

# Pholcodine et Pentoxivéryne: intoxications graves chez l'enfant.

Dr Elisabeth Goossens, Dr Martine Mostin, Centre Antipoisons de Belgique

## La Pholcodine: risque d'intoxication en cas de prises répétées

### 1. Description:

La Pholcodine est un opiacé, donc un antitussif narcotique à effets centraux.

### 2. Cas rapportés:

Le Centre Antipoisons de Belgique a été consulté plusieurs fois pour des intoxications à la Pholcodine chez des enfants qui avaient reçu le médicament à dose thérapeutique mais pendant plusieurs jours d'affilée, entre 8 et 13 jours. Ces cas font soupçonner une accumulation de la Pholcodine en raison d'un long demi-vie du produit.

*Description de 2 cas significatifs rapportés au Centre Antipoisons de Belgique:*

**Une petite fille de 14 mois (10kg) reçoit par voie rectale un suppositoire d' Eucalyptine Polcodine Suppo Bébé (Pholcodine 1 mg/suppo) le soir pendant 13 jours dans le cadre du traitement d'une bronchite. Peu après l'administration du dernier suppositoire les parents remarquent que l'enfant est somnolent. Le lendemain, l'enfant est toujours somnolent et les parents l'amènent aux urgences. A l'admission, on constate une somnolence marquée, une hypotonie et un miosis. A la biologie, on note une hypoglycémie à 60mg/dl. Du Narcan est rapidement administré et l'enfant se réveille complètement environ 30 minutes après le début de la perfusion (dose de charge puis perfusion continue). Toute la mise au point à la recherche d'une cause non médicamenteuse à ce tableau clinique est négative. Le Narcan est poursuivi en perfusion continue pendant 12 h en raison de la longue demi-vie de la pholcodine. Un dosage de pholcodine dans un prélèvement sanguin effectué plusieurs heures après l'entrée de l'enfant à l'hôpital montrait encore un taux à 1µg/l (taux thérapeutique 0,2µg/l). Guérison sans séquelles. (Réf. 1)**

**Un enfant de 10 ans est amené à l'hôpital par le SAMU en raison d'une perte de connaissance à domicile. Sa mère raconte que l'enfant s'est levé et a appelé sa mère parce qu'il ne se sentait pas bien. Elle l'a couché dans un lit. L'enfant a uriné dans le lit. La maman l'a amené aux toilettes. Assis sur la toilette, il est devenu "tout raide" et a perdu connaissance. Appel au 100. L'enfant a repris connaissance après 5 minutes. La maman raconte aussi que l'enfant est grippé depuis une semaine et qu'il prend 2,5 ml de sirop Cotrane (Pholcodine 3 mg/2,5 ml) 3 fois par jour depuis 8 jours. L'examen clinique à l'admission montre un enfant conscient mais somnolent. Le reste de l'examen est normal. La glycémie est à 94 mg/dl. Dans le service d'urgence, il fait, devant le médecin, un deuxième malaise: il devient pâle, perd connaissance pendant quelques secondes, les yeux sont révilés. La peau est moite, la tension artérielle est de 72/37 mmHg, la glycémie est à 131 mg/dl et le rythme cardiaque à 65/min. L'enfant subit de nombreux examens complémentaires (ECG, Ciscan,...) Tout est normal. Un screening toxicologique montre la présence d'opiacés dans les urines. Trois jours plus tard, l'enfant est toujours un peu somnolent et les urines sont toujours très positives pour la présence d'opiacés. Il n'a pas été possible d'obtenir un dosage quantitatif de Pholcodine, le laboratoire de toxicologie auquel le pédiatre s'est adressé n'effectuant pas cette analyse. L'évolution clinique étant favorable, l'enfant a pu quitter l'hôpital après 4 jours d'hospitalisation.**

### 3. Discussion:

Dans ces deux cas, une dépression sévère du système nerveux central est survenue après administration répétée de Pholcodine à dose thérapeutique, au 13ième jour de traitement dans le premier cas, au 8ième jour dans le second.

Plusieurs publications à propos de la pharmacocinétique de la Pholcodine apportent des renseignements éclairants: -après administration orale unique chez l'adulte, la concentration sanguine atteint un pic après 1,6 +/- 1,2 h, la liaison aux protéines plasmatiques est de 23,5 %, 25 % de la dose ingérée est éliminée sous forme inchangée dans les urines, le reste sous la forme de métabolites, la demi-vie d'élimination est de 50,1 h +/- 4,1 h. (Réf. 2). -le screening toxicologique à la recherche d'opiacés dans les urines (immunoassay) montre un résultat positif après ingestion unique de Pholcodine (Réf. 3), comme constaté dans notre deuxième cas -il y a une métabolisation en morphine mais c'est une voie métabolique accessoire, estimée à 0,5 à 1 % de la dose ingérée.(Réf. 3 et 4) -on retrouve de la Pholcodine inchangée dans les urines durant 4 à 6 semaines chez des volontaires adultes qui ont ingéré une dose unique de 50 mg de Pholcodine (Réf. 3)

La longue demi-vie de la Pholcodine pourrait expliquer les intoxications, les administrations répétées pouvant entraîner une accumulation du produit.

La pharmacocinétique n'a été étudiée que chez des adultes. Il n'est pas exclu que la cinétique du produit soit différente chez le jeune enfant.

### 4. Formes commerciales comprenant une posologie pédiatrique disponibles en Belgique et en France:

Belgique	France
Cotrane Pholcodine sirop (sur prescription)	Biocalyptol sirop
Broncho-Pectoralis sirop (vente libre)	Dimetane sans sucre sirop
Pholco-Merspreine sirop (vente libre)	Respiilène sirop
Eucalyptine Pholcodine suppositoires enfant et adulte (vente libre)	Rhinathol Toux sèche Pholcodine sirop
(NB: le suppositoire « bébé » n'est plus commercialisé actuellement)	Broncocaline enfant sirop
	Clarix sirop
	Clarix sirop sans sucre
	Hexapneumine enfant sirop et suppositoires
	Poley enfant sirop
	Trophirés enfant sirop

### 5. Conclusion

La pholcodine est un antitussif narcotique qui, en raison de sa longue demi-vie, peut s'accumuler. Après plusieurs jours d'administration, il y a un risque d'intoxication grave, en particulier chez l'enfant. Ce produit nous semble dès lors totalement contre-indiqué chez l'enfant. Plusieurs formes commerciales étant en vente libre, les pharmaciens comme les médecins devraient être parfaitement informés de ce risque.

### 6. Références

- Effets indésirables suite à l'utilisation d'Eucalyptine Pholcodine (suppos bébé), Folia Pharmacotherapeutica, 2005, volume 32, n°8, p 72.
- Chen Z R et al., Pharmacokinetics of Pholcodine in healthy volunteers: single and chronic studies, Br. J. Clin. Pharmac. 1988, 26, 445-453).
- Mauer H H, Fritz C F, Toxicological detection of pholcodine and its metabolites in urine and hair using radio immunassay, enzyme immunassay and gas chromatography-mass spectrometry, Int J Leg Med, 1990, 104:43-46.
- Johansen M, Rasmussen K E, Determination of pholcodine and its metabolites in urine by capillary gas chromatography, Journal of Chromatography, 1990, 532:277-284.

## La Pentoxivéryne: risque d'effets secondaires graves, marge thérapeutique étroite.

### 1. Description:

La Pentoxivéryne est un antitussif non narcotique à effets centraux.  
 Synonymes: Carbetapentane, Carbpentane.

### 2. Risques en pédiatrie: cas rapportés au Centre Antipoisons

#### § Effets secondaires:

*"Un bébé de 2,9 kg, âgé de 3 mois mais né très prématurément à 27 semaines de grossesse, fait une rhinite purulente avec de la fièvre. Il est traité pendant 2 jours avec de la carbocistéine, de l'aspirine et des gouttes nasales antibiotiques. Le troisième jour, il reçoit vers 13h un suppositoire de Balsoclase baby (contient entre autres ingrédients 8 mg de Pentoxivéryne) et un deuxième suppositoire vers 22h. Le lendemain matin vers 7 h, les parents le trouvent très somnolent, pâle, peu réactif. La peau est froide et moite. Le bébé vomit. Les parents amènent l'enfant à l'hôpital. A l'admission, on constate une hypothermie à 33,8°C, une hypotonie marquée et de fréquentes apnées (pauses respiratoires de plus de 20 secondes). La biologie montre une acidose (pH 7,17), une saturation O2 à 40%, une PCO2 à 77,6). Le bébé reçoit de l'oxygène, des stimulants respiratoires en I.V.(Doxapram et Caféine) et un traitement antibiotique. La respiration s'améliore mais il continue à faire des apnées (fréquentes mais plus courtes). Douze heures après l'admission les apnées deviennent plus rares mais elles ne disparaissent complètement que 48 heures après l'admission. Ne trouvant aucune cause évidente à l'état de l'enfant, le pédiatre envisage la responsabilité de la Pentoxivéryne. Un dosage est effectué sur un échantillon de sang prélevé 34 heures après la dernière administration de Balsoclase. Il est à 218 ng/ml. Un échantillon d'urine prélevé au même moment montre un taux de 3386 ng/ml. Ces concentrations sont très élevées. Il est probable que la métabolisation était fort ralentie chez ce petit nourrisson en raison d'une immaturité hépatique et/ou rénale liées à son très jeune âge réel (une semaine).(Réf 1)*

*"Un petit garçon de 17 mois est traité pour une pharyngite avec des suppositoires de Balsoclase Bébé (contient entre autres ingrédients 8 mg de Pentoxivéryne/suppo).Le premier et le deuxième jour il reçoit 4 suppos, le troisième et le quatrième jour 2 suppos. Le dernier suppo est donné à 19h30. A 20 h le petit garçon s'endort. Durant la nuit il présente un accès de toux et des apnées. Il ne se réveille pas. La maman remarque une cyanose au niveau du visage. Elle secoue un peu l'enfant et la respiration a l'air de se régulariser. Au matin, l'enfant est toujours très somnolent, refuse de manger. Les parents l'amènent aux urgences. A l'admission, il est en coma peu réactif à la douleur (GS 3/20), les mouvements respiratoires sont amples avec tirage sous-sternal, il présente une hypotonie marquée et les pupilles sont en miosis. L'enfant doit être intubé. Une intoxication aux opiacés est soupçonnée mais les analyses sont négatives. L'enfant reste intubé pendant 36 heures. Des mouvements anormaux choréiques sont notés le lendemain de l'admission et dans les jours suivants (séquelles d'anoxie ?).L'enfant est revu par un neurologue environ 10 jours plus tard. Les mouvements anormaux ont disparus mais l'enfant reste irritable et a une démarche un peu ataxique. Des séquelles à long terme ne sont pas exclues.*

#### § Erreurs thérapeutiques (surdosage):

*"Une petite fille de 14 mois reçoit vers 18 heures un suppo de Balsoclase enfant (contient entre autres ingrédients 20 mg de Pentoxivéryne) au lieu d'un suppositoire bébé. Le lendemain matin, l'enfant se réveille plus tard que d'habitude et reste très somnolente toute la matinée.*

*"Une maman donne par erreur à sa petite fille de 5 ans une cuillère à café de Balsoclase gouttes (Pentoxivéryne 30 mg/ml, Terpène hydrate 30 mg/ml, Guaiifenesin 15 mg/ml, Eucalyptol 5 mg/ml, Menthol 2,5 mg/ml, Thymol 0,2 mg/ml). L'enfant devient somnolent, confus, puis présente des convulsions. Une rougeur au niveau de la peau a aussi été constatée. Tous les symptômes disparaissent après quelques heures. La maman téléphone au Centre Antipoisons 3 jours après l'incident, le lien entre le médicament et les symptômes n'ayant pas été fait d'emblée. Il n'est pas exclu dans ce cas que les huiles essentielles présentes dans le Balsoclase aient joué un rôle dans la survenue des convulsions. Les concentrations de ces produits sont toutefois assez faibles.*

#### § Ingestion accidentelle:

*Vers 19h, une petite fille de 2 ans avale accidentellement entre 100 et 150 ml de Balsoclase sirop (contient entre autres ingrédients 10,7 mg de Pentoxivéryne/5ml). Elle est hospitalisée environ 30 min après l'ingestion. A l'admission elle est asymptomatique. Aucun traitement évacuateur n'est effectué. Elle ne reçoit pas de charbon activé. Elle est surveillée au monitoring pendant la nuit. Elle s'endort environ 6 heures après l'ingestion. Elle dort pendant 12 heures environ et son sommeil est décrit comme très profond durant les 6 dernières heures.*

### 3.Discussion

Deux articles en allemand publiés en 1983 et 1984 signalent également des cas d'effets secondaires graves chez le jeune enfant semblables aux cas rapportés au Centre Antipoisons. (Réf 2 et 3)  
 Un article publié en 1988 rapporte un cas d'intoxication chez un nourrisson allaité dont la mère prenait un médicament à base de Pentoxivéryne (Réf 4). Le bébé de 4 semaines a présenté une dépression respiratoire avec apnées. La présence de Pentoxivéryne a été démontrée dans le lait maternel ainsi que dans le sang et les urines du bébé.

### 4. Formes commerciales comprenant une posologie pédiatrique disponibles en Belgique et en France

Belgique	France
Balsoclase Antitussivum suppositoires jeune enfant	Pas de formes pédiatriques à base de Pentoxivéryne commercialisées en France
Balsoclase Antitussivum suppositoires enfant	
Balsoclase Antitussivum sirop	
Balsoclase Antitussivum gouttes	
Balsoclase Antitussivum solution orale sans sucre	

Ces produits sont en vente libre. A noter que la gamme Balsoclase comprend également deux produits sans Pentoxivéryne, le Balsoclase Dextrométhorphan et le Balsoclase Mucolyticum.

### 5.Conclusions

La Pentoxivéryne est un antitussif à effets centraux qui peut provoquer des intoxications graves chez le jeune enfant, même à dose thérapeutique. Son utilisation en pédiatrie devrait être proscrite. Le produit étant en vente libre, le pharmacien joue un rôle important dans la prévention d'accidents. Les différentes présentations de Balsoclase actuellement commercialisées sont source d'erreurs, des confusions pouvant se produire entre les différents produits de la gamme.

### 6. Références

- Depression respiratoire après administration de Pentoxivéryne chez un prématuré, Folia Pharmacotherapeutica,1996, vol 23, n°7, p. 56.
- Kehr S, Kriemke E G, Lebensbedrohliche Nebenwirkungen Durch Husten zapfchen bei Sauglingen, Padiatr Prax, 1983, vol 29, n°2,p.331-333.
- Görner L, Lebensbedrohliche Nebenwirkungen Durch Husten zapfchen bei Sauglingen, Padiatr Prax, 1984, vol 30, n°2, p. 202-203.
- Stier B J, Stewarding L and Moeller H, Pentoxivérin-Intoxication über die Muttermilch bei einem vollgestillten Neugeborenen, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1988, vol 113, n°22, p. 898-900.