[%]
NEUT		[10 ³ /uL]
LYMPH		[10 ³ /uL]
MONO		[10 ³ /uL]
EO		[10 ³ /uL]
BASO		[10 ³ /uL]
RET		[%]
IRF		[%]
LFR		[%]
MFR		[%]
HFR		[%]



GB Message(s) IP

GR/RET Message(s) IP

PLQ Message(s) IP

[Handwritten signature]

Ministère de la santé et de la population et de la réforme hospitalière

Etablissement public hospitalière – EL-OUED –

Laboratoire d'analyse médicales

D'ANALYSE

NOM:

Prénom:

DATE: 01/01/14

PRENOM:

SERVICE:

N°:

Paramètres	Resultats		Valeurs habituelles
X Glycémie	0,88 r	g/L	0.70 -1.10
X Urée	0,25	g/L	0.15 -0.50
X Créatinine	-	mg/L	H: 07 -13 / F: 06 - 11
Na ⁺	}	mmol/L	135 - 145
K ⁺		mmol/L	3.5 - 5.0
Cl ⁻		mmol/L	98 - 108
Bilirubine-T		mg/L	03 - 10
Bilirubine-D		mg/L	0 - 3
TGO(ASAT)		UI/L	5 - 40
TGP(ALAT)		UI/L	5 - 40
Calcium		mg/L	85 - 105
Protéines T		g/L	60 - 80
Albumine		g/L	35 - 50
X TP	90	%	70 - 100

Cachet et signature de médecin

A blue gradient scroll graphic with the word 'Résumé' in the center. The scroll is horizontal and has a blue-to-white gradient. It features a vertical strip on the left side that looks like a scroll edge, and two circular scroll-up details at the top corners. The word 'Résumé' is written in a black, italicized serif font in the center of the scroll.

Résumé

Résumé

Les intoxications médicamenteuses sont aujourd'hui, compte parmi les problèmes fréquents de la santé. Parmi celles, les intoxications dues au paracétamol, qu'est un médicament de la douleur. C'est en fait, l'antalgique le plus banal. Mais, c'est quand même un produit pharmacologiquement assez complexe. L'utilisation abusive et incontrôlable de ce médicament aboutit à des gaves pathologies et restent un des motifs principaux de consultation aux urgences. Il s'agit le plus souvent d'intoxication volontaire, effectuée dans un but suicidaire, mais il peut également s'agir d'une ingestion accidentelle, d'un enfant ou plus rarement; à la suite d'une erreur. La gravité et la mortalité de ces intoxications sont liées à la nature du médicament mis en cause, la dose ainsi qu'au délai de la prise en charge médicale.

Enfin ; et pour mieux présenter l'effet toxique de ce médicament à large vente libre, nous souhaitons que ce travail se suit avec d'autres travaux plus approfondies.

Mots clé : Intoxication, Toxicité, Médicament, Paracétamol.

ملخص

تعد التسممات الدوائية من أهم المشاكل الصحية الأكثر شيوعاً ، من بينها التسممات الناتجة عن الباراسيتامول الذي يعتبر من الأدوية المسكنة للألم الأكثر استعمالاً ، لكن الاستعمال المفرط لهذا الدواء قد يؤدي إلى أمراض خطيرة ، كما تعتبر من أهم الأسباب الرئيسية لحالات الإنعاش .

و غالباً ما يكون السبب يهدف للانتحار ، كما تكون عن طريق الخطأ خاصة عند الأطفال ، حيث أن الزيادة في الجرعة أو التأخير بالتكفل يمثل هذه الحالات قد يؤدي إلى الوفاة .

في الأخير ، نأمل أن يأخذ التسممات الناتجة عن الباراسيتامول مزيد من الأهمية .

الكلمات المفتاحية : التسممات ، السمية ، الأدوية ، باراسيتامول.

