



HAL
open science

Amélioration de l'usage du paracétamol au CHU de Rouen

Xavier Oudinot

► **To cite this version:**

Xavier Oudinot. Amélioration de l'usage du paracétamol au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495320

HAL Id: dumas-01495320

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01495320>

Submitted on 24 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDE SPECIALISEES DE
PHARMACIE option PHARMACIE HIOSPITALIERE – PRATIQUE
ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2016

par

M. Oudinot Xavier

Né le 6 octobre 1988 à Sainte Adresse

***Amélioration de l'usage du paracétamol au CHU de
Rouen***

Président du jury : Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

Directeur de thèse : Dr Elise Morichon, Pharmacien, PH, CHU de Rouen

Membres du jury : Dr Pascal Delmon, Anesthésiste-réanimateur, PH, CHU de Rouen

Dr Aurélie Terrier-Lenglet, Pharmacien, MCU-PH, CHU d'Amiens

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDE SPECIALISEES DE
PHARMACIE option PHARMACIE HIOSPITALIERE – PRATIQUE
ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2016

par

M. Oudinot Xavier

Né le 6 octobre 1988 à Sainte Adresse

***Amélioration de l'usage du paracétamol au CHU de
Rouen***

Président du jury : Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

Directeur de thèse : Dr Elise Morichon, Pharmacien, PH, CHU de Rouen

Membres du jury : Dr Pascal Delmon, Anesthésiste-réanimateur, PH, CHU de Rouen

Dr Aurélie Terrier-Lenglet, Pharmacien, MCU-PH, CHU d'Amiens

Remerciements

A Monsieur le Professeur Rémi Varin,

Pour m'avoir accompagné tout au long de mon internat et m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Elise Morichon,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre soutien et votre disponibilité, je tiens à vous témoigner toute ma gratitude.

A Monsieur le docteur Pascal Delmon,

Pour l'intérêt que vous portez à ce travail, pour le temps que vous y avez consacré et pour avoir accepté d'être membre de ce jury, soyez assuré de ma sincère considération.

A Madame le docteur Aurélie Terrier-Lenglet,

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury et de juger ce travail, je vous en remercie sincèrement.

A mes parents et mes frères,

Pour votre soutien et vos encouragements durant toutes ces années.

A ma famille,

Pour vous êtes toujours intéressé à mes études et pour ces moments passés ensemble.

A mes co-internes, mes amis, mes collègues rencontrés au cours de mes études,

Elisa, Thibault, Juju, Maxime, Nini, Damien, Charlotte, Isabelle, Christelle, Henri, Pierre, Paul, Victor, Clément, Marie, Elodie, Momo, Domitille, Siham, Anne-so. Annaëlle, Baptiste, Constance, Vassili, Johanna, Camille, Marion, Sandrine, André et tous ceux que j'oublie. Merci d'avoir été là, sans vous, ces années d'internat n'auraient pas été les mêmes.

A ma bande de joyeux lurons,

Julien, Luân, Clément, Franck, Loïc, Guillaume, Perrine, Lucille, Floriane, Florence et Alexis. Pour tous ces moments passés ensemble, pour tous les fous rires et délires que nous avons eus, pour les moments pénibles que nous avons traversés et les heureux évènements de ces dernières années, je vous en remercie et je sais qu'en votre compagnie, il en reste bien d'autres à venir.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 – 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR Immunologie
Mr François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	CN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTRE-BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Table des matières	14
Liste des tableaux	17
Liste des figures.....	18
Glossaire	20
Introduction	22
1 Le paracétamol	24
1.1 Histoire	24
1.2 Mécanisme d'action.....	27
1.3 Pharmacocinétique.....	31
1.4 Interactions	33
1.5 Effets indésirables et toxicités	34
1.6 Indications et contre-indications.....	37
1.7 Posologie	38
1.7.1 Voie entérale et voie rectale	38
1.7.2 Voie parentérale.....	38
1.7.3 Recommandations d'experts.....	39
1.8 Précautions d'emploi	40
1.9 Présentations.....	41
2 Evaluation des pratiques professionnelles.....	42
2.1 Définition et concept	42
2.2 EPP et certification des établissements de santé	42
2.3 EPP et audit clinique	44

3	Audit sur l'usage du paracétamol au CHU de Rouen	47
3.1	Objectifs de l'étude.....	47
3.2	Matériels et méthodes	48
3.2.1	Fiche de bon usage du paracétamol.....	48
3.2.2	Informatisation des prescriptions et message d'alerte.....	49
3.2.3	Analyse et recueil des données	52
3.2.4	Impact du projet visant à améliorer l'usage du paracétamol	54
3.2.5	Impact de l'informatisation des prescriptions	56
3.2.6	Impact financier du projet	56
3.2.7	Enquête sur l'utilisation du paracétamol	58
3.2.8	Analyse statistique.....	61
4	Résultats	62
4.1	Impact du projet sur l'usage du paracétamol au CHU de Rouen	62
4.1.1	Evolution des consommations sur l'établissement.....	62
4.1.2	Evolution des consommations par pôle clinique	63
4.2	Impact de l'informatisation des prescriptions	65
4.3	Impact financier.....	66
4.4	Enquête sur l'utilisation du paracétamol	67
4.4.1	Description des professionnels de santé et unités ayant participé à l'enquête	67
4.4.2	Résultats de l'enquête sur l'utilisation du paracétamol (Annexe 5). 70	
5	Discussion	81
5.1	Résultats	81
5.2	Limites de l'étude	87
5.3	Perspectives des démarches d'amélioration de la qualité des soins	90

6 Conclusion.....	92
Références bibliographiques.....	93
Annexes	99

Liste des tableaux

Tableau 1 : Date de déploiement des services de médecine adulte	52
Tableau 2 : Liste des services par pôle	55
Tableau 3 : Unités ayant une consommation importante de paracétamol injectable auxquelles le questionnaire a été proposé.....	60
Tableau 4 : Pourcentage de DDJ de paracétamol <i>per os</i> délivrées par pôle clinique par période	64
Tableau 5 : Nombre de DDJ de paracétamol délivrées aux services ayant fait l'objet d'une informatisation des prescriptions durant le 1er semestre 2016	65
Tableau 6 : Unités ayant participé à l'enquête sur l'utilisation du paracétamol.....	69

Liste des figures

Figure 1 : Formule chimique des dérivés de l'aniline.....	25
Figure 2 : Mécanisme du paracétamol dans l'inhibition de la production de prostaglandines d'après Sharma (8)	28
Figure 3 : Schéma de la roue de Deming.....	44
Figure 4 : Séquençage de la prescription de paracétamol injectable amenant à l'apparition du message d'alerte sur le LAP HEO/Crossway®.....	50
Figure 5 : Changements de marché des spécialités de paracétamol avec prix unitaire TTC sur la période de l'étude.....	57
Figure 6 : Nombre de DDJ de paracétamol délivrées par la pharmacie en fonction de la voie d'administration et de la période	62
Figure 7 : Dépenses mensuelles au CHU liées à la délivrance de spécialités de paracétamol.....	66
Figure 8 : Répartition des participants par profession.....	68
Figure 9 : Réponses des participants concernant la présence de recommandations de bon usage du paracétamol sur l'établissement	70
Figure 10 : Réponses des participants concernant le palier antalgique du paracétamol.	71
Figure 11 : Réponses des participants à propos de la question portant sur le délai d'obtention du pic d'efficacité du paracétamol en fonction de la voie d'administration.	73
Figure 12 : Réponses des participants concernant les inconvénients du paracétamol à dose thérapeutique	74
Figure 13 : Réponses des participants quant aux situations nécessitant l'utilisation de la voie injectable pour eux.....	75
Figure 14 : Réponses des participants sur le temps qu'ils estiment nécessaire à l'administration de paracétamol injectable et <i>per os</i>	77
Figure 15 : Réponses des participants concernant le coût journalier (1 g 3 fois par jour) du paracétamol <i>per os</i> et injectable au CHU de Rouen.....	78

Figure 16 : Réponses des participants à propos des dépenses annuelles de l'établissement en paracétamol	79
---	----

Glossaire

3R	Rééducation, réadaptation, réinsertion
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AM404	N-arachidonoylphénolamine
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APAP	Acétyl-para-amino-phénol
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
CB1	Récepteurs cannabinoïdes de type 1
CHU	Centre hospitalier universitaire
CLUD	Comité de lutte contre la douleur
COMEDIMS	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
COX	Cyclo-oxygénase
CS	Cadre de santé
DDJ	Dose définie journalière
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Effet indésirable
EPP	Evaluation des pratiques professionnelles
ESI	Etudiants en soins infirmiers
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
FME	Femme, mère et enfant
GEDI	Gestion électronique des documents
HAS	Haute autorité de santé
HEO	Horizon expert order
IDE	Infirmier diplômé d'état
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IH	Insuffisance hépatocellulaire
IR	Insuffisance rénale
IV	Intraveineux
LAP	Logiciel d'aide à la prescription
NABQI	N-acétyl-p-benzoquinone imine
OARC	Ostéo-articulaire et revêtement cutané
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDCA	Plan, do, check, act

PGHS	Prostaglandine H ₂ synthase
PO	<i>Per os</i>
POX	Peroxydase
PPAR-α	Récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RAS	Réanimations – Anesthésie – Service d'aide médicale urgente
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TRPV1	Récepteurs vanilloïdes de type 1
USLD	Unité de soins de longue durée

Introduction

Le paracétamol est aujourd'hui la molécule la plus prescrite en France. Elle est très largement utilisée en ville comme à l'hôpital depuis des dizaines d'années en raison de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son innocuité à dose thérapeutique.

Parallèlement, la pertinence des soins est une problématique récente du système de santé français. En effet à la suite de plusieurs phénomènes, progression des dépenses de santé, augmentation de l'espérance de vie avec apparition de patients âgés polymédiqués et diminution de la tolérance de la société vis-à-vis du risque iatrogène, il est apparu nécessaire de rationaliser l'utilisation des médicaments.

Dans ce contexte, plusieurs commissions du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rouen se sont regroupées autour d'un projet sur l'évaluation de la pertinence de la prise en charge médicamenteuse. Ce projet a pour but de répondre aux exigences fixées par la certification et de permettre la mise en place d'évaluations des pratiques professionnelles (EPP) afin d'évaluer et de développer la qualité et la sécurité des soins dispensés sur l'établissement.

Plusieurs actions pouvant faire l'objet d'une amélioration ont été proposées dont une concernant l'amélioration de l'usage du paracétamol. En effet, de par sa consommation au sein de l'établissement et de par le surcoût associé à l'utilisation de la forme injectable vis-à-vis de la forme *per os* (PO), cette molécule apparaît comme une cible de choix.

De plus, en partant du constat qu'il existe d'importantes similarités au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique entre les formes d'administration injectable et orale (1), plusieurs études se sont intéressées à la pertinence des prescriptions de paracétamol injectable. Elles ont permis de conclure qu'un nombre important de

prescriptions de paracétamol injectable n'étaient pas toujours en conformité avec les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et pouvaient être remplacées par du paracétamol sous forme orale (2,3).

En se basant sur les résultats de ces travaux, cette étude a pour but d'améliorer l'utilisation du paracétamol au sein du CHU de Rouen à l'aide de plusieurs outils pédagogiques puis d'évaluer leurs impacts. Nous rappellerons dans un premier temps les connaissances sur le paracétamol ainsi que la définition et les modalités de mise en œuvre d'une EPP sous forme d'audit clinique.

La seconde partie de ce travail présentera l'EPP menée, la méthodologie suivie ainsi que les résultats obtenus.

Enfin, dans la dernière partie, après s'être attachés à discuter des résultats observés et des limites de notre étude, nous envisagerons d'autres problématiques sur lesquelles intervenir ainsi que d'autres méthodes d'analyse permettant d'améliorer la pertinence des prescriptions.

1 Le paracétamol

1.1 Histoire

Au début du XIX^e siècle, de nombreuses expérimentations sont réalisées à partir d'un composé organique, l'aniline, matière de base de l'industrie des colorants. Les propriétés antipyrétiques puis plus tard analgésiques d'un dérivé, l'acétanilide, sont mises en évidence fortuitement en 1886. En effet suite à une erreur de livraison, Cahn et Hepp, deux chercheurs de l'université de Strasbourg qui travaillaient sur l'effet antiparasitaire du naphthalène reçurent de l'acétanilide. Ce n'est qu'en reprenant leurs expériences et en obtenant des effets antipyrétiques inhabituels qu'ils se rendent compte de la confusion. Les propriétés de l'acétanilide contre la fièvre sont découvertes (4) et l'Antifébrine[®] est commercialisé. Malheureusement, ce médicament a été responsable de nombreux effets indésirables (EI) dont des méthémoglobinémies.

A la suite des résultats obtenus par les strasbourgeois, de nombreuses recherches sur les dérivés de l'aniline sont lancées. En 1887, Karl Duisberg assisté d'Oskar Hinsberg, chercheurs au sein du département pharmaceutique de la société Bayer[®] synthétise la phénacétine qui possède aussi des propriétés antipyrétiques. Cette molécule connue par la suite un véritable essor en intégrant de nombreuses compositions en association à l'aspirine, à la caféine ou aux barbituriques.

En 1893, Von Mering publie ses travaux sur l'efficacité et la toxicité cliniques de plusieurs dérivés de l'acétanilide possédant comme elle des propriétés antipyrétiques et antalgiques, parmi lesquelles l'acétyl-para-amino-phénol (APAP) et la phénacétine. L'APAP est en fait l'acétaminophène ou paracétamol qui fut isolé pour la première fois en 1878 par Morse. De manière erronée, Von Mering conclut que l'APAP est aussi

toxique que les autres dérivés. Il a en fait isolé l'APAP sous forme contaminée par de l' amino-4-phénol, une impureté méthémoglobinisante.

L'acétanilide, la phénacétine et le paracétamol possèdent une structure chimique proche, dérivée de l'aniline. (Figure 1).

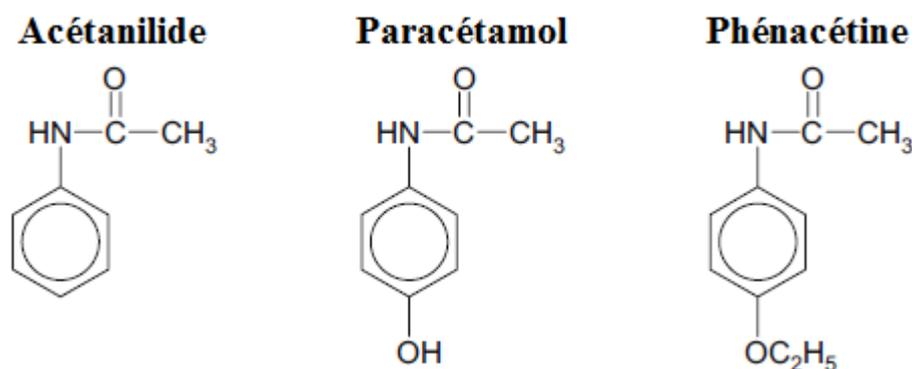


Figure 1 : Formule chimique des dérivés de l'aniline

C'est en 1948 que trois chercheurs américains Brodie, Flinn et Axelrod parviennent à obtenir une forme pure du paracétamol. Par la suite Brodie et Axelrod découvrent que l'acétanilide et la phénacétine sont dégradés par l'organisme en divers métabolites. Suite à leurs expérimentations, ils démontrent que le paracétamol est le métabolite responsable de l'activité analgésique et antipyrétique tandis que les autres sont responsables des divers EI observés. Le paracétamol est alors commercialisé sous le nom de Tylenol[®] en 1955 sur le marché américain et de Panadol[®] en 1956 en Angleterre. En France, il apparaîtra en 1957 dans la spécialité pédiatrique Algotropyl[®] et en 1961 sous le nom de Doliprane[®]. Parallèlement, les médicaments à base de phénacétine sont progressivement retirés à cause de nombreuses intoxications se

caractérisant par des anémies, des méthémoglobinémies, des néphropathies ainsi que des effets psychotropes pouvant amener à une dépendance.

La mise au point en 1984 d'une prodrogue injectable de paracétamol, le propacétamol, a permis d'offrir un traitement analgésique en postopératoire pour les patients ne pouvant recourir à la voie orale. Ce Pro-Dafalgan[®] devait cependant être préparé au lit du malade.

En 2002, une forme injectable du paracétamol, le Perfalgan[®], est commercialisée. Cette spécialité ne nécessite pas de reconstitution, ce qui facilite son emploi pour cet usage.

A l'arrivée de cette spécialité, la commercialisation du Pro-Dafalgan[®] est stoppé notamment à cause du risque d'eczéma de contact observé chez le personnel soignant lors de la reconstitution du médicament (5).

De par sa remarquable sécurité d'emploi, le paracétamol a su rapidement s'imposer comme un antipyrétique et un antalgique de référence. Il est de ce fait le dernier des dérivés de l'aniline (acétanilide, phénacétine, paracétamol) encore commercialisé.

L'organisation mondiale de la santé (OMS), lors de la publication des paliers antalgiques, a classé le paracétamol comme un antalgique de palier I, c'est-à-dire comme un antalgique non morphinique aussi appelé antalgique périphérique. Les antalgiques de palier I ont la puissance antalgique la plus faible et sont pour la plupart disponibles sans ordonnance.

En France, le paracétamol entre actuellement dans la composition de plus de 200 spécialités et est le médicament le plus prescrit. Son utilisation massive associée à une automédication facilitée par une vente possible sans ordonnance ont contribué à de nombreux cas de surdosage (6).

1.2 Mécanisme d'action

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de paracétamol, il est écrit que le mécanisme d'action est central et périphérique. Après plus de cent ans, le mécanisme d'action du paracétamol fait encore l'objet de nombreuses études. Certaines études ont toutefois permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes centraux.

Suite à la découverte du mécanisme d'action des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (7), les premières recherches émettaient l'hypothèse que le paracétamol partageait le même mécanisme d'action et inhibait l'activité des prostaglandines H₂ synthases (PGHS), appelées plus communément cyclo-oxygénases (COX). Cette enzyme possède deux sites d'actions, un site COX et un site peroxydase (POX) qui catalysent la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines qui sont des médiateurs dans l'inflammation, la fièvre et la douleur (Figure 2).

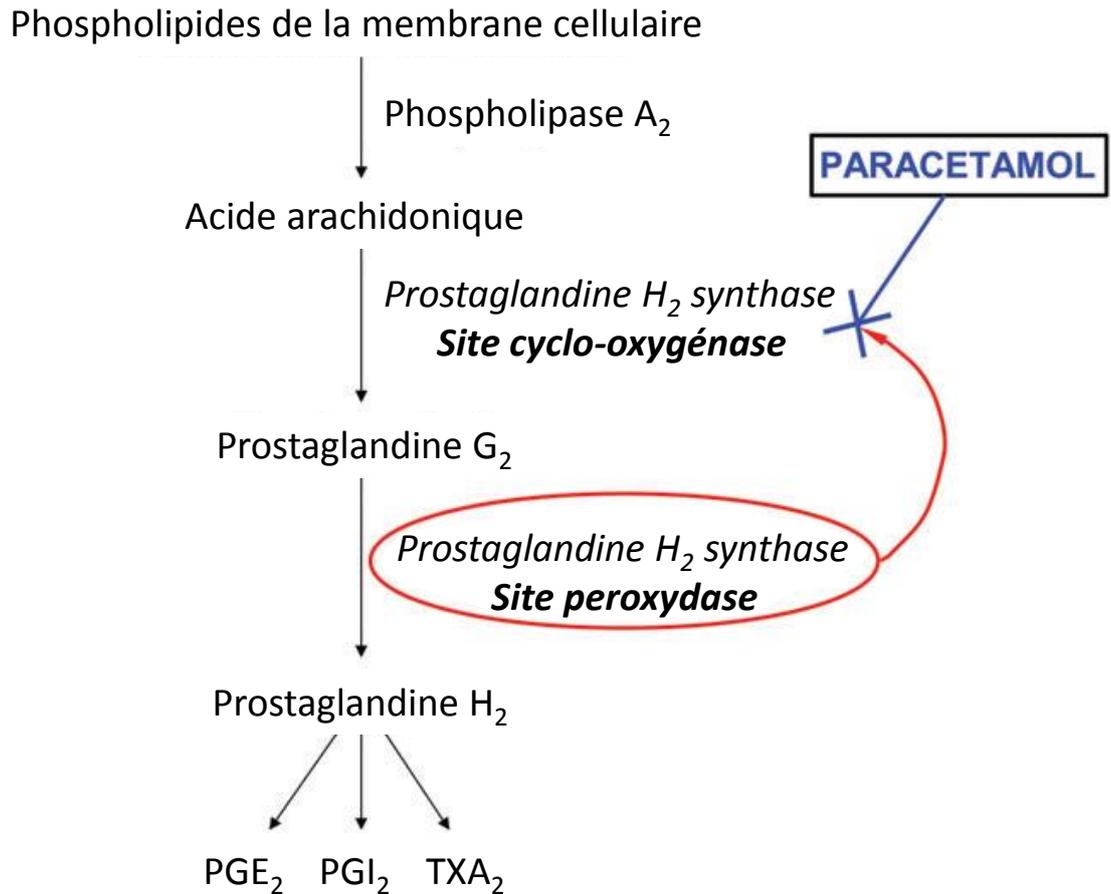


Figure 2 : Mécanisme du paracétamol dans l'inhibition de la production de prostaglandines d'après Sharma (8)

En 1972, il a été démontré que l'activité antipyrétique du paracétamol provenait d'une inhibition des COX au niveau cérébral (9). Ce mécanisme a par la suite été confirmé plusieurs fois sous réserve d'une faible concentration en peroxydes au niveau du site d'action (10,11). Les concentrations de ces peroxydes varient dans le corps humain ce qui pourrait expliquer pourquoi le paracétamol est plus actif dans certains tissus.

Pour être actives, les PGHS doivent être sous forme oxydée mais le paracétamol *via* le site POX agirait comme un agent réducteur de cette enzyme. Ce mécanisme d'action

pourrait expliquer l'absence d'activité du paracétamol au niveau du site inflammatoire où la concentration en peroxydes est élevée (12).

En 2002, un variant de la COX-1 a été découvert chez le chien. Cette COX-3, ne serait présente qu'au niveau du cerveau permettant d'expliquer les propriétés analgésique et antipyrétique du paracétamol (13). Les études ont par la suite montré que ce variant n'était que peu exprimé chez l'homme et était dépourvu d'activité COX (14).

Dans les années 1990, l'hypothèse de la mise en jeu du système sérotoninergique dans le mécanisme antalgique du paracétamol est soulevée suite aux résultats d'une étude montrant une diminution de son effet après lésion des voies sérotoninergiques bulbo-spinales (15). D'autres résultats ont permis de conforter cette hypothèse, une diminution de l'effet antalgique du paracétamol a été démontrée après inhibition de la synthèse de sérotonine et après administration intrathécale et systémique d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (16). Une perte totale de l'effet du paracétamol n'a malgré tout jamais été démontrée avec ces travaux. L'activation par le paracétamol de la voie sérotoninergique descendante jouerait un rôle clé dans son activité anti-nociceptive en exerçant au niveau spinal un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur (17,18).

Plus récemment, les équipes de Zygmunt et Bertolini ont montré par une approche différente, l'existence d'un mécanisme méconnu jusqu'alors. Les recherches de l'équipe de Zygmunt ont démarré après avoir remarqué des similarités structurelles entre le paracétamol et la N-arachidonoylphénolamine (AM404) (19). Cet acide gras appartient à la famille des N-acylamines comme l'anandamide. Lors de tests sur animaux, ces composés ont présenté des mêmes propriétés antalgique et antipyrétique comparables aux cannabinoïdes (20). L'AM404 a la propriété d'activer les récepteurs vanilloïdes de type 1 (TRPV1) et d'inhiber la recapture cellulaire d'anandamide ayant

pour conséquence une augmentation de la concentration en cannabinoïdes endogènes. Ils ont également démontré que le paracétamol, après déacétylation en p-aminophénol, est conjugué avec l'acide arachidonique au niveau cérébral et spinal en AM404 (21). L'enzyme qui catalyse cette réaction est la fatty acid amide hydrolase (FAAH).

L'équipe de Bertolini est partie de l'observation que le paracétamol possédait des propriétés étonnamment similaires aux cannabinoïdes pour conduire ses recherches. Les effets analgésique et antipyrétique du paracétamol s'accompagnent chez certains patients d'un certain sentiment de bien-être et de tranquillité qui était aussi observés avec les dérivés de l'aniline comme la phénacétine. Leurs expérimentations ont montré que l'administration d'un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) préalablement au paracétamol en empêchait toute activité analgésique (22).

Ces différentes découvertes pourraient permettre d'expliquer le mécanisme d'action du paracétamol et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau cérébral. L'équipe de Zygmund a montré que l'AM404 était capable d'inhiber les COX-1 et COX-2 ainsi que la formation de prostaglandines E2 au niveau des macrophages. La formation de l'AM404 à partir du p-aminophénol réduit la production des prostaglandines par consommation de l'acide arachidonique. Toutefois les taux d'AM404 observés aux doses thérapeutiques semblent insuffisants pour expliquer l'analgésie du paracétamol. Les concentrations d'AM404 sont en effet suffisantes pour activer les TRPV1 mais pas les récepteurs CB1. L'hypothèse proposée actuellement est qu'il existerait des régions cérébrales à hautes concentrations en FAAH permettant localement une inhibition des COX (19).

D'autres mécanismes sont étudiés comme l'interaction synergique entre les voies cannabinoïdes et opioïdes, en particulier les récepteurs μ et κ spinaux (23) ou la

mise en jeu de la voie du monoxyde d'azote avec inhibition du signal nociceptif par le paracétamol (24). Un autre axe de recherche a porté sur le récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes (PPAR- α). Des taux élevés d'AM404 pourraient, par compétition avec les autres substrats de la FAAH, augmenter les taux de palmitoyl-éthanolamide qui aurait alors un effet antalgique *via* le PPAR- α (25).

Le paracétamol, *via* la formation d'AM404, se trouve au carrefour de nombreuses voies de la régulation de la douleur. Les mécanismes antalgiques impliqués seraient la voie cannabinoïde, la voie sérotonergique, les récepteurs aux opioïdes et les COX.

1.3 Pharmacocinétique

Le paracétamol sous forme d'administration orale est absorbé rapidement au niveau de l'intestin grêle avec une biodisponibilité importante. Par voie rectale, la résorption du paracétamol est plus lente que sous forme orale et sa biodisponibilité est faible et très variable. Sous forme injectable, la concentration plasmatique est maximale à la fin des 15 minutes de perfusion.

Le paracétamol n'est que très peu lié aux protéines plasmatiques aux concentrations plasmatiques inférieures à 60 μ g/ml. Son volume de distribution est d'environ 1L/kg et il est largement diffusé dans les différents compartiments liquidiens. Le paracétamol traverse librement les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

Le paracétamol est principalement métabolisé au niveau du foie par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison en métabolites non-toxiques. La fraction non conjuguée est oxydée par divers systèmes enzymatiques dont le cytochrome P450 pour

aboutir à la formation de *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine (NABQI), un métabolite intermédiaire toxique. En temps normal, ce métabolite est rapidement conjugué au glutathion puis éliminé sous forme de dérivés de la cystéine et de l'acide mercaptopurique par les reins.

En cas de déficit en glutathion, par exemple dans les cas de surdosage en paracétamol, la production de NABQI dépasse les capacités de conjugaison au glutathion conduisant à une nécrose hépatocellulaire.

Il existe plusieurs types de cytochromes P450 capables de catalyser l'oxydation du paracétamol en NABQI. L'un d'entre eux, le cytochrome 2D6 est sujet à un polymorphisme génétique pouvant conduire à la production de taux variables de NABQI. Les métaboliseurs ultra-rapides ont donc un risque plus élevé de développer une toxicité.

Le paracétamol est éliminé essentiellement par les reins. 90% de la dose administrée est excrété dans les urines en 24 heures sous forme glucuroconjugée et sulfoconjugée. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures et en cas d'insuffisance rénale (IR) sévère, l'élimination du paracétamol est retardée.

1.4 Interactions

De nombreuses interactions existent en cas de co-administration du paracétamol avec d'autres substances.

L'absorption du paracétamol est altérée par la prise de médicaments modifiant la vidange gastrique (métoclopramide, opioïdes, etc.).

La prise concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques modifie le métabolisme du paracétamol et peut conduire à une augmentation du risque de toxicité du paracétamol par augmentation de la production de NABQI.

L'administration de probénécide diminue la clairance du paracétamol en inhibant la glucuroconjugaison.

La consommation d'alcool modifie le métabolisme du paracétamol. En cas d'alcoolisme chronique, les réserves en glutathion sont diminuées. Le paracétamol peut alors devenir toxique même à dose thérapeutique. En cas de consommation aiguë, l'alcool a un rôle protecteur. En effet, il existe un phénomène de compétition entre l'alcool et le paracétamol au niveau de voies enzymatiques communes qui aboutit à une diminution de la production de NABQI.

Chez des patients traités par warfarine ou acénocoumarol, la prise de paracétamol potentialise l'effet anticoagulant et conduit à une augmentation du risque de saignements.

1.5 Effets indésirables et toxicités

Bien que considéré comme sans danger, le paracétamol peut en cas de surdosage provoquer d'importantes atteintes du rein, du foie voire du cerveau. Ces atteintes peuvent aussi survenir à dose thérapeutique chez des patients présentant des facteurs de risque tels qu'une déficience en glutathion, un statut de métaboliseur ultra-rapide voire une association des deux. Pour autant, il ne faut pas sous-estimer les autres EI moins connus.

L'intoxication au paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë en Europe (26). La cause la plus fréquente est l'intoxication volontaire ou involontaire, néanmoins quelques cas d'hépatotoxicité ont aussi pu être observés à dose thérapeutique (27,28). L'intoxication est alors le plus souvent secondaire à une déficience en glutathion provoquée par une malnutrition, une induction excessive du cytochrome P450 chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique ou l'administration concomitante d'autres médicaments.

Le paracétamol reste toutefois bien toléré chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire (IH) ou de cirrhose à dose thérapeutique.

Sur le rein, le paracétamol ne provoque le plus souvent que des EI mineurs comme des IR aiguës, des nécroses tubulaires aiguës ou des néphrites interstitielles. Ces effets sont souvent observés en cas de surdosage, de consommation abusive voire suite aux EI hépatiques du paracétamol (29). Dans de rares cas, des EI plus graves à type de nécrose tubulaire aiguë ont pu être observés (30).

Des EI gastro-intestinaux apparaissent avec le paracétamol comme avec tout autre médicament : nausées, vomissements, douleurs abdominales et ballonnements. De rares cas de pancréatite aiguë ont aussi été rapportés (31).

Sur le système cardiovasculaire, le paracétamol est aussi bien à l'origine d'hypotension que d'hypertension. Chez des patients en soins intensifs, il a été démontré que le paracétamol sous forme intraveineuse était à l'origine de diminution de la pression artérielle (32). Le mécanisme proposé est une diminution du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques (33). Comme les analgésiques non-opioides, le paracétamol est aussi à l'origine d'hypertension (34,35). Ce lien est néanmoins sujet à discussion, l'hypertension pourrait être due à la douleur plutôt qu'au médicament ou plus facilement détectée car les patients algiques consultent plus souvent (36). L'utilisation de la forme effervescente, de par sa composition riche en sodium, pourrait aussi contribuer à l'hypertension artérielle (37).

Depuis quelques années, des études ont pu associer consommation de paracétamol et asthme. Sa consommation durant la grossesse ou pendant les premières années de la vie favoriserait le développement de l'asthme (38). L'un des mécanismes évoqué est la diminution des taux de glutathion, antioxydant présent aussi au niveau des poumons (39). D'autres publications suggèrent qu'un usage fréquent du paracétamol est un facteur de risque de développer des sifflements respiratoires, des rhinites, des broncho-pneumopathies chroniques obstructives et même altérer les fonctions pulmonaires (40).

Parmi les antalgiques, le paracétamol n'est pas connu comme pouvant provoquer des somnolences et les quelques cas rapportés ne permettent souvent pas de l'imputer formellement. Mais son mécanisme d'action, bien que partiellement connu, fait

intervenir les systèmes sérotoninergiques et endocannabinoïdes connus pour leurs actions sur la conscience et les fonctions cognitives. De plus, certaines études chez l'animal ont montré une altération de la mémoire en cas d'administration de fortes doses de paracétamol (41,42).

Il est rapporté dans les RCP des spécialités à base de paracétamol, des cas exceptionnels de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie. Des cas d'anémie hémolytique provoqués suite à l'administration de paracétamol ont aussi été rapportés dans des publications (43).

Dans une étude prospective ayant inclus plus de 64 000 patients âgés de 50 à 76 ans, les auteurs ont pu associer une forte consommation de paracétamol (≥ 4 jours par semaine pendant ≥ 4 ans) avec un risque deux fois plus important de développer des maladies hématologiques malignes (44). Ce même lien n'était pas retrouvé avec l'aspirine ou les AINS. S'appuyant sur la même cohorte, une autre étude n'a pas mis en évidence d'association entre la consommation de paracétamol et le risque de cancer autre qu'hématologique (45). A l'inverse, certaines études ont montré un rôle protecteur du paracétamol dans la survenue de certains cancers comme celui des ovaires (46) ou de la prostate (47).

Après administration intraveineuse de paracétamol comme après toute administration percutanée, il a pu être observé des douleurs au point d'injection ainsi que des sensations de brûlure. Cependant, les réactions d'hypersensibilité sont très rares (1/10 000) mais peuvent être à l'origine d'exanthème maculo-papuleux, d'urticaire voire même de choc anaphylactique (48). D'autres EI cutanés ont été rapportés parfois peu graves tel que des prurits, des œdèmes périphériques et des érythèmes et parfois

plus sévères, purpura fulminans (49), pustulose exanthématique aiguë généralisée (50), nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson (51).

1.6 Indications et contre-indications

Les indications retenues dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du paracétamol sont présentes dans le RCP et dépendent principalement de la voie d'administration.

Les formes orales et rectales sont indiquées dans « le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles ».

Quant aux formes injectables, les indications sont plus précises et concernent le « traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en période post-opératoire, et dans le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque la voie d'administration intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles ».

L'administration de paracétamol est contre-indiquée lorsque le patient est atteint d'une IH sévère ou qu'il existe une hypersensibilité connue au paracétamol ou à l'un des constituants de la spécialité.

1.7 Posologie

Les recommandations de posologies présentent dans les RCP des spécialités dépendent de la voie d'administration.

1.7.1 Voie entérale et voie rectale

Pour les enfants de moins de 50 kg, la posologie recommandée est de 60 mg/kg/jour soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Pour les adultes et enfants de plus de 50 kg, la posologie usuelle est de 0.5 g à 1 g par prise à renouveler au bout de 6 à 8 heures. Néanmoins en cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. La posologie maximale ne devra alors pas excéder 4 g par jour.

Pour les patients atteints d'IR sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), un intervalle de prise, d'au moins 8 heures, doit être respecté sans jamais dépasser 3 g par jour.

1.7.2 Voie parentérale

En-dessous de 10 kg, la dose par prise est de 7,5 mg/kg et la dose journalière maximale ne devra pas dépasser 30 mg/kg.

De 10 à 50 kg, la dose par prise est de 15 mg/kg et la dose journalière maximale ne devra pas dépasser 2 g (10 à 33 kg) ou 3 g (de 33 à 50 kg).

Pour les patients de plus de 50 kg, la dose par prise est de 1 g et la dose maximale journalière est de 4 g. Pour un individu avec facteurs de risque additionnels

d'hépatotoxicité, la dose maximale est diminuée à 3 g.

Pour les patients atteints d'IR sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), un intervalle d'au moins 8 heures est nécessaire.

1.7.3 Recommandations d'experts

L'association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française et la commission douleur de la Société française de pédiatrie proposent depuis 2014 de nouvelles posologies pour les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 10 kg (52) :

- Entre 28 et 44 semaines d'aménorrhées :
 - Dose de charge : 20 mg/kg
 - Dose d'entretien : 10 mg/kg/12h entre 28 et 31 semaines et 10 mg/kg/6h entre 32 et 44 semaines d'aménorrhées
- A partir de 44 semaines d'aménorrhées révolues (1 mois d'âge corrigé) :
 - Pas de dose de charge mais 15 mg/kg/6h quel que soit le poids

1.8 Précautions d'emploi

Les RCP des spécialités du paracétamol ont récemment fait l'objet d'une actualisation début 2016 et certaines situations font maintenant l'objet de précautions d'emploi. Il est maintenant rapporté que le paracétamol peut exceptionnellement et même à dose thérapeutique être à l'origine d'une toxicité hépatique après un traitement de courte durée chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques. Il est aussi recommandé de ne pas dépasser 3 g/jour dans les situations suivantes :

- Poids inférieur à 50 kg
- IH légère à modérée
- IR sévère
- Alcoolisme chronique
- Déshydratation
- Réserves basses en glutathion telles que, par exemple, malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et infection par le virus de l'immunodéficience humaine, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert).

1.9 Présentations

Il existe différentes formes galéniques du paracétamol permettant l'administration du médicament par voie orale, rectale ou injectable.

L'administration par voie orale est possible sous forme de comprimé, gélule, comprimé orodispersible, comprimé effervescent, poudre pour solution buvable, solution buvable, sachet de suspension buvable et granulés. Pour les formes galéniques où le paracétamol est déjà dissout ou permettent une dissolution rapide, la phase d'absorption est accélérée et le délai d'action de l'antalgie est raccourci. Pour les voies rectales et injectables, l'administration du médicament se fait respectivement par suppositoires et solution pour perfusion.

Des formulations pédiatriques existent et permettent une administration adaptée aux posologies recommandées pour ce type de population.

On retrouve aussi le paracétamol dans de nombreuses associations. Dans certaines spécialités, il est associé à des antalgiques de palier II (codéine, tramadol), deux mécanismes d'actions différents mais synergiques sont alors observés. On peut aussi le trouver associé dans de nombreuses spécialités en vente libre destinées par exemple au traitement symptomatique du rhume. (Annexe 1)

2 Evaluation des pratiques professionnelles

2.1 Définition et concept

Tout médecin a le devoir déontologique d'entretenir et de perfectionner ses connaissances afin de pouvoir soigner au mieux les patients (53).

Plus récemment, l'article 14 de la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, précise que tout médecin, libéral ou salarié, doit s'engager dans une démarche d'évaluation individuelle de sa pratique professionnelle, éventuellement dans le cadre de groupes de pairs, sous peine de sanctions ordinales (54).

La définition de l'EPP a été précisée par le décret du 14 avril 2005 et consiste en « l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de Santé (HAS), et inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques » (55).

L'EPP vise alors à améliorer de façon continue la qualité des soins et le service rendu aux patients par les professionnels de santé en promouvant la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins tout en respectant les règles déontologiques.

2.2 EPP et certification des établissements de santé

L'ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 introduit l'accréditation au sein du système de santé français « afin d'assurer l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins » (56). Ce n'est cependant qu'avec la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie qu'elle prendra le nom de certification (54).

La certification est une procédure d'évaluation externe d'un établissement de santé, indépendante de l'établissement et de ses organismes de tutelle, réalisée par des professionnels de santé mandatés par la HAS. Les visites de certification ont lieu tous les quatre ans et se font sur la base d'un manuel qui permet d'évaluer le fonctionnement global de l'établissement.

La mise en place de la démarche d'évaluation des pratiques a été proposée par la première procédure d'accréditation, mais n'a pas conduit à un développement significatif des projets sur les champs médicaux.

Afin de renforcer la dimension médicale de la démarche d'accréditation, la HAS a décidé d'inclure dans les références du manuel de la procédure d'accréditation de 2005 des exigences en matière d'EPP (57). Cette procédure vise à renforcer l'évaluation du service médical rendu au patient en étudiant le parcours du patient dans l'établissement et les actions mises en œuvre par les différents secteurs et professionnels pour assurer la qualité de la prise en charge.

La version V2010 comporte un renforcement de ses exigences en termes de déploiement des démarches ou programmes d'EPP dans les secteurs cliniques, médicotechniques et de structuration institutionnelle. Dans cette version, plusieurs critères de certifications sont dédiés à l'EPP :

- Critère 1.f : La politique et l'organisation de l'EPP
- Critère 28.a : Mise en œuvre des démarches d'EPP
- Critère 28.b : Pertinence des soins
- Critère 28.c : Démarches EPP liées aux indicateurs de pratique clinique

Dans la V2014, le manuel ne change pas mais la certification devient une démarche continue et synchronisée avec la démarche qualité des établissements de santé.

2.3 EPP et audit clinique

L'EPP est une méthode d'amélioration de la qualité directement inspirée du modèle de William Edwards Deming dans les années soixante. Ce modèle plus connu sous le nom « roue de Deming » (Figure 3) comprend quatre étapes distinctes qui se succèdent et se répètent indéfiniment : Planifier, Faire, Analyser, Améliorer (« Plan, Do, Check, Act » en anglais d'où le nom de « modèle PDCA »).

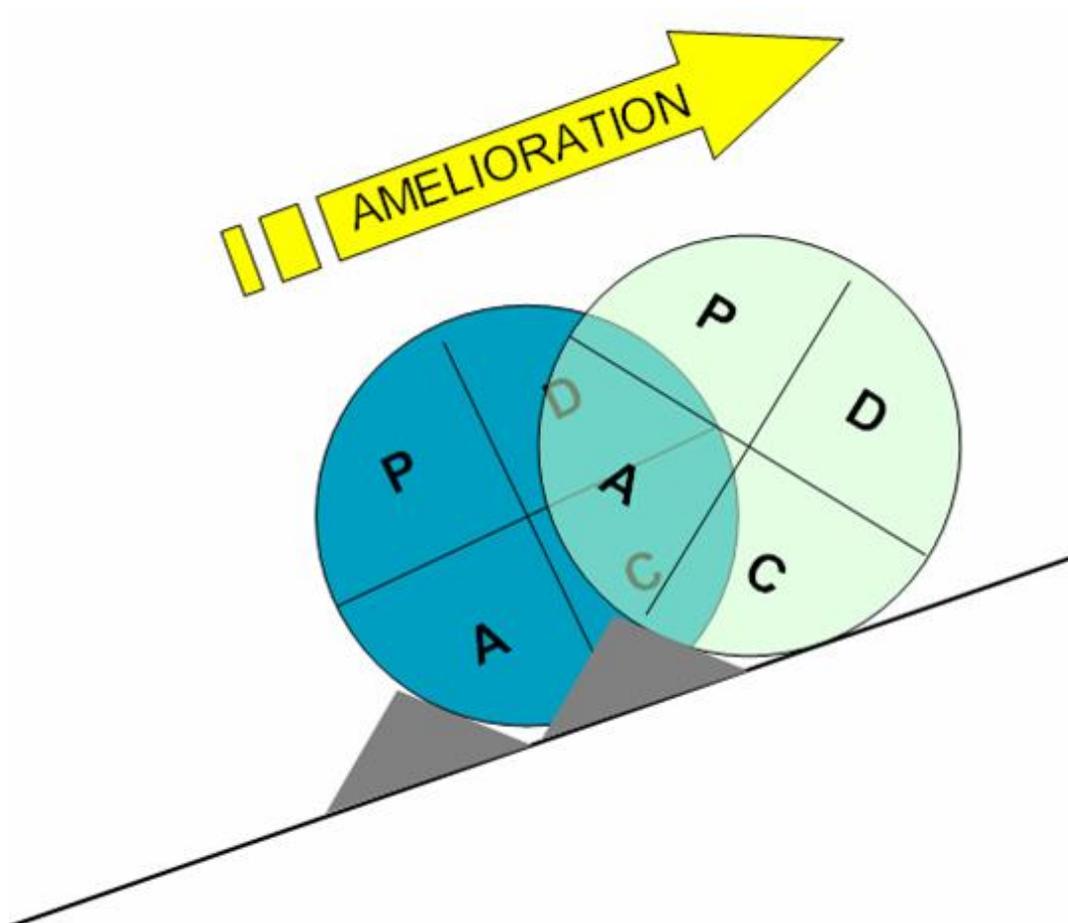


Figure 3 : Schéma de la roue de Deming

Ces quatre étapes sont la base de toute démarche qualité :

- Planifier : étape de définition de la démarche d'évaluation traduite dans le référentiel puis d'identification des professionnels et des structures impliquées et enfin de programmation des étapes.
- Faire : étape de mesure de la pratique au regard du référentiel pendant laquelle s'effectue le recueil des données.
- Analyser : étape de comparaison entre la pratique constatée et la pratique attendue. L'analyse des résultats est centrée sur l'identification des points forts et l'analyse des écarts par rapport au référentiel.
- Améliorer : étape au cours de laquelle les professionnels s'efforcent d'améliorer leur organisation du travail et leur pratique de manière à réduire les écarts observés à l'étape précédente.

L'EPP repose ainsi sur la mise en évidence d'un écart entre la pratique constatée et la pratique attendue à l'aide d'une méthode rigoureuse définie au préalable. Cette démarche vise à aider les professionnels à prendre les mesures d'amélioration nécessaires en vue de se rapprocher de la pratique attendue. Par conséquent, l'EPP permet de répondre aux besoins d'amélioration continue de la qualité des soins et du service médical rendu aux patients.

La HAS en charge de piloter au niveau national l'EPP propose aux professionnels une évaluation formative, qui a pour objectifs de favoriser la mise en œuvre des recommandations de bonnes pratiques, et de les intégrer à l'exercice clinique (58). Elle implique l'analyse des pratiques cliniques au regard des recommandations officielles et entraîne une actualisation des modalités de prise en charge.

Afin qu'une démarche puisse être qualifiée d'EPP et considérée comme telle dans le cadre du dispositif d'EPP réglementaire des médecins, les étapes énoncées précédemment doivent être respectées.

La HAS a validé plusieurs méthodes permettant la mise en œuvre d'une EPP comme la revue de pertinence, l'audit clinique, l'analyse de processus, etc.

L'audit clinique est une méthode d'évaluation des pratiques qui mesure les écarts entre la pratique réelle observée et la pratique attendue ou recommandée (recommandations de bonne pratique...) à partir d'indicateurs (critères d'évaluation). En fonction des résultats de cette première évaluation, les professionnels mettent en place des actions d'amélioration de la qualité des soins. Ces actions peuvent comporter une activité d'acquisition ou d'approfondissement des connaissances ou des compétences.

L'impact de ces actions est évalué par une nouvelle mesure des écarts entre la pratique réelle observée et la pratique attendue ou recommandée selon les mêmes indicateurs (59).

L'audit clinique permet d'évaluer les pratiques et peut porter soit sur l'ensemble d'un processus de prise en charge des patients soit sur un thème transversal. Il peut également concerner l'organisation et les ressources d'une institution (60).

3 Audit sur l'usage du paracétamol au CHU de Rouen

3.1 Objectifs de l'étude

Afin d'améliorer l'usage du paracétamol sur l'établissement, nous avons élaboré un référentiel qui permet de rappeler en fonction de la situation clinique du patient, la voie d'administration appropriée avec ses avantages et inconvénients puis nous l'avons diffusé aux professionnels de santé. En effet, des études ont démontré que les rappels de recommandations aux cliniciens étaient une méthode efficace permettant l'amélioration des pratiques (61,62).

Nous avons profité du déploiement des logiciels d'aide à la prescription (LAP) pour implémenter lors de la prescription de paracétamol injectable un message d'alerte dont l'objectif est de rappeler les recommandations de bon usage du paracétamol. Ce type de rappel lors de la prescription informatisée est considéré comme un moyen efficace de mise en œuvre des recommandations (63,64). Nous avons dans un second temps mené une action sous forme d'une enquête concernant l'utilisation du paracétamol par les professionnels de santé.

L'objectif principal de notre étude a été d'organiser le programme visant à l'amélioration de l'usage du paracétamol sur le CHU de Rouen et d'évaluer son impact à travers un indicateur, les consommations. Les objectifs secondaires étaient d'améliorer les connaissances des équipes médicales et soignantes sur l'utilisation de ce médicament et d'évaluer l'impact financier du projet.

3.2 Matériels et méthodes

Afin d'améliorer l'usage du paracétamol sur le CHU de Rouen, trois actions ont été mis en place : la mise en place de recommandations de bon usage du paracétamol, l'intégration d'un message d'alerte dans le LAP Horizon Expert Order (HEO)/Crossway® (Editeur Maincare Solutions®) et la réalisation d'une enquête dans les unités de soins.

3.2.1 Fiche de bon usage du paracétamol

3.2.1.1 Elaboration des recommandations

Comme il n'existait pas au sein de l'établissement de recommandations générales d'utilisation du paracétamol, la première étape a été de réaliser une fiche synthétique rappelant les règles de bon usage du paracétamol à l'aide des RCP des différentes spécialités du paracétamol, des recommandations des sociétés savantes des professionnels de santé et d'études publiées dans des revues scientifiques.

La fiche de bon usage du paracétamol a été réalisée afin de permettre une lecture rapide et concise des indications, des avantages mais aussi des inconvénients des voies d'administrations orale et injectable. (Annexe 2)

Une fois rédigée, la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) et le comité de lutte contre la douleur (CLUD) du CHU de Rouen ont validé les informations présentes sur la fiche de bon usage en juin 2015. En tant que recommandations institutionnelles de bon usage du paracétamol, cette fiche a fait l'objet d'un archivage informatique sur la plate-forme de gestion électronique des documents (GEDI) de l'établissement pour être accessible à tous les professionnels de santé du CHU de Rouen.

3.2.1.2 Diffusion des recommandations

La fiche de bon usage du paracétamol a été diffusée par courriel *via* la messagerie du personnel du CHU de Rouen. Ces recommandations ont été adressées le 31 juillet 2015 aux professionnels de santé impliqués dans la prescription et l'administration du médicament c'est-à-dire à l'ensemble des médecins, internes de médecine et cadres de santé (CS) travaillant sur l'un des cinq hôpitaux du CHU de Rouen. Un rappel identique a été effectué le 15 janvier 2016.

3.2.2 Informatisation des prescriptions et message d'alerte

En accord avec le CLUD et la COMEDIMS, il a aussi été décidé d'utiliser l'outil que représente le LAP HEO/Crossway[®] afin d'améliorer la diffusion du message véhiculé par la fiche de bon usage. Ce LAP est destiné aux services de médecine adulte, de soins de suite et de réadaptation (SSR), aux établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et aux unités de soins de longue durée (USLD) du CHU de Rouen.

Il a donc été demandé au secteur « Informatisation » de la pharmacie à usage intérieur (PUI) du CHU de Rouen qui est chargé de paramétrer les médicaments dans les LAP de faire apparaître un avertissement lors de la prescription de paracétamol injectable (Figure 4).

Accueil prescription du CHU de Rouen

1. Form des examens biologiques
2. Form Perfusion
3. Plateau technique >
4. Imagerie [HCN] >
5. Surveillance constantes >
6. Peser le patient [IDE]
7. Evaluer la douleur [IDE]
8. Evaluer les risques d'escarres -
9. ECG [IDE]
10. Surv glycémie capillaire [IDE]
11. Bandelette Urinaire (avec ECBU) >
12. Mesurer le patient [IDE]
13. < Retourner à la liste précédente

Sélectionnez un item dans la liste Monographie

ou saisissez une autre prescription Réf. Diag.

[Hoptimal](#)

paracétamol

1. Paracétamol [DAFALGAN] RECTAL
2. Paracétamol 500mg + Codéine 30mg [DAFALGAN CODEINE] PO
3. Paracétamol 500mg + Codéine 30mg [DAFALGAN CODEINE] PO EFFERV
4. Paracétamol 300mg + Opium 10mg + Caféine 30mg [LAMALINE] PO
5. Paracétamol [DOLIPRANE] BUV
6. Paracétamol Sang [ACTM]
7. Paracétamol IV
8. Paracétamol [DAFALGAN] PO EFFERV
9. Paracétamol [DOLIPRANE] PO
10. Paracétamol [DOLIPRANEORODOL] PO ORODISP
11. Paracétamol + Tramadol chlorhydrate PO
12. Paracétamol + Tramadol chlorhydrate PO EFFERV
13. Paracétamol + Opium poudre [IZALGI] PO
14. Codéine phosphate 20mg + Paracétamol 400mg [CODOLIPRANE] PO
15. Caféine + paracétamol [CLARADOL CAFFEINE] PO

Sélectionnez un item dans la liste Monographie

ou saisissez une autre prescription Réf. Diag.

ou pressez **ESC** pour retourner à la liste précédente [Hoptimal](#)

Attention

L'utilisation du Paracétamol injectable est à réserver aux patients pour lesquels la voie orale est impossible (GEDI Ref 19068)

Figure 4 : Séquençage de la prescription de paracétamol injectable amenant à l'apparition du message d'alerte sur le LAP HEO/Crossway®

A chaque prescription informatisée de paracétamol injectable, un message d'alerte rappelle que l'utilisation de ce médicament fait l'objet de recommandations institutionnelles et que son usage est réservé à des situations cliniques particulières. Il est aussi rappelé le numéro de la référence GEDI (n°19068) sur laquelle s'appuie ce message.

L'alerte a été paramétrée le 31 juillet 2015 par la PUI sur HEO/Crossway® et était visible dès le 1^{er} août 2015 pour les prescripteurs des services informatisés. A cette date, les services informatisés étaient les SSR, les EHPAD et les USLD, soit environ 600 lits.

Courant 2016, le LAP HEO/Crossway® a été déployé sur 15 services de médecine adulte (Tableau 1). L'apparition du message d'alerte dans ces services a été concomitante au déploiement du LAP.

Tableau 1 : Date de déploiement des services de médecine adulte

Service		Date de déploiement
Neurologie		4 avril 2016
Hépto-gastroentérologie et nutrition		11 avril 2016
Médecine interne gériatrique		18 avril 2016
Cardiologie		25 avril 2016
Dermatologie		9 mai 2016
Pneumologie	Site de Charles Nicolle	9 mai 2016
	Site de Bois Guillaume	16 mai 2016 sauf pour l'unité de soins intensifs le 23 mai 2016
Endocrinologie		30 mai 2016
Néphrologie/Hémodialyse		6 juin 2016
Rhumatologie		13 juin 2016
Addictologie		20 juin 2016
Médecine interne		20 juin 2016 sauf pour une unité (médecine interne 3B) déployée le 11 juillet 2016
Unité régionale de soins palliatifs		27 juin 2016
Maladies infectieuses et tropicales		27 juin 2016
Médecine gériatrique aiguë et thérapeutique		4 juillet 2016

3.2.3 Analyse et recueil des données

Pour évaluer l'impact de notre projet, l'indicateur utilisé a été la consommation en paracétamol des unités de soins ainsi que la proportion de paracétamol délivrée sous forme orale.

Les quantités consommées ont été obtenues à l'aide du logiciel Business Object® (Editeur SAP®) qui permet d'extraire les données de différents logiciels du CHU. Le

logiciel Pharma® (Editeur Computer Engineering®) de la PUI enregistre toutes les délivrances de médicaments effectuées avec les informations suivantes : nom de spécialité, unité dans laquelle le médicament a été délivré, date de délivrance et quantité délivrée.

Ces informations ont été extraites pour toutes les spécialités de paracétamol délivrées par la PUI en utilisant deux filtres. Le premier est un filtre basé sur la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) du paracétamol (Classe ATC : N02BE01). Le second filtre a permis de sélectionner les délivrances ayant eu lieu entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2016.

La date de 1^{re} diffusion de la fiche de bon usage, le 31 juillet 2015, a été considérée comme point de départ de notre action, l'impact du projet a donc été évalué avec les données de consommation datant d'un an avant et d'un an après sa mise en route.

Les données ont ensuite été recueillies dans un tableau de type Excel® et disposées afin de faciliter leur traitement par la suite.

Ces données ont été converties en dose définie journalière (DDJ) afin de pouvoir comparer les quantités de paracétamol délivrées malgré des dosages et des voies d'administration différentes entre spécialités.

La DDJ a été créée par l'OMS et utilisée pour comparer les consommations en médicament. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale d'un principe actif.

L'intérêt d'utiliser la DDJ est non seulement de pouvoir comparer des consommations entre services mais aussi dans notre cas de pouvoir comparer les consommations de paracétamol en fonction des voies d'administration PO et intraveineuse (IV).

Concernant le paracétamol, la DDJ a été fixée à 3 g/jour.

3.2.4 Impact du projet visant à améliorer l'usage du paracétamol

Tout d'abord, nous avons observé les consommations de façon globale entre la période 1 (1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015) et la période 2 (1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016). Puis, nous avons comparé la proportion de DDJ PO et IV délivrée sur ces deux périodes afin de pouvoir caractériser si un changement de comportement dans l'utilisation du paracétamol avait eu lieu suite à l'initiation du projet le 31 juillet 2015.

Nous avons ensuite effectué des analyses de sous-groupes, c'est-à-dire pour chacun des pôles cliniques du CHU à partir des consommations extraites des services d'hospitalisation (Tableau 2) :

- Pôle Rééducation, réadaptation, réinsertion (3R)
- Pôle EHPAD – USLD
- Pôle Femme, mère et enfant (FME)
- Pôle Médecine
- Pôle Ostéo-articulaire et revêtement cutané (OARC)
- Pôle Réanimations – Anesthésie – Service d'aide médicale urgente (RAS)
- Pôle Tête et cou
- Pôle Thorax – Vaisseaux
- Pôle Viscéral

Tableau 2 : Liste des services par pôle

Pôle 3R	Pôle EHPAD USLD	Pôle FME	Pôle Médecine	Pôle OARC	Pôle RAS	Pôle Tête et cou	Pôle Thorax Vaisseaux	Pôle Viscéral
SOINS DE SUITE ET DE READAPTATION (BG)	USLD (OISSEL)	HEMATO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE	ACCUEIL ET URGENCES	CHIRURGIE PLASTIQUE ET DE LA MAIN	REANIMATION MEDICALE	NEUROLOGIE	PNEUMOLOGIE SOINS INTENSIFS RESPIRATOIRES (BG)	HEPATO-GASTRO ENTEROLOGIE
SSR PNEUMOLOGIE	USLD (SJ)	PEDIATRIE MEDICALE	MEDECINE INTERNE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	REANIMATIONS CHIRURGICALES	NEUROCHIRURGIE	CLINIQUE PNEUMOLOGIQUE (HCN)	UROLOGIE
SOINS DE SUITE ET DE READAPTATION (OISSEL)	USLD (BOUCICAUT)	NEONATALOGIE ET EDUCATION FONCTIONNELLE DE L'ENFANT	MEDECINE GERIATRIQUE AIGUE ET THERAPEUTIQUE (SJ)	RHUMATOLOGIE	CHIRURGIE AMBULATOIRE	ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE	CARDIOLOGIE	CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE
SSR NEUROLOGIQUE	EHPAD (BOUCICAUT)	CHIRURGIE PEDIATRIQUE	MEDECINE GERIATRIQUE (HCN)	CLINIQUE DERMATOLOGIQUE		ORL PEDIATRIQUE	CHIRURGIE CARDIAQUE	NEPHROLOGIE ET HEMODIALYSE
	EHPAD (SJ)	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	ADDICTOLOGIE			CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	CHIRURGIE VASCULAIRE	ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
			MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES			OPHTALMOLOGIE	CHIRURGIE THORACIQUE	
			UNITE REGIONALE DE SOINS PALLIATIFS					

BG : Hôpital de Bois-Guillaume
 Boucicaud : Hôpital de Boucicaud
 HCN : Hôpital Charles Nicolle
 Oissel : Hôpital d'Oissel
 SJ : Hôpital de Saint Julien

3.2.5 Impact de l'informatisation des prescriptions

Suite au déploiement progressif du LAP HEO/Crossway[®], courant 2016, dans les services de médecine adulte, nous avons souhaité évaluer l'impact de l'informatisation des prescriptions et du message d'alerte.

Pour cela, nous avons relevé pour chacun des 15 services ayant bénéficié de l'informatisation des prescriptions, les consommations en paracétamol sur une période de seize semaines, huit semaines avant la mise en place du LAP et huit après.

3.2.6 Impact financier du projet

Après avoir étudié les consommations, nous avons évalué l'impact du projet sur les dépenses en paracétamol. Une extraction à partir du logiciel Business Object[®] des dépenses liées à la délivrance de spécialités de paracétamol a été réalisée sur la période allant du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2016.

En juillet 2015, le marché des spécialités de paracétamol injectable 500 mg et 1 g du laboratoire Panpharma[®] a été stoppé et accordé au laboratoire Macopharma[®]. Puis en janvier 2016, le CHU a arrêté de se fournir en paracétamol injectable Macopharma[®] 1 g et en Doliprane[®] comprimé effervescent 500 mg pour s'approvisionner en paracétamol injectable B Braun[®] 1 g et en Dafalgan[®] comprimé effervescent 500 mg (Figure 5).

L'impact financier du projet a été recalculé sans prendre en compte les modifications de prix liées aux nouveaux marchés passés durant la période étudiée afin de pouvoir évaluer si des économies potentielles avaient été réalisées et de pouvoir les estimer le cas échéant.

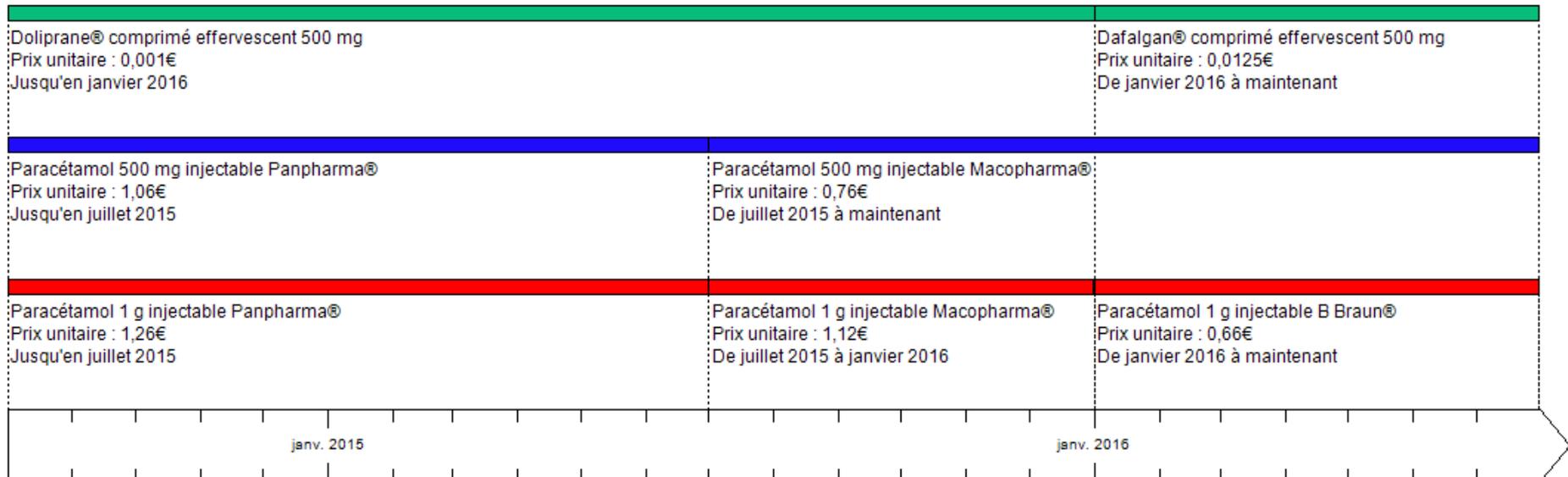


Figure 5 : Changements de marché des spécialités de paracétamol avec prix unitaire TTC sur la période de l'étude

3.2.7 Enquête sur l'utilisation du paracétamol

3.2.7.1 Elaboration du questionnaire

L'enquête concernant l'utilisation du paracétamol par les professionnels de santé a pris la forme d'un questionnaire anonyme à 12 items pour lequel il était demandé à chaque participant d'indiquer sa profession et son service d'affectation (Annexe 3). Les questions ont été élaborées afin d'évaluer les connaissances des professionnels de santé sur les recommandations institutionnelles de bon usage du paracétamol, sur les caractéristiques pharmacologiques du paracétamol oral et injectable, leurs inconvénients, leurs conditions d'emploi, leurs coûts et leurs consommations.

Les items étaient présentés sous forme de question à choix multiple, question à choix unique et question ouverte. Il était aussi demandé aux participants de s'abstenir de répondre quand la solution leur était inconnue. A la question n°1 portant sur la présence de recommandations institutionnelles de bon usage du paracétamol, les participants répondant « oui » devait en préciser l'objectif de ces recommandations. A la question n°8 portant sur les préférences personnelles du professionnel de santé d'utilisation de la voie injectable plutôt que de la voie orale, un champ d'expression libre permettait aux participants de proposer d'autres situations cliniques qu'ils pouvaient rencontrer justifiant l'administration par voie injectable.

Le questionnaire a été élaboré à partir des informations présentes sur la fiche de bon usage du paracétamol de l'établissement, des RCP des spécialités du paracétamol, des recommandations des sociétés savantes, d'études publiées dans des revues scientifiques ainsi qu'en s'appuyant sur une évaluation similaire réalisée en Bretagne en 2006 (65). En complément du questionnaire, un corrigé a été réalisé proposant les réponses attendues et leurs justifications. (Annexe 4)

Les informations présentes sur le questionnaire et son corrigé ont ensuite été validées par la COMEDIMS et le CLUD en février 2016.

3.2.7.2 Diffusion du questionnaire

Afin d'être efficient, il a été décidé que l'enquête serait proposée aux unités les plus consommatrices en paracétamol injectable de chaque pôle clinique du CHU de Rouen et que la participation des professionnels de santé se ferait sur la base du volontariat.

Les unités consommant le plus de paracétamol injectable ont été identifiées à l'aide de l'extraction des consommations de l'année 2015 des spécialités injectables référencées sur le CHU de Rouen ont été extraites pour chaque unité grâce au logiciel Business Object[®] et aux données du logiciel Pharma[®]. Les quantités délivrées ont ensuite été converties en DDJ de paracétamol afin de pouvoir comparer les consommations entre les unités (Tableau 3).

Tableau 3 : Unités ayant une consommation importante de paracétamol injectable auxquelles le questionnaire a été proposé

Pôle 3R	Pôle EHPAD USLD	Pôle FME	Pôle Médecine	Pôle OARC	Pôle RAS	Pôle Tête et cou	Pôle Thorax Vaisseaux	Pôle Viscéral
SOINS DE SUITE READAPTATION 1ER UNITE A (7121)	EHPAD ST JULIEN RDC (7106)	HEMATO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE 4EME (5613)	MED.POLYVALENTE SJ 1ER CAMILLE CLAUDEL (5201)	CLINIQUE DERMATOLOGIQUE UNITE ALIBERT (5642)	REANIMATION NEUROCHIRURGICALE (6204)	NEUROLOGIE 5ème ETAGE DEVE 2 (5653)	CLIN. PNEUMOLOGIQUE JACQUES DAVIEL (5595)	HEPATO.GASTRO. ENTERO.UNITE EST PROGRAMME (5401)
SOINS DE SUITE READAPTATION 2 UNITE AB (7125)	GERIATRIE OISSEL USLD GENET (7163)	REANIMATION PEDIATRIQUE PME (5661)	GERIATRIE AIGUE SJ RDC CAMILLE CLAUDEL (5210)	ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE UNITE 30 (6112)	REA.CHIR.S.C NEUROCHIRURGICALE (6206)	URGENCES NEUROLOGIQUES POLYVALENTES (5654)	CLIN. PNEUMOLOGIQUE SALLE GRANCHER (5596)	HEPATO.GASTRO. ENTER.ASSISTANCE NUTRITIVE (5501)
SOINS DE SUITE READAPTATION 1ER UNITE B (7126)	USLD ST JULIEN FLEURY RDC (7180)	CLIN.CHIR.INF. C2 EST SURV. CONTINUE (6152)	UNITE REGIONALE DE SOINS PALLIATIFS (5300)	ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE 3 ETAGE DEVE 2 (6113)	REANIMATION CHIRURGIE CARDIAQUE (6242)	ORL/CHIR.CERVICO- FACIALE 1ER ETAGE DEVE2 (6182)	PNEUMOLOGIE BG 2EME (5632)	UROLOGIE UNITE ROGER COUVELAIRE (6212)
SOINS DE SUITE READAPTATION PNEUMOLOGIE (7132)	USLD ST JULIEN FLEURY 1 (7181)	CLIN.CHIR. INFANTILE ORTHOPEDIE (6153)	MAL.INFECTIEUSES ET TROPICALES UNITE 90 (5542)	ORTHO. TRAUMATOLOGIE 4EME ETAGE DEVE 2 (6410)	REANIMATION CHIRURGICALE UNITE 70 (6282)	NEUROCHIRURGIE 6EME ETAGE DEVE 2 (6202)	PNEUMOLOGIE BG HPDD (5633)	UROLOGIE UNITE NICOLAS LECAT (6213)
SOINS DE SUITE MAUPASSANT (7146)	USLD ST JULIEN FLEURY 2 (7182)	CHIRURGIE INFANTILE 1ER ETAGE (6154)	MAL.INFECTIEUSES ET TROPICALES UNITE 91 (5543)	ORTHO. TRAUMATOLOGIE UNITE F HUE (6420)	REANIMATION CHIRURGICALE UNITE 71 (6283)	NEUROCHIRURGIE 7EME ETAGE DEVE 2 (6203)	CHIRURGIE VASCULAIRE 2EME DEVE 2 (6104)	CHIR.DIGESTIVE UNITE JEAN LOYGUE (6310)
			ACCUEIL ET URGENCES (5700)					
			UNITE D'ACCUEIL DES URGENCES VITALES. (5709)					

Une fois la liste des unités définies, un courriel a été envoyé par chaque pharmacien référent de pôle clinique aux chefs de service et CS des unités concernés. Ce courriel rappelait que l'enquête faisait partie du projet d'établissement concernant le bon usage du paracétamol injectable comme axe d'amélioration de la pertinence médicamenteuse et expliquait la démarche proposée. Le procédé envisagé était une intervention lors des staffs médicaux et/ou soignants avec un rappel du projet suivi de la réalisation du questionnaire et de la présentation du corrigé. Les résultats ont ensuite été colligés dans un tableau type Excel et ont fait l'objet d'une analyse descriptive. Après approbation du projet par la COMEDIMS et le CLUD, l'enquête s'est déroulée de mai à juillet 2016.

3.2.8 Analyse statistique

Les DDJ sont exprimées en quantité totale sur la période ou en pourcentage de DDJ PO délivrées.

Elles ont été comparées par un test paramétrique de Student par comparaison du nombre moyen de DDJ délivrées par mois.

Pour chacun des tests, une valeur de p strictement inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R[®] (R Foundation for Statistical Computing[®]).

4 Résultats

4.1 Impact du projet sur l'usage du paracétamol au CHU de Rouen

4.1.1 Evolution des consommations sur l'établissement

La figure 6 montre l'évolution des consommations en DDJ entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2016 sur l'ensemble de l'établissement.

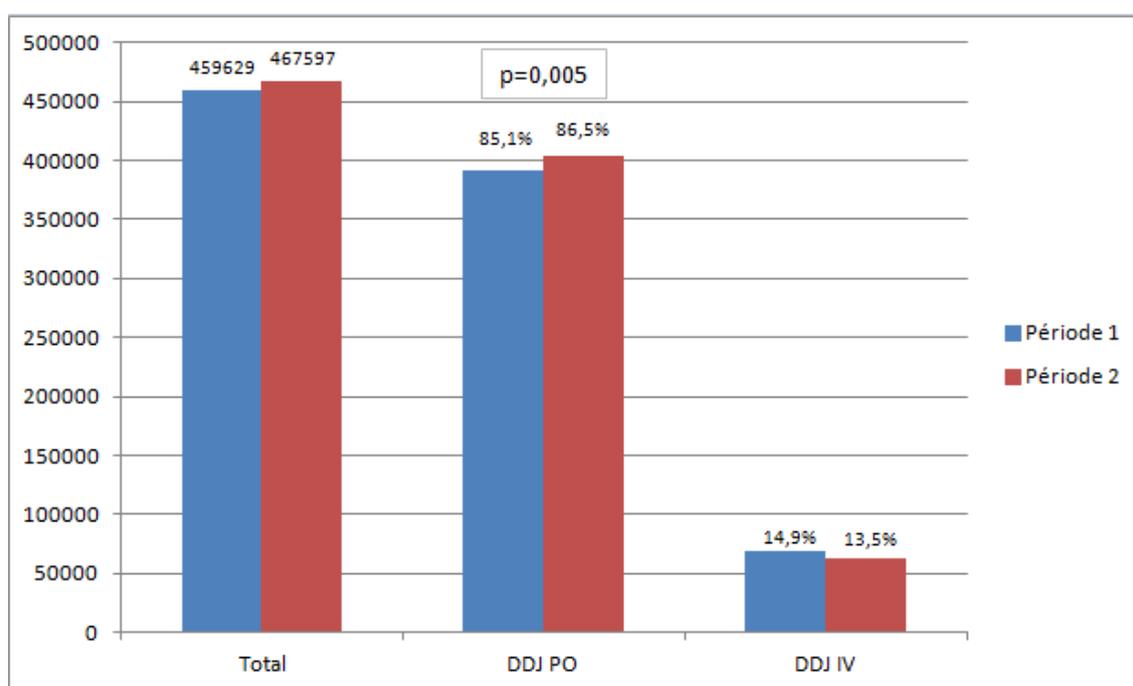


Figure 6 : Nombre de DDJ de paracétamol délivrées par la pharmacie en fonction de la voie d'administration et de la période

Sur la période 2, la PUI a délivré plus de DDJ de paracétamol que sur la période 1 (+ 1,7%). Le nombre de DDJ de paracétamol PO délivrée a augmenté de 13 249 DDJ (+ 3,4%) entre les deux périodes alors que le nombre de DDJ de paracétamol injectable a diminué de 5 281 DDJ (- 7,7%).

La part des formes orales dans le nombre de DDJ de paracétamol délivrées par la pharmacie a augmenté significativement entre les deux périodes ($p=0,005$).

4.1.2 Evolution des consommations par pôle clinique

Les consommations observées suite à notre action varient en fonction des pôles cliniques. Une augmentation des consommations de paracétamol a été observée entre la période 1 et la période 2 pour les pôles 3R (+2,6%), EHPAD USLD (+7,8%), FME (+6,3%), Médecine (+6,4%), RAS (+7,0%) et Thorax Vaisseaux (+2,5%). Les consommations de paracétamol ont par contre diminué pour les pôles OARC (-4,3%), Tête et cou (-16,5%) et Viscéral (-2,3%).

Le tableau 4 récapitule pour chaque pôle clinique, le taux de DDJ de paracétamol délivrées sous forme PO sur la période 1 et 2.

Tableau 4 : Pourcentage de DDJ de paracétamol *per os* délivrées par pôle clinique par période

	Période 1	Période 2	p-value
3R	98,4%	98,7%	0,25
EHPAD USLD	99,7%	99,8%	0,048
FME	88,9%	90,0%	0,09
Médecine	80,7%	84,4%	<0,001
OARC	84,5%	87,3%	0,003
RAS	63,0%	62,9%	0,97
Tête et cou	82,7%	82,4%	0,82
Thorax Vaisseaux	82,0%	85,3%	0,047
Viscéral	61,4%	62,6%	0,40

Pour les pôles 3R, EHPAD USLD, FME, Médecine et Thorax Vaisseaux, l'augmentation des consommations de paracétamol est associée à une augmentation de consommation des formes PO et à une diminution de consommations des formes IV. Cependant, l'augmentation du taux de DDJ délivrées sous forme PO n'est significative que pour les pôles EHPAD ULSD ($p=0,05$), Médecine ($p<0,001$) et Thorax Vaisseaux ($p=0,05$).

Pour le pôle RAS, il y a eu une plus forte augmentation des consommations de paracétamol IV (+7,3%) que de paracétamol PO (+6,8%). Il n'y a donc pas eu de d'augmentation du taux de DDJ PO délivrées pour ce pôle.

Une diminution des consommations de paracétamol a été observée pour les pôles OARC, Tête et cou et Viscéral. Cette diminution s'expliquait par une diminution des consommations des formes orales et des formes injectables pour les 3 pôles. Une différence significative du taux de DDJ PO délivrées entre les deux périodes n'a été observée que pour le pôle OARC (p=0,003).

4.2 Impact de l'informatisation des prescriptions

Concernant l'amélioration de l'usage du paracétamol dans les quinze services de médecine ayant été informatisé courant 2016, la pharmacie a délivré au total 14 743 DDJ pendant les 8 semaines ayant précédé la mise en place du LAP et 14 208 DDJ dans les 8 semaines l'ayant suivi soit une diminution de 3,6%. Cette diminution est de 1,3% pour les DDJ PO et de 16,3% pour les DDJ IV (Tableau 5).

Tableau 5 : Nombre de DDJ de paracétamol délivrées aux services ayant fait l'objet d'une informatisation des prescriptions durant le 1er semestre 2016

	8 semaines précédant l'informatisation des prescriptions	8 semaines suivant l'informatisation des prescriptions
DDJ PO	12 411 (84,1%)	12 455 (86,3%)
DDJ IV	2 331	1 952
Total	14 743	14 208

On observe entre les deux périodes une augmentation du pourcentage de DDJ délivrées sous forme orale qui n'est cependant pas significative (p=0,07).

4.3 Impact financier

Au cours de la période étudiée, une diminution des dépenses liées aux spécialités à base de paracétamol a pu être observée. Sur la période 2, les dépenses de l'établissement pour les spécialités à base de paracétamol se sont élevées à 176 666€. Elles étaient de 264 423€ sur la période 1.

La figure 7 montre l'évolution des dépenses en paracétamol de l'établissement au cours entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2016.

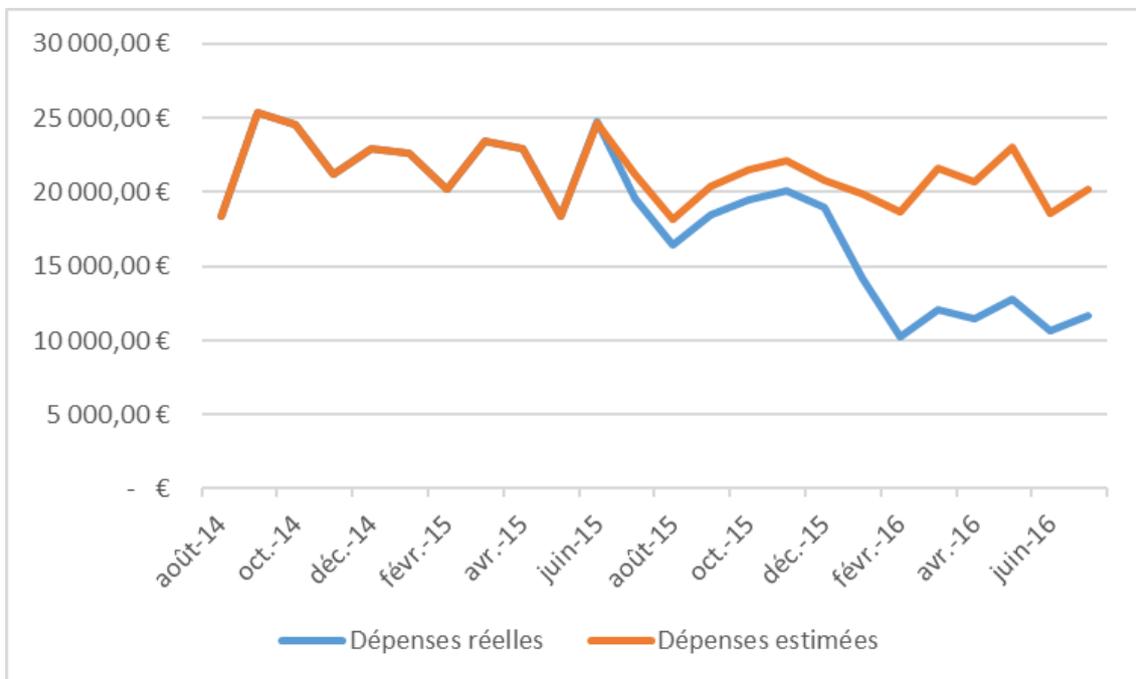


Figure 7 : Dépenses mensuelles au CHU liées à la délivrance de spécialités de paracétamol

Pour ces mêmes périodes, sans prendre en compte les différentes modifications de prix liées aux changements de marché, les dépenses ont pu être estimées à 266 046€ pour la période 1 et à 245 943€ pour la période 2.

S'il n'y avait pas eu de changements de prix des spécialités de paracétamol durant la

période de l'étude, une diminution de 8% des dépenses de paracétamol imputable seulement aux modifications des consommations aurait pu être observée.

4.4 Enquête sur l'utilisation du paracétamol

4.4.1 Description des professionnels de santé et unités ayant participé à l'enquête

Sur la période de réalisation de l'étude, 218 professionnels de santé appartenant à 6 catégories professionnelles différentes ont répondu au questionnaire.

Les participants étaient répartis de la manière suivante (Figure 8) :

- 15 CS
- 20 étudiants en soins infirmiers (ESI)
- 126 infirmiers diplômés d'état (IDE)
- 25 médecins
- 16 internes en médecine
- 16 externes en médecine

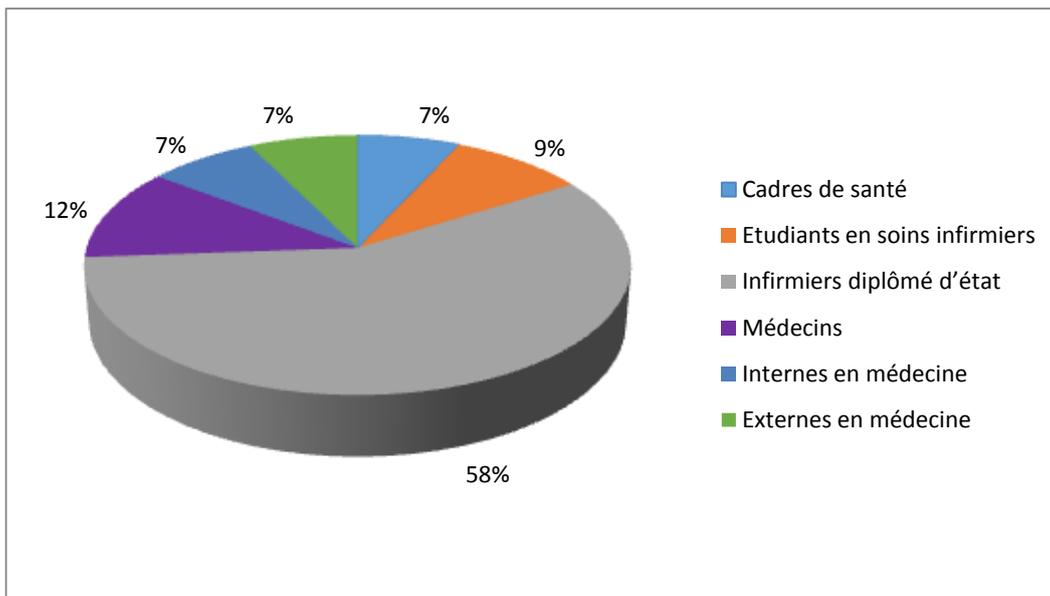


Figure 8 : Répartition des participants par profession

Le taux de participation des unités sollicitées a été de 45%, soit 21 unités réparties sur 7 des 9 pôles (Tableau 6). Huit unités qui n'avaient pas été sollicitées ont souhaité participer à l'enquête suite aux premières interventions et deux unités n'ont pas pu participer car elles ont été fermées entre temps (Ortho.traumatologie - unité François Hue et Soins de suite Réadaptation - 1^{er} étage unité B). Aucune unité du pôle RAS et du pôle Tête et cou n'a souhaité participer à l'enquête.

Les questionnaires ont été présentés lors des staffs médicaux et soignants par un interne en pharmacie (62%), un pharmacien (9%) ou par le CS de l'unité (29%).

Tableau 6 : Unités ayant participé à l'enquête sur l'utilisation du paracétamol

Pôle 3R	Pôle EHPAD USLD	Pôle FME	Pôle Médecine	Pôle OARC	Pôle Thorax Vaisseaux	Pôle Viscéral
SOINS DE SUITE READAPTATION 1ER UNITE A (7121)	EHPAD ST JULIEN RDC (7106)	HEMATO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE. 4EME (5613)	MED.POLYVALENTE SJ 1ER CAMILLE CLAUDEL (5201)	ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE UNITE 30 (6112)	PNEUMOLOGIE BG 2EME (5632)	UROLOGIE UNITE ROGER COUVELAIRE (6212)
SOINS DE SUITE READAPTATION 2 UNITE AB (7125)	GERIATRIE OISSEL USLD GENET (7163)	CLIN.CHIR.INF. C2 EST SURV. CONTINUE (6152)	GERIATRIE AIGUE SJ RDC CAMILLE CLAUDEL (5210)	ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE 3 ETAGE DEVE 2 (6113)	PNEUMOLOGIE BG HPDD (5633)	
SOINS DE SUITE MAUPASSANT (7146)	USLD ST JULIEN FLEURY 1 (7181)	CLIN.CHIR.INFANTILE ORTHOPEDIE (6153)	UNITE REGIONALE DE SOINS PALLIATIFS (5300)	ORTHO.TRAUMATOLOGIE 4EME ETAGE DEVE 2 (6410)	CHIRURGIE VASCULAIRE 2EME DEVE 2 (6104)	
SOINS DE SUITE JULES VERNE (7145)*	USLD BOUCICAUT ARCADIE RDC (7111)*		MAL.INFECTIEUSES ET TROPICALES UNITE 90 (5542)		PNEUMOLOGIE BG SOINS INTENSIFS (5635)*	
	USLD BOUCICAUT ARCADIE 1ER ETAGE (7112)*		MAL.INFECTIEUSES ET TROPICALES UNITE 91 (5543)			
	EHPAD BOUCICAUT BETHEL (7116)*		GERIATRIE AIGUE 2 SJ (5203)*			
	EHPAD ST JULIEN 1ER ETAGE (7106)*					
	GERIATRIE OISSEL USLD SAFRAN (7164)*					
*Unités non sollicitées par mail ayant souhaité participer à l'enquête						

4.4.2 Résultats de l'enquête sur l'utilisation du paracétamol (Annexe 5)

Recommandations de bon usage du paracétamol

46% (n=101) des participants ont répondu qu'il existait des recommandations institutionnelles de bon usage du paracétamol (Figure 9).

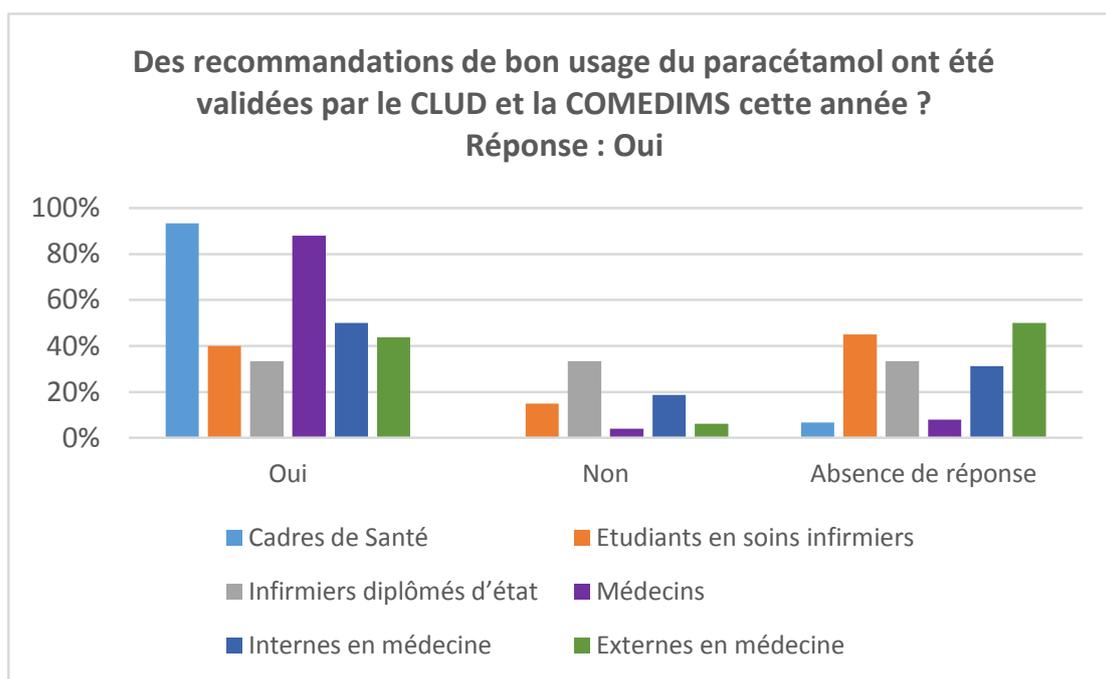


Figure 9 : Réponses des participants concernant la présence de recommandations de bon usage du paracétamol sur l'établissement

Les CS et les médecins ont répondu respectivement à 93% et 88% que ces recommandations existaient. Le taux de réponse positive est inférieur ou égal à 50% pour les autres professions.

Concernant la seconde partie de la question portant sur les objectifs visés de la fiche de bon usage, parmi ceux ayant répondu « Oui » à la première partie de la question, seulement 27% (n=27) étaient capable de les restituer.

Les CS interrogés ont répondu correctement à cette question à 43%, les médecins à 50% et les internes en médecine à 50% mais ni les ESI ni les externes en médecine n'ont pu expliquer l'objectif des recommandations.

Palier antalgique du paracétamol

Concernant la question portant sur le palier antalgique du paracétamol, 62% (n=136) des participants ont répondu que le paracétamol et l'ibuprofène appartenaient au même palier, 26% (n=56) qu'en fonction de la voie d'administration le palier antalgique du paracétamol changeait et 11% (n=25) n'ont pas répondu (Figure 10).

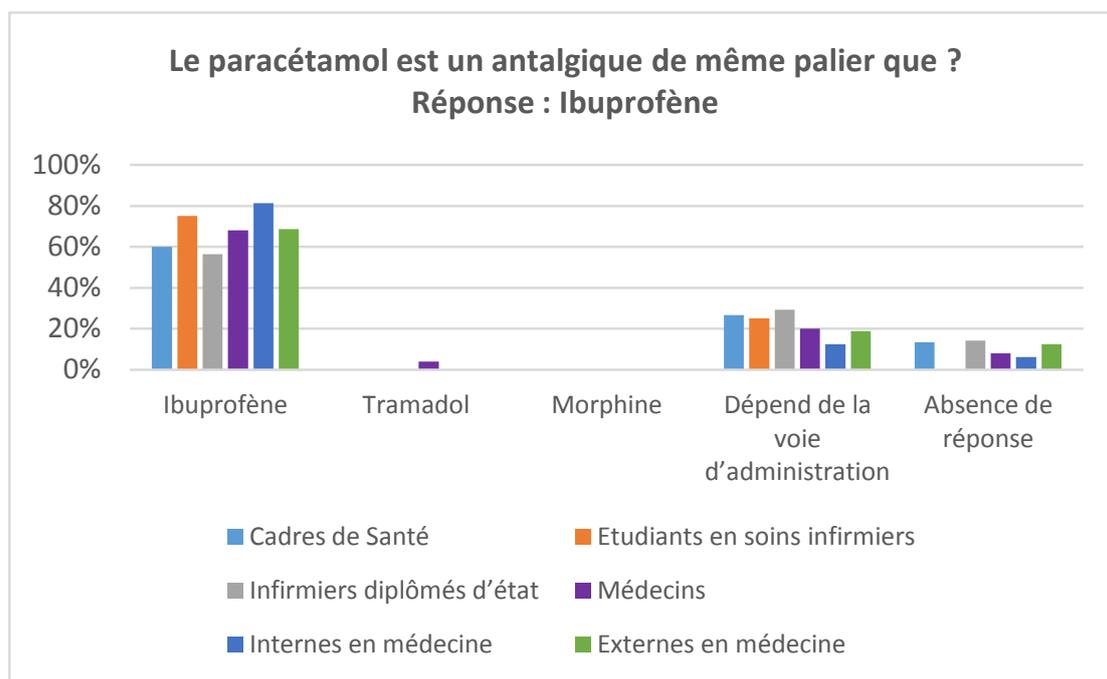


Figure 10 : Réponses des participants concernant le palier antalgique du paracétamol

Efficacité antalgique du paracétamol

Tous les médecins ont répondu que l'efficacité antalgique équivalente à 1 g de paracétamol injectable était obtenue par 1 g de paracétamol PO. Le taux de bonne réponse était aussi élevé pour les autres professions, CS (87%), ESI (95%), IDE (98%), internes en médecine (94%) mais moins chez les externes en médecine (63%). 3% des participants ont répondu que l'équivalence était obtenue avec 2 g de paracétamol PO et 2% se sont abstenus de répondre.

Délai d'action du paracétamol

Le délai d'action du paracétamol injectable par rapport au paracétamol PO a été considéré comme plus rapide pour 67% (n=147) des participants et équivalent pour 28% (n=61). 4% (n=9) ont considéré qu'il était plus long. Les seuls professionnels à avoir répondu majoritairement que le délai d'action entre les deux voies était équivalent sont les cadres de santé à 53% (n=8) et les médecins à 60% (n=15). Les internes en médecine ont répondu à 50% (n=8) que le délai était équivalent et à 50% (n=8) que la voie injectable est plus rapide.

Durée d'antalgie du paracétamol

89% (n=193) des personnes interrogées ont répondu que la durée de l'antalgie était identique pour le paracétamol PO et injectable. 5% (n=11) ont répondu qu'elle était plus longue, 5% (n=10) qu'elle était plus courte et 2% (n=4) n'ont pas répondu.

Délai d'apparition du pic d'efficacité du paracétamol

Les réponses des participants concernant la question sur le temps nécessaire à l'obtention du pic d'efficacité du paracétamol sont représentées dans la figure 11.

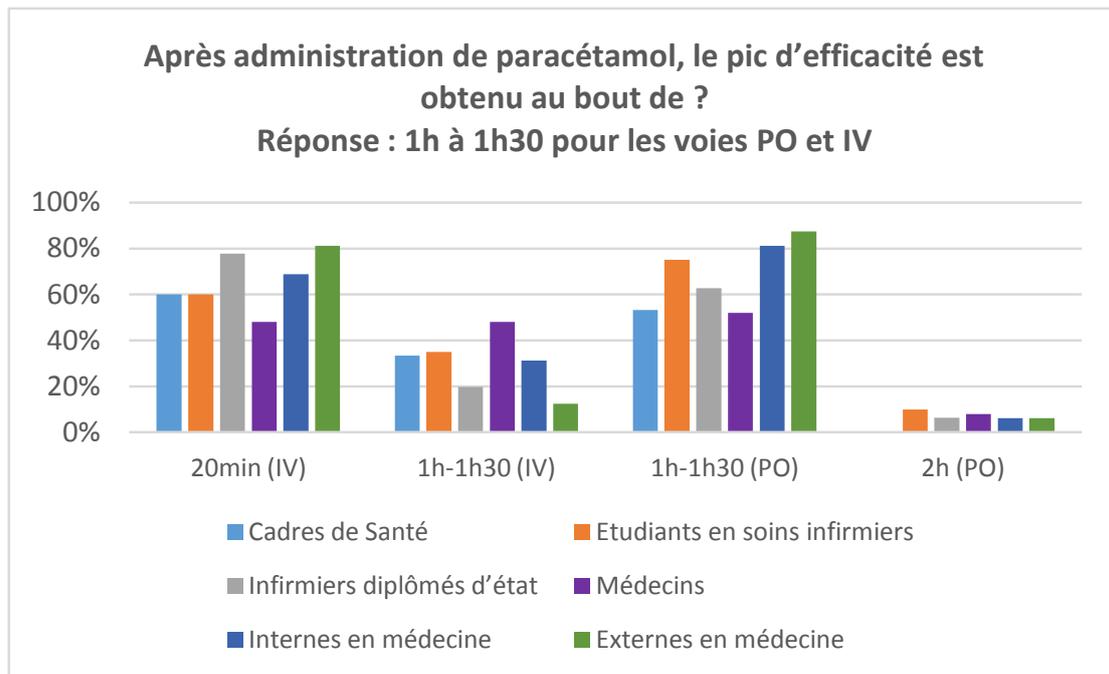


Figure 11 : Réponses des participants à propos de la question portant sur le délai d'obtention du pic d'efficacité du paracétamol en fonction de la voie d'administration

71% (n=155) des participants ont répondu que le pic d'efficacité du paracétamol était obtenu 20 minutes après l'administration de paracétamol injectable et 26% (n=56) entre 1h à 1h30 après l'administration. Pour 65% (n=142), le pic après administration PO est obtenu 1 à 1h30 après et pour seulement 6% (n=14), 2h après.

Inconvénients du paracétamol en fonction de la voie d'administration

Les réponses des professionnels de santé sur les inconvénients du paracétamol en fonction des voies d'administration sont illustrées dans la figure 12.

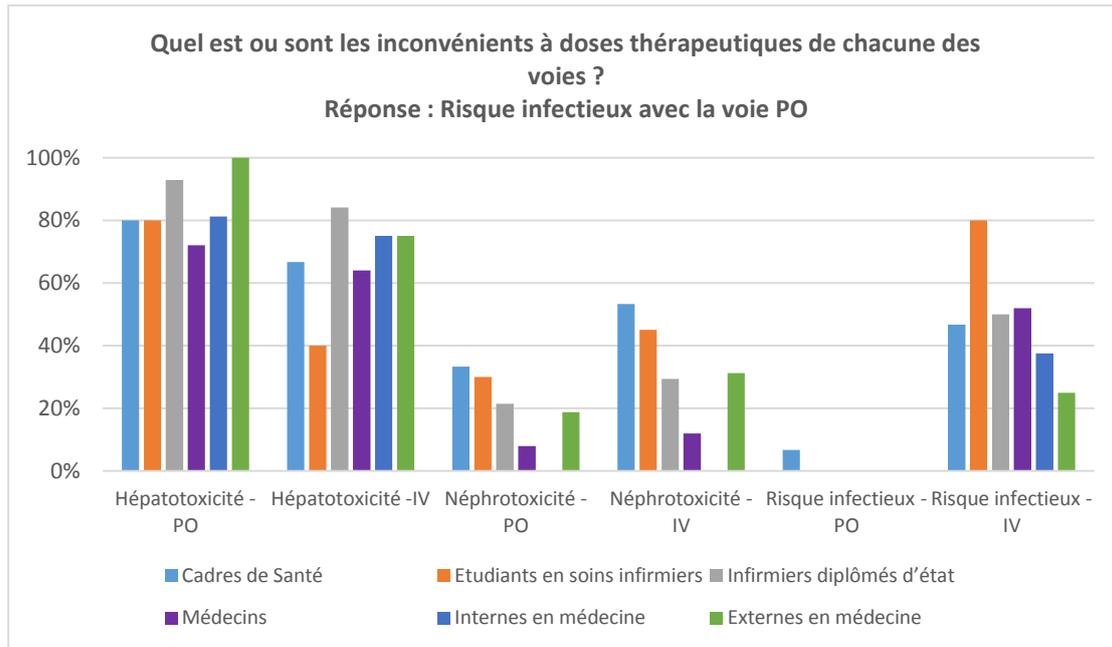


Figure 12 : Réponses des participants concernant les inconvénients du paracétamol à dose thérapeutique

Pour 88% (n=192) des participants le paracétamol PO est hépatotoxique à dose thérapeutique et 75% (n=164) pensent qu'il l'est sous forme injectable. Le paracétamol à dose thérapeutique est néphrotoxique pour 20% (n=43) des participants sous forme orale et pour 28% (n=62) sous forme injectable. Pour 50% (n=109) des professionnels, la forme injectable est associée à un risque infectieux.

Préférence des professionnels de santé pour utiliser la voie IV

Pour 20% (n=43) des professionnels, l'efficacité plus importante du paracétamol injectable est une raison de le préférer à la forme orale. Pour 39% (n=86), la présence d'une voie d'abord justifie l'utilisation de la forme injectable. Afin d'améliorer l'observance du patient, 33% (n=72) des professionnels administreraient du paracétamol injectable. Si le patient en faisait la demande, 13% (n=29) des professionnels accepteraient de donner la forme injectable. En cas de vomissements ou de syndrome occlusif, la forme injectable serait préférée à la forme orale pour 83% (n=182) des professionnels de santé et en cas de troubles de la déglutition, ils seraient 84% (n=184) à utiliser la forme injectable. (Figure 13).

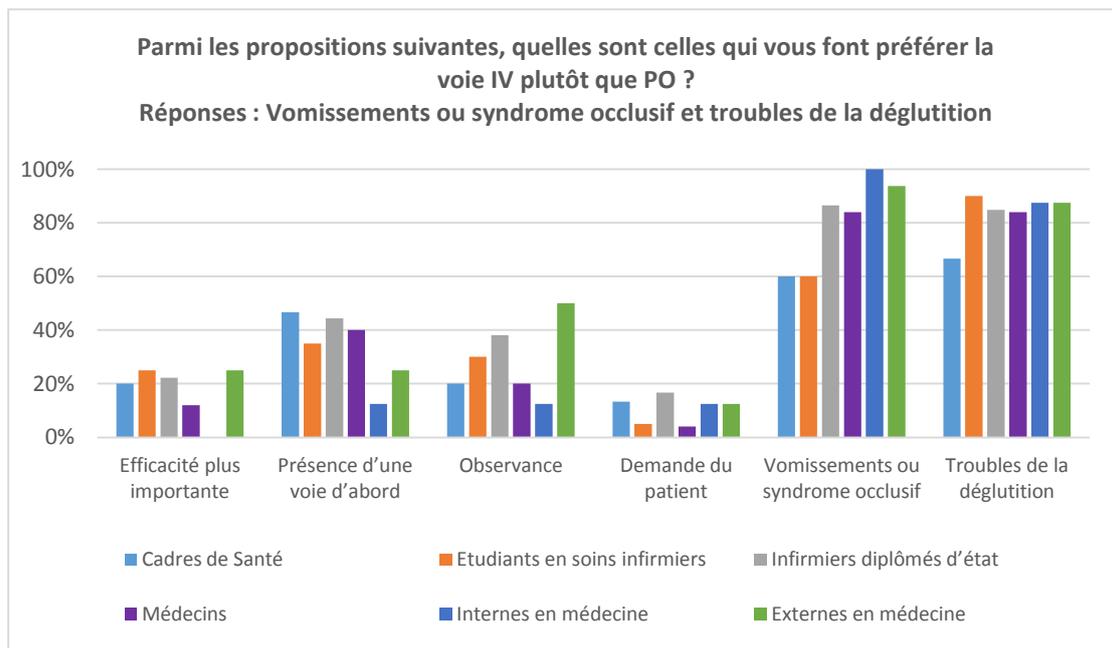


Figure 13 : Réponses des participants quant aux situations nécessitant l'utilisation de la voie injectable pour eux

Le taux de réponse des professionnels de santé concernant « l'efficacité plus importante » de la voie injectable comme motif influençant la prescription de

paracétamol en faveur de la voie injectable est inférieur à 33% quel que soit le pôle. Les professionnels de santé du pôle EHPAD USLD ont répondu à 73% (n=29) que la présence d'une voie d'abord influait sur la décision d'instaurer du paracétamol injectable plutôt que PO. Pour les autres pôles, ce taux est \leq à 50% avec un minimum observé de 18% (n=6) pour les professionnels du pôle FME. Le taux de réponse concernant l'observance varie de 28% (n=11) pour le pôle Thorax Vaisseaux à 50% (n=3) pour le pôle Viscéral. Concernant l'influence d'une demande du patient d'être traité par voie injectable, le taux est inférieur à 24% quel que soit le pôle. Dans le cas où le patient présenterait des vomissements ou un syndrome occlusif, le taux de réponse des professionnels en fonction des pôles varie de 65% (n=26) pour le pôle EHPAD USLD à 100% (n=3) pour le pôle Viscéral. De la même manière, en cas de trouble de la déglutition, le taux de réponse des professionnels de santé du pôle EHPAD USLD est de 73% (n=29) et du pôle 3R de 65% (n=17). Ce taux est, pour les autres pôles, supérieur à 83%.

Trente-et-un professionnels ont cité une ou des situations cliniques autres que celles proposées par l'enquête. Les situations cliniques suivantes ont été rapportées : Patient à jeun (n=1), troubles de la vigilance (n=9), détresse respiratoire ou intubation (n=1), effet placebo (n=1), patient endormi (n=1), hyperthermie mal tolérée (n=1), voie orale impossible (n=1), situation postopératoire (n=4), rapidité d'action (n=8) et situation de soins palliatifs (n=1).

Temps d'administration du paracétamol

A la question portant sur le temps nécessaire à l'administration de 1 g de paracétamol (Figure 14), pour 31% (n=68) des participants à l'enquête 10 minutes sont nécessaires sachant qu'il faut prendre en compte la pose de la voie d'abord. Concernant la prise de paracétamol PO, pour 23% (n=51) 5 minutes sont nécessaires à son administration et pour 72% (n=156) 2 minutes suffisent.

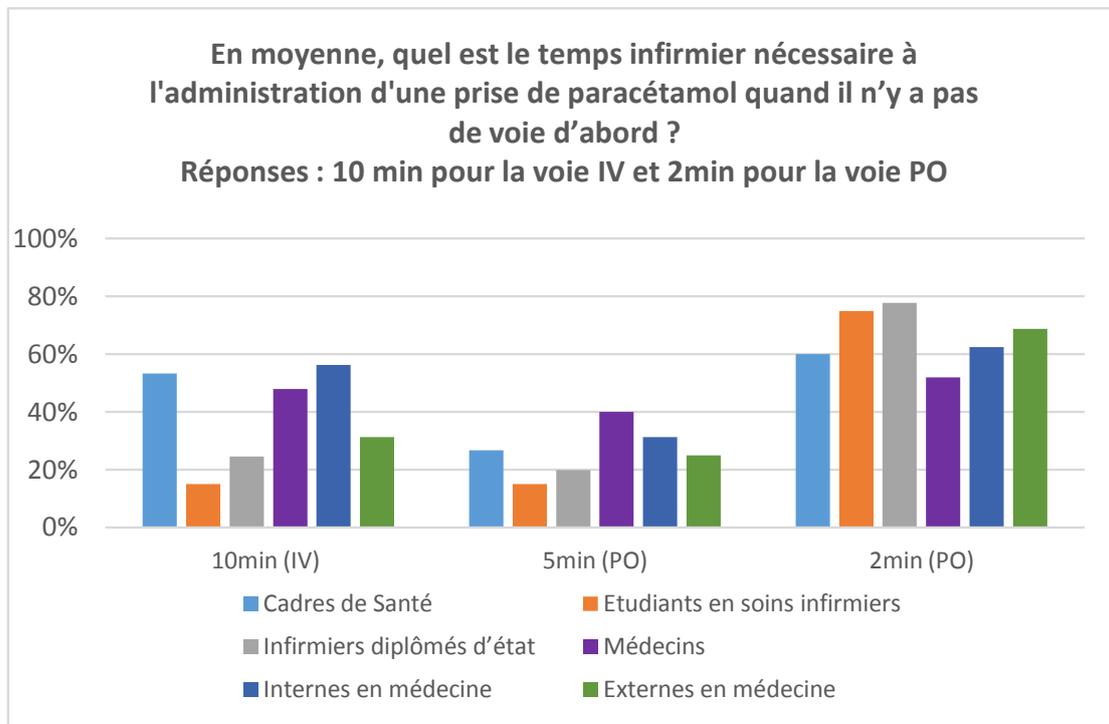


Figure 14 : Réponses des participants sur le temps qu'ils estiment nécessaire à l'administration de paracétamol injectable et *per os*

Les ESI et les IDE sont les professions ayant le taux de réponse le plus faible concernant le 1^{er} choix, respectivement 15% (n=3) et 25% (n=31). Concernant le temps nécessaire à l'administration de paracétamol PO, le taux de réponse varie de 52% à 78% pour considérer que 2 minutes suffisent.

Coût journalier d'un traitement par paracétamol

Le coût journalier du paracétamol PO et injectable a été correctement identifié par 56% (n=122) des personnes interrogées (0€ pour la voie orale et 8€ pour la voie injectable). Pour 6% (n=13) le coût journalier est identique (2€ pour les 2 voies) et pour 27% (n=59) l'écart est de 2€ (2€ pour la voie orale et 4€ pour la voie injectable) (Figure 15).

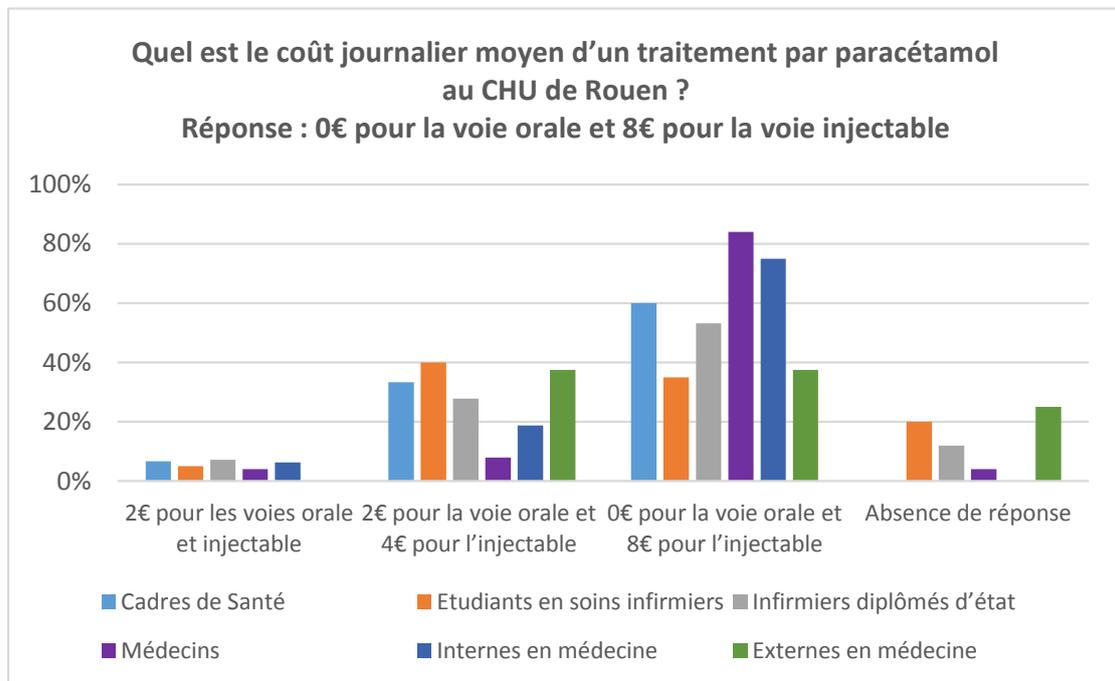


Figure 15 : Réponses des participants concernant le coût journalier (1 g 3 fois par jour) du paracétamol *per os* et injectable au CHU de Rouen

Le coût journalier a été correctement identifié à plus de 60% par les CS, les médecins et les internes en médecine. 53% (n=67) des IDE ont répondu correctement. Les ESI et les externes en médecine ont identifié la bonne réponse à 35% (n=67) et 38% (n=6) respectivement.

Dépenses annuelles de l'établissement en paracétamol

Concernant les dépenses annuelles en paracétamol sur l'établissement, pour 4% (n=9) les dépenses représentent 50 000€, pour 22% (n=48) les dépenses représentent 100 000€ et pour 21% (n=46) elles représentent 500 000€. 33% (n=71) des professionnels de santé ont répondu correctement en évaluant les dépenses à 250 000€ (Figure 16).

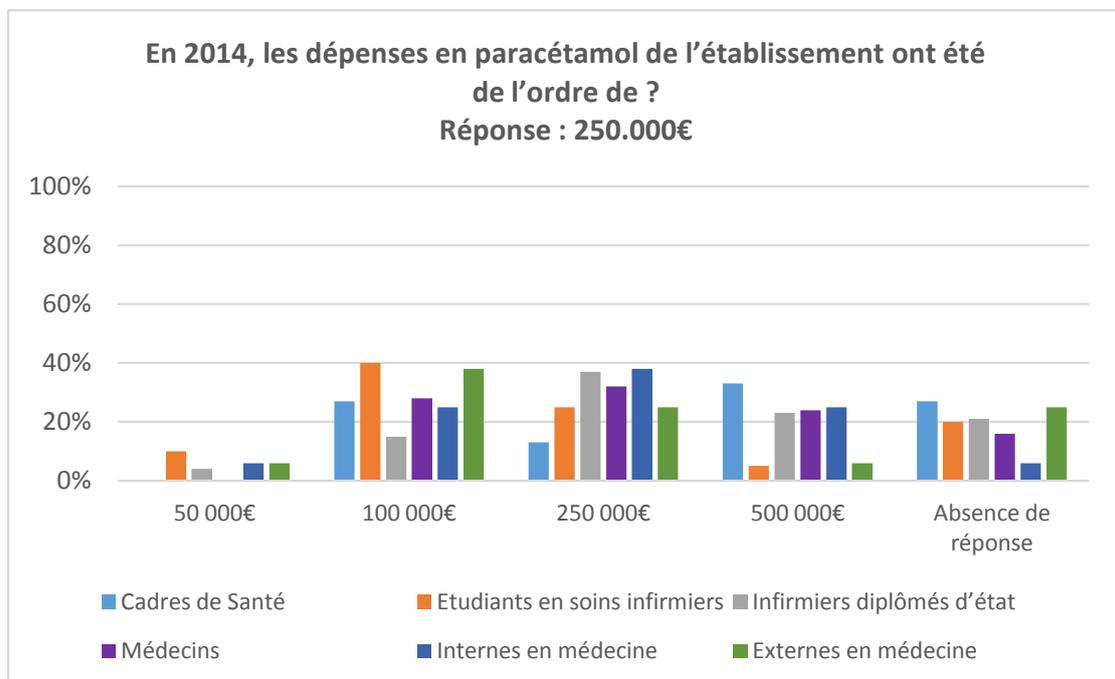


Figure 16 : Réponses des participants à propos des dépenses annuelles de l'établissement en paracétamol

Part d'utilisation des formes orale et injectable

Les professionnels de santé ont répondu en moyenne que la part d'utilisation de la forme orale sur la totalité du paracétamol administrée sur l'établissement est de 65% ($\pm 20\%$) avec un minimum de 15% et un maximum de 99%. Les avis sur cette question sont très variables en fonction des services. Pour les unités du service appartenant à

l'EHPAD de Saint Julien (RDC et 1^{er} étage), la part d'utilisation de la forme orale est en moyenne de 63% ($\pm 4\%$), pour les unités du service des maladies infectieuses et tropicales (Unités 90 et 91) elle est de 64% ($\pm 13\%$) et pour l'unité régionale de soins palliatifs de 35% ($\pm 14\%$).

5 Discussion

5.1 Résultats

Cette étude fait partie du projet d'établissement sur l'évaluation de la pertinence de la prise en charge médicamenteuse. Ce travail s'inscrit donc dans une démarche d'amélioration de la qualité à travers l'évaluation des pratiques professionnelles.

La première remarque à faire est que même après avoir largement diffusé les recommandations de bon usage aux professionnels de santé, les consommations en paracétamol de l'établissement ont augmenté. Cependant, après une analyse des consommations par mode d'administration, il a été mis en évidence une diminution des consommations en DDJ de paracétamol injectable (-7,7%) associée à une augmentation des consommations de paracétamol PO (+3,4%).

Ces résultats permettent indirectement d'observer que le message visant à favoriser l'utilisation de la voie orale est passé auprès des professionnels de santé.

En effet, l'explication la plus logique à une augmentation des consommations d'un médicament aussi largement utilisé que le paracétamol est une augmentation de l'activité du CHU et du nombre de patients hospitalisés. Dans ce cas, il serait normal d'observer à la fois une augmentation des consommations de paracétamol PO mais aussi de paracétamol IV contrairement aux résultats obtenus.

Même si le taux de DDJ de paracétamol PO délivrées par la pharmacie pour l'ensemble de l'établissement est significativement différent entre les 2 périodes ($p=0,005$) avec une augmentation de 85,1% à 86,5%, les résultats observés varient fortement en fonction du pôle clinique. Sur la majorité des pôles cliniques il a été possible de mettre en évidence une différence significative du taux de paracétamol PO

délivré et donc par déduction d'une modification des habitudes de prescription sur la période étudiée avec une prise en charge antalgique des patients plus fréquente par voie orale.

Les résultats obtenus sur le pôle FME ne sont pas statistiquement significatifs ($p=0,09$) mais une certaine tendance se dégage et montre une augmentation du taux de DDJ PO délivrées.

Les résultats mitigés sur certains pôles dépendent vraisemblablement de la nature des services qui les composent et du type de patient hospitalisé. L'absence de résultats au sein du pôle RAS peut être expliquée par le type de patient pris en charge, avec des patients intubés ou ventilés pour lesquels l'utilisation de la voie orale est impossible. De même, pour le pôle Tête et cou qui est principalement composé de services de chirurgie, il s'agit vraisemblablement d'un retard de relais par voie orale au retour du bloc opératoire pouvant s'expliquer par un défaut de transmission entre chirurgiens et anesthésistes (66).

D'une manière générale, les professionnels de santé ont une représentation erronée de l'usage du paracétamol injectable notamment quant à son efficacité. Les résultats de notre enquête ont mis en avant trois situations non justifiées favorisant la prescription et l'administration de paracétamol injectable : une perception de meilleure efficacité (20%), une facilité d'utilisation par la présence d'une voie d'abord déjà posée (39%) et une meilleure observance des patients (33%). Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans d'autres travaux (66).

L'impact du programme d'informatisation des prescriptions sur l'amélioration de l'usage du paracétamol a été difficile à évaluer. Ce projet ne dépend pas de la commission chargée d'évaluer la pertinence de la prise en charge médicamenteuse sur l'établissement. Néanmoins, notre étude dépendait du déploiement des LAP notamment

par la mise en place d'un message d'alerte lors de la prescription sur HEO/Crossway® de paracétamol injectable. L'un des buts recherchés au déploiement des LAP et de leur certification est l'amélioration de la pertinence des prescriptions notamment par l'intégration de recommandations et d'avis médico-économiques (67). De plus, ce type de message visant à rappeler des recommandations au moment de la prescription a déjà prouvé son efficacité (63).

Cependant, les résultats que nous avons obtenus bien qu'intéressants sur les 15 services (passage de 84,1% à 86,3% du taux de DDJ PO délivrées) n'étaient pas statistiquement significatifs ($p=0,07$). La principale raison à ces résultats discordants des autres études est sans doute la période d'évaluation courte qui est de seulement seize semaines. Par contre, la méthodologie employée est intéressante car elle permet d'éliminer, s'il existe, un effet saisonnier de la consommation de paracétamol. En effet, le LAP est déployé par étape au sein de l'établissement avec un voire deux services bénéficiant de l'informatisation des prescriptions par semaine. De ce fait, les consommations que nous avons relevées s'étendent de février à septembre 2016.

Afin d'avoir des résultats pertinents qui nous permettent de conclure sur l'impact de l'informatisation et du message d'alerte, il est nécessaire d'attendre quelques mois afin d'avoir plus de données à analyser.

L'évaluation des coûts a permis d'estimer le gain potentiel généré par notre action sur le bon usage du paracétamol à environ 20 000€. Cette évaluation, bien qu'intéressante pour montrer l'impact économique de l'action, ne permet pas de prendre en compte tous les gains issus d'une amélioration de l'usage du paracétamol, notamment en termes de qualité des soins.

Il est nécessaire de rappeler que l'administration de paracétamol par voie injectable contrairement à la voie orale, comporte des risques liés aux soins pour le patient. Il

s'agit principalement de risques potentiels liés à la perfusion comme l'infection ou l'embolie gazeuse (66). En plus du surcoût pour l'établissement, la voie parentérale présente d'autres inconvénients, limitation de la mobilité et inconfort du patient mais aussi une charge de travail augmentée pour les soignants (mise en place de la perfusion, surveillance, repiquage quand nécessaire, aide à la toilette, etc.). Tous ces inconvénients liés à l'utilisation de la voie parentérale représentent un coût qu'il est difficile d'évaluer. Néanmoins, il ne faut pas oublier que l'intérêt économique n'est pas le principal objectif visé par la diffusion de recommandations mais l'amélioration de la qualité des soins et de la pertinence de la prise en charge du patient.

Comme nous avons pu le constater, si la diminution des dépenses est l'objectif recherché, l'impact économique des changements de marché est bien plus important que celui obtenu par l'application de recommandations.

L'enquête menée sur l'utilisation du paracétamol par les professionnels de santé a été considérée comme pertinente par les prescripteurs et les soignants rencontrés. Premièrement, en ciblant les unités les plus consommatrices de chaque pôle, les professionnels se sont posés des questions quant à leurs habitudes et à celles d'autres unités comparables. Le second point positif a été la participation à l'enquête des prescripteurs et des soignants, chacun jouant un rôle dans l'administration du médicament. Troisièmement, la pertinence des questions posées qui concernent directement l'exercice professionnel et permettent une remise à plat des connaissances a motivé d'autres unités à vouloir participer à l'enquête.

Les premiers résultats soulignent l'importance d'améliorer la communication par la mise en place d'un annuaire interne exhaustif. La fiche de bon usage était connue par la plupart des médecins et des cadres de santé interrogés mais ils étaient aussi les principaux destinataires de la diffusion de la fiche de bon usage et du courriel proposant

la réalisation de l'enquête. De plus, malgré le fait que 46% des professionnels connaissaient la fiche de bon usage du paracétamol, seuls 27 professionnels de santé interrogés ont pu expliquer l'objectif de ces recommandations : favoriser la voie orale ou effectuer un relais IV-PO dès que possible.

Un autre résultat étonnant de cette enquête était que seulement 62% des participants savaient que le paracétamol était un antalgique de palier I et que 26% pensaient que le palier antalgique dépendait de la voie d'administration utilisée. Ce résultat montrait déjà les croyances de certains professionnels quant à la supériorité de la voie injectable.

Cette supériorité supposée de la voie injectable s'est retrouvée dans les réponses données aux questions concernant la pharmacocinétique du paracétamol notamment sur le délai d'action et le pic d'efficacité pour lesquels respectivement 67% et 71% des professionnels ont répondu qu'ils étaient plus rapides lors d'une administration intraveineuse. Même si l'administration par voie injectable permet de passer outre la phase d'absorption, celle-ci est suffisamment rapide par voie orale pour s'abstenir d'utiliser la forme injectable tant qu'elle n'est pas nécessaire. De plus, la biodisponibilité du paracétamol PO est excellente permettant l'obtention d'une même puissance antalgique quelle que soit la voie utilisée. Enfin, le paracétamol est un médicament à administration répétée, les concentrations à l'équilibre sont donc obtenues dès la seconde administration. La voie injectable n'a dès lors un intérêt que pour les situations cliniques pour lesquelles la voie orale est impossible.

Concernant les inconvénients à dose thérapeutique du paracétamol par voie orale et injectable, après discussion avec les participants, il est apparu qu'une erreur de lecture était à l'origine du fort taux de réponses positives concernant l'item sur l'hépatotoxicité. Il n'empêche que les RCP des spécialités de paracétamol précisent que sous certaines conditions une hépatotoxicité à dose thérapeutique est possible comme en témoignent

quelques cas rapportés dans la littérature (27,28).

Concernant l'item sur la néphrotoxicité, environ 20% des participants ont répondu qu'il s'agissait d'un inconvénient possible du paracétamol. Même si des EI rénaux peuvent apparaître suite à la prise de paracétamol, ces effets ne résultent pas d'une toxicité du paracétamol sur les reins mais sont le plus souvent consécutifs à un surdosage ayant provoqué une toxicité hépatique, elle-même à l'origine de troubles rénaux. Dans l'ensemble, cette enquête bien qu'ayant une dimension évaluative, a eu un important rôle éducatif qui a été à l'origine de discussions et de remises en question dans chaque unité où elle a été réalisée permettant de repositionner le paracétamol injectable à sa place au sein de l'arsenal thérapeutique. La réalisation de l'enquête ayant eu lieu au début de l'été 2016, il est trop tôt pour évaluer son impact sur l'usage du paracétamol.

Dans l'étude réalisée par Oxman *et al*, différentes méthodes de diffusion de recommandations et leurs impacts ont été évalués (62). Contrairement à la diffusion par courrier de recommandations, des interventions plus complexes avec programmation de visites ou intervention de personnalités montraient des résultats allant de médiocre à excellent.

Il est aussi intéressant de noter que les IDE par leur mobilité entre unité d'un même service et la mise en place de pool de remplacement peuvent favoriser de manière passive, la diffusion des recommandations.

Il n'a pas encore été possible de comparer les consommations de paracétamol des services ayant seulement bénéficié de la diffusion des recommandations et ceux dans lesquels le questionnaire a été mis à disposition auprès des professionnels de santé par manque de recul et de données disponibles, l'enquête s'étant déroulée de mai à juillet 2016.

5.2 Limites de l'étude

La méthodologie retenue pour notre étude est différente de celle généralement utilisée pour les études s'intéressant à la bonne utilisation du paracétamol qui évaluent directement la pertinence des prescriptions de paracétamol. Notre étude permet par l'observation d'une modification des consommations totales de paracétamol et par une augmentation du taux de DDJ PO délivrées de montrer une amélioration de l'usage du paracétamol sur l'établissement.

La méthodologie employée est relativement simple à mettre en place même si elle a impliqué de nombreux partenaires (COMEDIMS, CLUD, secteur « informatisation » de la PUI). Après validation par les commissions concernées, les recommandations ont été diffusées par plusieurs moyens à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement et des cadres de santé. Toutefois, le corps infirmiers ne possédant pas d'adresse mail individuelle au CHU de Rouen, la diffusion dépendait de la transmission des informations par le cadre de santé. Etant donné le nombre important de soignants, ne pas pouvoir leur diffuser directement des informations telles que des recommandations de bon usage, revient en cas de défaut de transmission des informations, à oublier une partie des professionnels de santé. De plus, il a été démontré que les infirmiers ont un rôle important à jouer pour réduire le nombre de prescriptions de paracétamol injectable non pertinente (68).

Une autre situation limitant les conclusions de notre étude est l'utilisation de notre indicateur. Les consommations en paracétamol des services ne sont pas un reflet de la pertinence des prescriptions mais plutôt d'une habitude de prescription. Un point permettant cependant de penser que notre étude a permis indirectement l'amélioration de la pertinence des prescriptions est le nombre d'études réalisées sur ce sujet et ayant

toutes conclu qu'il était possible d'améliorer la pertinence des prescriptions de paracétamol injectable. Dans une étude menée au CHU de Nantes, près de 60% des patients ayant reçu du paracétamol IV avaient d'autres médicaments prescrits par voie orale traduisant directement le défaut de pertinence de la prescription de paracétamol (3). De même, dans l'étude réalisée à l'hôpital Tenon, ce taux était de 62% (66).

Afin de s'assurer de l'amélioration de la pertinence des prescriptions au CHU de Rouen, il serait nécessaire de réaliser une revue de pertinence et de comparer les résultats à ceux obtenus au CHU de Nantes et à l'hôpital Tenon.

Néanmoins, le suivi et l'analyse des consommations pourraient permettre, une fois des actions visant à améliorer la pertinence des prescriptions de paracétamol mises en œuvre, de s'assurer du respect des recommandations et de pouvoir intervenir si une modification du taux de paracétamol PO délivré venait à être observée.

L'autre possibilité permettant de s'assurer de la pertinence des prescriptions est le déploiement de l'informatisation des prescriptions associé à une analyse pharmaceutique.

Concernant la réalisation de l'enquête, plusieurs biais méthodologiques sont à évoquer. Le premier est que seuls les médecins, les cadres de santé et les internes ont reçu directement la fiche de bon usage du paracétamol sur laquelle de nombreuses informations permettaient de répondre correctement au questionnaire. Le second biais vient du mail proposant la réalisation d'une enquête sur l'utilisation du paracétamol. Ce mail a été envoyé aux chefs de service et cadres de santé et mentionnait la fiche de bon usage et sa référence dans notre base GEDI.

Pour réaliser l'enquête, nous avons pris le parti de ne la proposer qu'au service les plus consommateurs de chaque pôle clinique. Bien que les professionnels participaient sur la base du volontariat, la répartition des professions au niveau de l'enquête est

relativement similaire à celle observée sur l'établissement (69).

Ce choix permettait d'avoir une vision globale de l'application des recommandations et des connaissances des professionnels de santé de l'ensemble de l'établissement car les pratiques et les connaissances varient en fonction du type de patient pris en charge. Un autre choix aurait pu être de proposer l'enquête aux unités les plus consommatrices mais indépendamment du pôle clinique. L'objectif visé aurait alors été d'être le plus efficient.

Dans l'étude, les unités des pôles EHPAD USLD et 3R ont fortement participé à l'enquête alors que la marge de progression était très faible. Le taux de paracétamol PO délivré dans les unités de ce pôle était supérieur à 98% avant même le début de notre action. A contrario, les chefs de service et cadres de santé de certaines unités, par exemple les 3 unités du service d'accueil et urgences, qui n'ont pas souhaité participer auraient pu être recontactés, ces unités consommant à elles seules autant de paracétamol injectable que les deux pôles précédemment cités.

A la vue des résultats obtenus même sur des pôles où la marge de progression apparaissait comme faible, il paraît important de proposer à l'ensemble des professionnels de santé de participer.

La communication des résultats obtenus associée à une nouvelle demande de participation à l'enquête par le CLUD et la COMEDIMS devrait permettre la sensibilisation d'un plus grand nombre de professionnels de santé.

5.3 Perspectives des démarches d'amélioration de la qualité des soins

L'amélioration de la qualité des soins est une démarche qui est maintenant totalement intégrée à l'exercice hospitalier et la diffusion de recommandations comme moyen permettant d'améliorer la pertinence de soins est devenu incontournable dans la pratique actuelle.

A partir de ce constat, l'utilisation des LAP comme moyen de diffusion des recommandations apparaît comme un outil de transmission de l'information notamment sur le CHU de Rouen où en plus du logiciel HEO/Crossway[®] déployé dans les services de médecine adulte, d'autres LAP sont en cours de déploiement notamment ICCA[®] (Editeur Philips[®]) en réanimation. L'utilisation des LAP permettra de diffuser plus largement les recommandations mais aussi de façon plus pertinente en les adaptant à l'usage de chaque service à l'aide de favoris de prescriptions.

Plus généralement, ce type d'action pourra être étendu à d'autres molécules et d'autres problématiques.

Le groupe « pertinence » du CHU a récemment diffusé un travail sur le bon usage des perfusions. Ce travail s'appuie notamment sur les conclusions de l'étude PERMI réalisée dans 56 services de médecine interne après établissement d'un consensus sur les indications appropriées de la perfusion. Les résultats de cette étude ont montré qu'entre 15 et 20% des perfusions étaient inappropriées soit à cause de l'indication soit à cause de la durée (70).

Les travaux de Rwabihama *et al* menés au sein d'un service de médecine interne de l'hôpital Lariboisière ont montré qu'avec le paracétamol, les antibiotiques constituaient les médicaments le plus souvent en cause dans le mésusage de la voie IV (71).

Une autre action pourrait concerner les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui sont,

comme le paracétamol, des médicaments ayant un intérêt thérapeutique majeur avec une très grande sécurité d'emploi. De ce fait, ils sont largement prescrits. Néanmoins, plusieurs études ont montrés que la prescription des médicaments de cette classe faisait rarement l'objet d'une réévaluation entraînant alors une surconsommation inutile et non-pertinente vis-à-vis des recommandations de la HAS (72,73). De plus, des études récentes ont montré que la prescription au long cours des IPP modifiait la balance bénéfice-risque de manière défavorable (74,75).

D'autres méthodes permettant d'améliorer la pertinence des soins pourraient aussi être utilisées.

En analysant de manière plus approfondie les consommations, il serait possible de cibler les services ayant été peu réceptifs à certaines recommandations et où une action visant à améliorer la pertinence des soins serait essentiel à mener.

Une autre méthode pourrait consister à s'appuyer sur les pharmaciens du CHU qui réalisent pour certains services une analyse des prescriptions. Les pharmaciens pourraient, de manière plus immédiate, s'assurer du respect des recommandations en intervenant auprès des prescripteurs pour signifier un écart avec les recommandations de l'établissement, des sociétés savantes ou nationales.

6 Conclusion

Dans le cadre du projet d'établissement sur la pertinence de la prise en charge médicamenteuse, il a été décidé de mettre en place une action visant à améliorer l'usage du paracétamol.

Suite aux résultats de nombreuses études montrant que la pertinence des prescriptions de paracétamol pouvait être améliorée, une EPP a été conduite au CHU de Rouen faisant appel à plusieurs outils ayant déjà fait la preuve de leur efficacité à modifier les pratiques professionnelles.

Une fiche de bon usage du paracétamol a été réalisée et diffusée aux professionnels de santé, un message d'alerte sur le LAP HEO/Crossway® a été paramétré pour apparaître lors de la prescription de paracétamol injectable et une enquête a été menée sur l'utilisation du paracétamol auprès des professionnels de santé. Les résultats que nous avons obtenus un an après le début de notre action vont dans ce sens.

Malgré les limites de notre méthodologie, sa simplicité de mise en œuvre et le peu de moyens nécessaires ont permis de toucher de nombreux professionnels de santé répartis sur l'ensemble de l'établissement.

De plus, la pertinence du message diffusé par les recommandations faisant appel au bon sens du professionnel de santé a sans doute été le principal facteur de réussite de notre action.

Cette étude, en plus d'améliorer localement la pertinence des soins apportés au patient, contribue *via* l'EPP à permettre la certification de l'établissement. Le suivi de cette action et son extension à d'autres problématiques permettra d'améliorer de manière durable la qualité des soins apportée au CHU de Rouen.

Références bibliographiques

1. Jibril F, Sharaby S, Mohamed A, Wilby KJ. Intravenous versus Oral Acetaminophen for Pain: Systematic Review of Current Evidence to Support Clinical Decision-Making. *Can J Hosp Pharm.* juin 2015;68(3):238-47.
2. Ghiculescu RA, Kubler PA, Gleeson P. Drug utilization evaluation of i.v. paracetamol at a large teaching hospital. *Intern Med J.* sept 2007;37(9):620-3.
3. Paillé-Ricolleau C, Lejus C, Potel G, Lombrail P, Moret L. Pertinence des prescriptions de paracétamol IV au CHU de Nantes : un indicateur de suivi pour l'amélioration des pratiques. *Presse Médicale.* avr 2010;39(4):511-2.
4. Cahn A, Hepp P. Sur l'action de l'antifébrine (acétanilide) et de quelques corps analogues. *Prog Méd J Médecine Chir Pharm.* 1887;5:43-6.
5. Lebrun-Vignes B. Enquêtes de pharmacovigilance des années 2000 et allergies cutanées médicamenteuses. *Rev Fr Allergol.* avr 2012;52(3):223-6.
6. Clissold SP. Paracetamol and Phenacetin. *Drugs.* 17 oct 2012;32(4):46-59.
7. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biol.* 23 juin 1971;231(25):232-5.
8. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 8 janv 2014;14(4):153-8.
9. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain explains the Anti-pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol). *Nature.* 15 déc 1972;240(5381):410-1.
10. Hanel AM, Lands WE. Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochem Pharmacol.* 15 oct 1982;31(20):3307-11.
11. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. 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.* janv 2006;79(1):9-19.
12. Lucas R. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J [Internet].* 24 janv 2005 [cité 12 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.04-2437fje>
13. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 oct 2002;99(21):13926-31.

14. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther.* 10 janv 2005;315(1):1-7.
15. Tjølsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol.* 7 févr 1991;193(2):193-201.
16. Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia: *Pain.* sept 2008;139(1):190-200.
17. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalier A. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology.* oct 2003;99(4):976-81.
18. Pickering G, Estève V, Lorient M-A, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen Reinforces Descending Inhibitory Pain Pathways. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2008;84(1):47-51.
19. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev.* 1 sept 2006;12(3-4):250-75.
20. Hohmann AG, Suplita RL. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J.* déc 2006;8(4):E693-708.
21. Hogestatt ED, Jonsson BAG, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander JP, et al. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. *J Biol Chem.* 9 sept 2005;280(36):31405-12.
22. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol.* 15 févr 2006;531(1-3):280-1.
23. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci.* 30 janv 2004;74(11):1317-24.
24. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol.* oct 2004;56(5):605-10.
25. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* févr 2009;12(1):269-80.
26. Baud F, Hantson P, Thabet H. *Intoxications aiguës.* Springer Science & Business Media; 2013. 365 p.

27. Ging P, Mikulich O, O'Reilly KMA. Unexpected paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity at standard dosage in two older patients: time to rethink 1 g four times daily? *Age Ageing*. juill 2016;45(4):566-7.
28. Seifert SA, Kovnat D, Anderson VE, Green JL, Dart RC, Heard KJ. Acute hepatotoxicity associated with therapeutic doses of intravenous acetaminophen. *Clin Toxicol*. 14 janv 2016;1-4.
29. Stollings JL, Wheeler AP, Rice TW. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *J Crit Care*. 21 juin 2016;35:191-4.
30. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol JASN*. juill 1995;6(1):48-53.
31. Schmidt LE, Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2004;20(2):173-9.
32. Boyle M, Nicholson L, O'Brien M, Flynn GM, Collins DW, Walsh WR, et al. Paracetamol induced skin blood flow and blood pressure changes in febrile intensive care patients: An observational study. *Aust Crit Care*. nov 2010;23(4):208-14.
33. Krajčová A, Matoušek V, Duška F. Mechanism of paracetamol-induced hypotension in critically ill patients: a prospective observational cross-over study. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses*. août 2013;26(3):136-41.
34. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 26 févr 2007;167(4):394-9.
35. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-Narcotic Analgesic Dose and Risk of Incident Hypertension in US Women. *Hypertension*. 9 janv 2005;46(3):500-7.
36. Montgomery B. Does paracetamol cause hypertension? *BMJ*. 24 mai 2008;336(7654):1190-1.
37. Ubeda A, Llopico J, Sanchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mai 2009;18(5):417-9.
38. Magnus MC, Karlstad Ø, Håberg SE, Nafstad P, Davey Smith G, Nystad W. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 9 févr 2016;dyv366.
39. Eneli I, Sadri K, Camargo Jr C, Graham Barr R. Acetaminophen and the Risk of Asthma: The Epidemiologic and Pathophysiologic Evidence. *Chest*. févr 2005;127(2):604-12.

40. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Britton JR, Cassano PA. The Association of Acetaminophen, Aspirin, and Ibuprofen with Respiratory Disease and Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2005;171(9):966-71.
41. Gould GG, Seillier A, Weiss G, Giuffrida A, Burke TF, Hensler JG, et al. Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid levels in inbred mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* août 2012;38(2):260-9.
42. Blecharz-Klin K, Piechal A, Pyrzanowska J, Joniec-Maciejak I, Kiliszek P, Widy-Tyszkiewicz E. Paracetamol—The outcome on neurotransmission and spatial learning in rats. *Behav Brain Res.* sept 2013;253:157-64.
43. Ruha AM, Seldem B. Hemolytic anemia after acetaminophen overdose in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Med.* 15 févr 2001;110(3):240-1.
44. Walter RB, Milano F, Brasky TM, White E. Long-Term Use of Acetaminophen, Aspirin, and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hematologic Malignancies: Results From the Prospective Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *J Clin Oncol.* 6 oct 2011;29(17):2424-31.
45. Walter RB, Brasky TM, White E. Cancer Risk Associated with Long-term Use of Acetaminophen in the Prospective VITamins and Lifestyle (VITAL) Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12 janv 2011;20(12):2637-41.
46. Baandrup L, Friis S, Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen JH, Kjaer SK. Prescription Use of Paracetamol and Risk for Ovarian Cancer in Denmark. *J Natl Cancer Inst.* 6 janv 2014;106(6):dju111.
47. Jacobs EJ, Newton CC, Stevens VL, Gapstur SM. A Large Cohort Study of Long-term Acetaminophen Use and Prostate Cancer Incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 juill 2011;20(7):1322-8.
48. Le Van Diem, Grilliat JP. Anaphylactic shock induced by paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 1990;38(4):389-90.
49. Guccione JL, Zemtsov A, Cobos E, Neldner KH. Acquired purpura fulminans induced by alcohol and acetaminophen. Successful treatment with heparin and vitamin K. *Arch Dermatol.* oct 1993;129(10):1267-9.
50. Boccaletti V, Cortelazzi C, Fantini C, Tognetti E, Fabrizi G, Pagliarello C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following paracetamol ingestion in a child. *Pediatr Allergy Immunol.* juin 2015;26(4):391-2.
51. Biswal S, Sahoo SS. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Int J Dermatol.* août 2014;53(8):1042-4.

52. Walter E. Actualités en néonatalogie : de la littérature à la pratique quotidienne [Internet]. *Pédiadol*. 2014 [cité 21 sept 2016]. Disponible sur: http://pediadol.org/IMG/pdf/U2014_EW.pdf
53. Code de la santé publique - Article R4127-11. Code de la santé publique.
54. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 2004-810 août 13, 2004.
55. Décret n° 2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. 2005-346 avr 14, 2005.
56. Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée.
57. Haute Autorité de Santé. L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé [Internet]. 2005 [cité 12 sept 2016]. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_epp_juin_2005.pdf
58. Haute Autorité de Santé. EPP : mode d'emploi [Internet]. 2007 [cité 7 sept 2016]. Disponible sur: www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/textes/EPP_modeemploi.pdf
59. Haute Autorité de Santé. L'audit clinique [Internet]. 2014 [cité 12 sept 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/audit_clinique_fiche_technique_2013_01_31.pdf
60. Haute Autorité de Santé. Audit clinique : Evaluation des pratiques par comparaison à un référentiel [Internet]. 2004 [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_2004_4pages_2009-10-30_14-28-22_448.pdf
61. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *The Lancet*. nov 1993;342(8883):1317-22.
62. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 15 nov 1995;153(10):1423-31.
63. Chin HL, Wallace P. Embedding guidelines into direct physician order entry: simple methods, powerful results. *Proc AMIA Annu Symp AMIA Symp*. 1999;221-5.
64. Eslami S, Abu-Hanna A, de Keizer NF. Evaluation of Outpatient Computerized Physician Medication Order Entry Systems: A Systematic Review. *J Am Med Inform Assoc*. 1 juill 2007;14(4):400-6.
65. Le Duff M. Paracétamol : privilégier la voie orale [Internet]. Conférence régionale des pharmaciens des établissements de santé de Bretagne 2006. 2006 [cité 9 mars 2015]. Disponible sur: cr-ph-eds-bzh.info/IMG/doc/Paracetamol_1.doc

66. Duez C. Bon usage du paracétamol injectable à l'Hôpital Tenon [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Descartes. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques; 2006.
67. Code de la sécurité sociale - Article L161-38. Code de la sécurité sociale.
68. Ballandras C, Rocquain J, Pons I, Delom C, Noceto P, Dumazer-Carles C. Efficience des prescriptions de paracétamol injectable : L'infirmier a son rôle à jouer ! Hopipharm, Reims 2015 [Internet]. 2015 [cité 18 sept 2016]. Disponible sur: www.synprefh.org/data/Archives/hopi2015-poster-176.pdf
69. CHU Hôpitaux de Rouen. Chiffres clés - Activité 2014 [Internet]. 2014 [cité 18 sept 2016]. Disponible sur: www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/29FE964F-2931-4233-9832-9978E6874162/5831/chiffrescles2014BD.pdf
70. Champion K, Mouly S, Lloret-Linares C, Lopes A, Vicaut E, Bergmann J-F. Optimizing the Use of Intravenous Therapy in Internal Medicine. *Am J Med.* oct 2013;126(10):925.e1-925.e9.
71. Rwabihama J-P, Aubourg R, Oliary J, Mouly S, Champion K, Leverage R, et al. Usage et mésusage de la voie intraveineuse pour l'administration de médicaments en médecine interne. *Presse Médicale.* 2006;35(10):1453-60.
72. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* févr 2007;28(2):86-93.
73. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament - Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. 2009 [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
74. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne.* août 2012;33(8):439-45.
75. Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, et al. Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. *Presse Médicale.* févr 2013;42(2):e53-62.

Annexes

Annexe 1 : Tableau des spécialités contenant du paracétamol

Spécialités
ACTIFED ETATS GRIPPAUX, poudre pour solution buvable en sachet-dose
ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé
ACTIFED RHUME, comprimé
ACTRON, comprimé effervescent
ALGISEDAL, comprimé
ALGODOL 500 mg, comprimé
ALGODOL CAFEINE, comprimé
ALGOTROPYL, suppositoire
CEFALINE HAUTH 500 mg/50 mg, comprimé pelliculé sécable
CEFALINE HAUTH, poudre orale en sachet (au paracétamol)
CLARADOL 500 mg CAFEINE, comprimé
CLARADOL 500 mg, comprimé effervescent sécable
CLARADOL 500 mg, comprimé sécable
CLARADOL CAFEINE 500 mg/50 mg, comprimé effervescent
CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé
CLARIX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL CHLORPHENAMINE VITAMINE C, poudre pour solution buvable en sachet
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable
COMPRALGYL 400 mg/20 mg, comprimé sécable
COQUELUSEDAL PARACETAMOL 100 mg, suppositoire
COQUELUSEDAL PARACETAMOL 250 mg, suppositoire
COQUELUSEDAL PARACETAMOL 500 mg, suppositoire
DAFALGAN 1 g, comprimé effervescent
DAFALGAN 1 g, comprimé pelliculé
DAFALGAN 150 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
DAFALGAN 150 mg, suppositoire
DAFALGAN 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
DAFALGAN 300 mg, suppositoire
DAFALGAN 500 mg, comprimé
DAFALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable
DAFALGAN 500 mg, gélule
DAFALGAN 80 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
DAFALGAN 80 mg, suppositoire
DAFALGAN ADULTES 600 mg, suppositoire
DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable
DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé
DAFALGAN PEDIATRIQUE 3 POUR CENT, solution buvable

DAFALGANHOP 1 g, comprimé effervescent
DOLI ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg, poudre pour solution buvable en sachet
DOLIPRANE 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
DOLIPRANE 100 mg, suppositoire sécable
DOLIPRANE 1000 mg, comprimé
DOLIPRANE 1000 mg, comprimé effervescent sécable
DOLIPRANE 1000 mg, gélule
DOLIPRANE 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
DOLIPRANE 150 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
DOLIPRANE 150 mg, suppositoire
DOLIPRANE 2,4 POUR CENT SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol
DOLIPRANE 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
DOLIPRANE 200 mg, suppositoire
DOLIPRANE 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
DOLIPRANE 300 mg, suppositoire
DOLIPRANE 500 mg, comprimé
DOLIPRANE 500 mg, comprimé effervescent
DOLIPRANE 500 mg, gélule
DOLIPRANE 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
DOLIPRANE ADULTES 1000 mg, suppositoire
DOLIPRANE CODEINE 400 mg/20 mg, comprimé sécable
DOLIPRANECAPS 1000 mg, gélule
DOLIPRANELIQUIZ 200 mg SANS SUCRE, suspension buvable en sachet édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol
DOLIPRANELIQUIZ 300 mg SANS SUCRE, suspension buvable en sachet édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol
DOLIPRANEORODOZ 500 mg, comprimé orodispersible
DOLIPRANETABS 1000 mg, comprimé pelliculé
DOLIPRANETABS 500 mg, comprimé pelliculé
DOLIPRANEVITAMINEC 500 mg/150 mg, comprimé effervescent
DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE 500 mg/30 mg, comprimé
DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé
DOLKO 1 g, comprimé sécable
DOLKO 500 mg, comprimé sécable
DOLKO 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet
DOLKO 60 mg/2 ml, solution buvable en flacon
DRILL RHUME PARACETAMOL CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, comprimé pelliculé
EFFERALGAN 1 g, comprimé pelliculé
EFFERALGAN 1000 mg, granulés en sachet
EFFERALGAN 250 mg, granulés en sachet
EFFERALGAN 500 mg, comprimé orodispersible
EFFERALGAN 500 mg, granulés en sachet
EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg, comprimé effervescent
EFFERALGANMED 1 g, comprimé effervescent
EFFERALGANMED 500 mg, comprimé

EFFERALGANMED 500 mg, comprimé effervescent sécable
EXCEDRINIL 250 mg/250 mg/65 mg, comprimé pelliculé
FERVEX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ADULTES FRAMBOISE, granulés pour solution buvable en sachet
FERVEX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ADULTES SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet édulcoré à l'aspartam
FERVEX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ADULTES, granulés pour solution buvable en sachet
FERVEX RHUME JOUR ET NUIT, comprimé pelliculé
FLUSTIMEX, poudre pour solution buvable en sachet
GAOSEDAL CODEINE, comprimé
GELUPRANE 500 mg, gélule
HUMEX RHUME, comprimé et gélule
HUMEXLIB ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg, poudre pour solution buvable en sachet
HUMEXLIB PARACETAMOL CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, gélule
IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent
IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
IZALGI 500 mg/25 mg, gélule
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé
KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé
LAMALINE, gélule
LAMALINE, suppositoire
LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé
MIGRALGINE, gélule
NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé
PANADOL 500 mg, comprimé pelliculé sécable
PARACETAMOL AHCL 1 g, comprimé effervescent
PARACETAMOL ALMUS 1 g, comprimé
PARACETAMOL ALMUS 500 mg, comprimé
PARACETAMOL ALTER 1 g, comprimé
PARACETAMOL ARROW 1 g, comprimé
PARACETAMOL ARROW 1 g, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL ARROW 10 mg/ml, solution pour perfusion
PARACETAMOL ARROW 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW 500 mg, comprimé
PARACETAMOL ARROW 500 mg, comprimé effervescent
PARACETAMOL ARROW 500 mg, gélule
PARACETAMOL ARROW 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
PARACETAMOL ARROW CONSEIL 500 mg, comprimé
PARACETAMOL B BRAUN 10 mg/ml, solution pour perfusion
PARACETAMOL BIOGARAN 1 g, comprimé
PARACETAMOL BIOGARAN 1 g, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL BIOGARAN 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
PARACETAMOL BIOGARAN 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg, comprimé

PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg, comprimé effervescent
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg, gélule
PARACETAMOL BIOGARAN 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable
PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE TEVA 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CRISTERS 1 g, comprimé sécable
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg, comprimé
PARACETAMOL CRISTERS 500 mg, gélule
PARACETAMOL EG 1 g, comprimé
PARACETAMOL EG 1000 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL EG 500 mg, comprimé effervescent
PARACETAMOL EG 500 mg, gélule
PARACETAMOL EG LABO 500 mg, comprimé
PARACETAMOL EVOLUGEN 1 g, comprimé sécable
PARACETAMOL EVOLUGEN 500 mg, gélule
PARACETAMOL GNR 1 g, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL GNR 500 mg, comprimé effervescent
PARACETAMOL ISOMED 500 mg, comprimé sécable
PARACETAMOL KABI 10 mg/ml, solution pour perfusion
PARACETAMOL MACOPHARMA 10 mg/ml, solution pour perfusion
PARACETAMOL MYLAN 1 g, comprimé sécable
PARACETAMOL MYLAN 1000 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL MYLAN 500 mg, comprimé
PARACETAMOL MYLAN 500 mg, comprimé effervescent
PARACETAMOL MYLAN 500 mg, gélule
PARACETAMOL PANPHARMA 10 mg/ml, solution pour perfusion
PARACETAMOL RANBAXY 500 mg, gélule
PARACETAMOL RENAUDIN 10 mg/ml, solution pour perfusion
PARACETAMOL RPG 1 g, comprimé sécable
PARACETAMOL SANDOZ 1 g, comprimé sécable
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, comprimé
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, gélule
PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL 500 mg, comprimé
PARACETAMOL TEVA 1 g, comprimé
PARACETAMOL TEVA 500 mg, comprimé
PARACETAMOL TEVA 500 mg, gélule
PARACETAMOL TEVA CONSEIL 500 mg, comprimé

PARACETAMOL TEVA SANTE 1000 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL TEVA SANTE 500 mg, comprimé effervescent
PARACETAMOL ZENTIVA 1000 mg, comprimé
PARACETAMOL ZENTIVA 1000 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg, comprimé
PARACETAMOL ZENTIVA LAB 500 mg, comprimé
PARACETAMOL ZYDUS 1 g, comprimé
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg, comprimé
PARACETAMOL ZYDUS 500 mg, gélule
PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE MYLAN CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg, poudre pour solution buvable en sachet
PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE SANDOZ CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg, poudre pour solution buvable en sachet
PARALYOC 250 mg, lyophilisat oral
PARALYOC 500 mg, lyophilisat oral
PERFALGAN 10 mg/ml, solution pour perfusion
PRONTALGINE, comprimé
RHUMAGRIP, comprimé
SAPRAMOL 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
THEINOL, solution buvable
TRAMADOL PARACETAMOL EVOLUGEN 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent
TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW GENERIQUES 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW LAB 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL BIOGARAN 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL CRISTERS 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL EG LABO 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL GERDA 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL KRKA 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL KRKA 75 mg/650 mg, comprimé pelliculé sécable
TRAMADOL/PARACETAMOL MYLAN PHARMA 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL SANDOZ 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL TEVA 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL ZENTIVA 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
TRAMADOL/PARACETAMOL ZYDUS 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé
ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent
ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé

Fiche de Bon Usage du Paracétamol :

Privilégier la voie orale

	Paracétamol Voie injectable	Paracétamol <i>per os</i>
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs d'intensité modérée, notamment en 1^{re} injection en période postopératoire lorsqu'une action légèrement plus rapide est recherchée • Hyperthermie • Voie orale impossible 	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs d'intensité légère à modérée • Hyperthermie
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Pic d'efficacité 60 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Pic d'efficacité 60 à 90 min en fonction de la forme galénique (gélule, comprimé effervescent ou orodispersible, sachet) • Prix : 0€/jour
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Risques infectieux et iatrogènes • Temps infirmier • Coût journalier : 3.77€ pour 1gx3/j + frais annexes (dispositifs médicaux liés à la perfusion) 	
Propriétés communes	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité antalgique et antipyrétique • Posologie • Durée d'action • Effets indésirables liés à la molécule 	



- Privilégier la voie orale
- Penser au relais IV-per os dès que possible

Réf GEDI19068 001

Société Française d'anesthésie et de réanimation. Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire. Paris: SFA; 1999.
 OMIÉDIT Centre. Paracétamol : Forme orale ou injectable ? <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/Upload/Fiche%20PARACETAMOL.pdf>, consulté le 15 juin 2015.
 Patillé-Ricolleau C., Lejus C., Potel G., Lombrail P., Moret L. (2010). Pertinence des prescriptions de paracétamol IV au CHU de Nantes : un indicateur de suivi pour l'amélioration des pratiques. *La Presse Médicale*, 39(4), 511–512.

Enquête concernant l'utilisation du paracétamol dans le cadre de la pertinence de la prise en charge médicamenteuse

Annexe 3 : Enquête concernant l'utilisation du paracétamol dans le cadre de la pertinence de la prise en charge médicamenteuse

- Profession : Service :
7. Quel est ou sont les inconvénients à doses thérapeutiques de chacune des voies :
- | | PO | IV |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| Toxicité hépatique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Toxicité rénale | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Risque infectieux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
8. Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui vous font préférer la voie IV plutôt que PO :
- Efficacité plus importante
 - Présence d'une voie d'abord
 - Observance des patients
 - Demande du patient
 - Vomissements ou syndrome occlusif
 - Difficulté de déglutition
 - Autres :
9. En moyenne, quel est le temps infirmier nécessaire à l'administration d'une prise de paracétamol quand il n'y a pas de voie d'abord :
- 10min pour la voie injectable
 - 5min pour la voie orale
 - 2min pour la voie orale
10. Quel est le coût journalier moyen d'un traitement par paracétamol au CHU de Rouen :
- 2€ pour les formes orale et injectable
 - 2€ pour la forme orale et 4€ pour la forme injectable
 - Proche de 0€ pour la forme orale et 8€ pour la forme injectable
11. En 2014, les dépenses en paracétamol de l'établissement ont été de l'ordre de :
- 50 000€
 - 100 000€
 - 250 000€
 - 500 000€
12. Globalement, quelle est la part d'utilisation de chacune des voies :
- PO : %
IV : %
1. Des recommandations de bon usage du paracétamol ont été validées par le CLUD et la COMEDIMS cette année :
- Oui
 - Non
- Si oui, pouvez-vous en préciser l'objectif :
2. Le paracétamol est un antalgique de même palier que :
- L'ibuprofène
 - Le tramadol
 - La morphine
 - Aucun des choix précédents car cela dépend de la voie d'administration
3. Pour obtenir une efficacité antalgique similaire à 1 gramme de paracétamol IV, quelle est la dose de paracétamol PO nécessaire :
- 500mg
 - 1g
 - 2g
4. Par rapport au paracétamol PO, le délai d'action du paracétamol IV est :
- Equivalent
 - Plus lent
 - Plus rapide
5. Par rapport au paracétamol PO, la durée de l'antalgie du paracétamol IV est :
- Identique
 - Plus longue
 - Plus courte
6. Après administration de paracétamol, le pic d'efficacité est obtenu au bout de :
- 20min pour la voie IV
 - 1h-1h30 pour la voie IV
 - 1h-1h30 pour la voie PO
 - 2h pour la voie PO

Enquête concernant l'utilisation du paracétamol dans le cadre de la pertinence de la prise en charge médicamenteuse

Profession : Service :

7. Quel est ou sont les inconvénients à doses thérapeutiques de chacune des voies :

	PO	IV
Toxicité hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxicité rénale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risque infectieux	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

La toxicité hépatique et les effets indésirables sont propres à la molécule en surdosage. La voie injectable expose à des risques infectieux, iatrogènes ainsi qu'à des inconvénients (temps de pose, surcoût).

8. Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui vous font préférer la voie IV plutôt que PO :

<input type="checkbox"/> Efficacité plus importante	L'efficacité du paracétamol est identique quelle que soit la voie (PO/IV). La forme IV présentant plus d'inconvénients, il est nécessaire de la réserver aux situations où elle est indispensable. L'utilisation de forme galénique adaptée peut aider à la prise médicamenteuse.
<input type="checkbox"/> Présence d'une voie d'abord	
<input type="checkbox"/> Observance des patients	
<input type="checkbox"/> Demande du patient	
<input checked="" type="checkbox"/> Vomissements ou syndrome oculusif	
<input checked="" type="checkbox"/> Difficulté de déglutition	
<input checked="" type="checkbox"/> Autres : 1 ^{er} injection en période postopératoire	

9. En moyenne, quel est le temps infirmer nécessaire à l'administration d'une prise de paracétamol quand il n'y a pas de voie d'abord :

- 10min pour la voie injectable
- 5min pour la voie orale
- 2min pour la voie orale

10. Quel est le coût journalier moyen d'un traitement par paracétamol au CHU de Rouen :

- 2€ pour les formes orale et injectable
- 2€ pour la forme orale et 4€ pour la forme injectable
- Proche de 0€ pour la forme orale et 8€ pour la forme injectable

Les formes orales ont un coût dérisoire contrairement aux formes injectables (coût du médicament et des dispositifs médicaux liés à la perfusion).

11. En 2014, les dépenses en paracétamol de l'établissement ont été de l'ordre de :

- 50 000€
- 100 000€
- 250 000€
- 500 000€

12. Globalement, quelle est la part d'utilisation de chacune des voies :

- PO : 85%
- IV : 15%

En résumé :
L'administration du paracétamol par voie PO est aussi efficace que par voie IV et présente moins d'inconvénients. La voie IV est donc à réserver à des situations cliniques particulières telles qu'en postopératoire ou en cas d'impossibilité d'administration par voie orale.
Il est nécessaire de privilégier la voie orale ou d'effectuer un relais IV/PO dès que possible. La prise en charge de la douleur du patient sera aussi efficace tout en réduisant les risques infectieux et iatrogènes ainsi que les coûts pour l'établissement.

1. Des recommandations de bon usage du paracétamol ont été validées par le CLUD et la COMEDIMS cette année :

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous en préciser l'objectif :

Privilégier la voie orale en rappelant les avantages, les inconvénients mais surtout les propriétés communes de chacune des voies d'administration.

2. Le paracétamol est un antalgique de même palier que :

- L'ibuprofène
- Le tramadol
- La morphine
- Aucun des choix précédents car cela dépend de la voie d'administration

palier 1 : AINS, aspirine, paracétamol, néfopam
palier 2 : ± paracétamol, codéine ± paracétamol
palier 3 : fentanyl, oxycodone, hydromorphone

3. Pour obtenir une efficacité antalgique similaire à 1 gramme de paracétamol IV, quelle est la dose de paracétamol PO nécessaire :

- 500mg
- 1g
- 2g

4. Par rapport au paracétamol PO, le délai d'action du paracétamol IV est :

- Equivalent
- Plus lent
- Plus rapide

Dans le cas du paracétamol, le délai d'apparition de l'effet antalgique de la voie orale est suffisamment rapide pour s'abstenir d'utiliser la voie IV tant qu'elle n'est pas nécessaire.

5. Par rapport au paracétamol PO, la durée de l'antalgie du paracétamol IV est :

- Identique
- Plus longue
- Plus courte

La voie IV et la voie PO ont une durée d'action de 4 à 6h

6. Après administration de paracétamol, le pic d'efficacité est obtenu au bout de :

- 20min pour la voie IV
- 1h-1h30 pour la voie IV
- 1h-1h30 pour la voie PO
- 2h pour la voie PO

Le pic d'efficacité est obtenu pour les 2 voies dès la 1^{re} heure. Concernant la voie orale, le pic est obtenu ± rapidement en fonction de la forme galénique utilisée (1h-1h30).

Annexe 5 : Tableau récapitulatif du nombre et pourcentage de participants ayant répondu à chaque item de l'enquête par profession

Profession	Cadres de santé	Etudiants en soins infirmiers	Infirmiers diplômés d'état	Médecins	Internes en médecine	Externes en médecine
<u>Question 1 : Des recommandations de bon usage du paracétamol ont été validées par le CLUD et la COMEDIMS cette année ?</u> Réponse : Oui						
Oui	14 (93%)	8 (40%)	42 (33%)	22 (88%)	8 (50%)	7 (44%)
Non	0 (0%)	3 (15%)	42 (33%)	1 (4%)	3 (19%)	1 (6%)
Absence de réponse	1 (7%)	9 (45%)	42 (33%)	2 (8%)	5 (31%)	8 (50%)
<u>Question 2 : Le paracétamol est un antalgique de même palier que ?</u> Réponse : Ibuprofène						
Ibuprofène	9 (60%)	15 (75%)	71 (56%)	17 (68%)	13 (81%)	11 (69%)
Tramadol	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Morphine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dépend de la voie d'administration	4 (27%)	5 (25%)	37 (29%)	5 (20%)	2 (13%)	3 (19%)
Absence de réponse	2 (13%)	0 (0%)	18 (14%)	2 (8%)	1 (6%)	2 (13%)
<u>Question 3 : Pour obtenir une efficacité antalgique similaire à 1 gramme de paracétamol IV, quelle est la dose de paracétamol PO nécessaire ?</u> Réponses : 1g						
500 mg	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1 g	13 (87%)	19 (95%)	123 (98%)	25 (100%)	15 (94%)	10 (63%)
2 g	1 (7%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (6%)	3 (19%)
Absence de réponse	1 (7%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
<u>Question 4 : Par rapport au paracétamol PO, le délai d'action du paracétamol IV est ?</u> Réponse : Equivalent						
Equivalent	8 (53%)	2 (10%)	27 (21%)	15 (60%)	8 (50%)	1 (6%)
Plus lent	1 (7%)	2 (10%)	5 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Plus rapide	6 (40%)	15 (75%)	94 (75%)	9 (36%)	8 (50%)	15 (94%)
Absence de réponse	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Profession	Cadres de santé	Etudiants en soins infirmiers	Infirmiers diplômés d'état	Médecins	Internes en médecine	Externes en médecine	
Question 5 : Par rapport au paracétamol PO, la durée de l'antalgie du paracétamol IV est ? Réponse : Identique							
Identique	14 (93%)	13 (65%)	117 (93%)	24 (96%)	12 (75%)	13 (81%)	
Plus longue	1 (7%)	3 (15%)	4 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	2 (13%)	
Plus courte	0 (0%)	4 (20%)	2 (2%)	0 (0%)	4 (25%)	0 (0%)	
Absence de réponse	0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	
Question 6 : Après administration de paracétamol, le pic d'efficacité est obtenu au bout de ? Réponse : 1h à 1h30 pour les voies PO et IV							
20min (IV)	9 (60%)	12 (60%)	98 (78%)	12 (48%)	11 (69%)	13 (81%)	
1h-1h30 (IV)	5 (33%)	7 (35%)	25 (20%)	12 (48%)	5 (31%)	2 (13%)	
1h-1h30 (PO)	8 (53%)	15 (75%)	79 (63%)	13 (52%)	13 (81%)	14 (88%)	
2h (PO)	0 (0%)	2 (10%)	8 (6%)	2 (8%)	1 (6%)	1 (6%)	
Question 7 : Quel est ou sont les inconvénients à doses thérapeutiques de chacune des voies ? Réponse : Risque infectieux avec la voie PO							
Voie orale	Toxicité hépatique	12 (80%)	16 (80%)	117 (93%)	18 (72%)	13 (81%)	16 (100%)
	Toxicité rénale	5 (33%)	6 (30%)	27 (21%)	2 (8%)	0 (0%)	3 (19%)
	Risque infectieux	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Voie injectable	Toxicité hépatique	10 (67%)	8 (40%)	106 (84%)	16 (64%)	12 (75%)	12 (75%)
	Toxicité rénale	8 (53%)	9 (45%)	37 (29%)	3 (12%)	0 (0%)	5 (31%)
	Risque infectieux	7 (47%)	16 (80%)	63 (50%)	13 (52%)	6 (38%)	4 (25%)
Question 8 : Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui vous font préférer la voie IV plutôt que PO ? Réponses : vomissements ou syndrome occlusif et troubles de la déglutition							
Efficacité plus importante	3 (20%)	5 (25%)	28 (22%)	3 (12%)	0 (0%)	4 (25%)	
Présence d'une voie d'abord	7 (47%)	7 (35%)	56 (44%)	10 (40%)	2 (13%)	4 (25%)	
Observance	3 (20%)	6 (30%)	48 (38%)	5 (20%)	2 (13%)	8 (50%)	
Demande du patient	2 (13%)	1 (5%)	21 (17%)	1 (4%)	2 (13%)	2 (13%)	
Vomissements ou syndrome occlusif	9 (60%)	12 (60%)	109 (87%)	21 (84%)	16 (100%)	15 (94%)	
Troubles de la déglutition	10 (67%)	18 (90%)	107 (85%)	21 (84%)	14 (88%)	14 (88%)	

Profession	Cadres de santé	Etudiants en soins infirmiers	Infirmiers diplômés d'état	Médecins	Internes en médecine	Externes en médecine
Question 9 : En moyenne, quel est le temps infirmier nécessaire à l'administration d'une prise de paracétamol quand il n'y a pas de voie d'abord ? Réponses 10 min pour la voie IV et 2min pour la voie PO						
10min (IV) sans voie d'abord	8 (53%)	3 (15%)	31 (25%)	12 (48%)	9 (56%)	5 (31%)
5min (PO)	4 (27%)	3 (15%)	25 (20%)	10 (40%)	5 (31%)	4 (25%)
2min (PO)	9 (60%)	15 (75%)	98 (78%)	13 (52%)	10 (63%)	11 (69%)
Question 10 : Quel est le coût journalier moyen d'un traitement par paracétamol au CHU de Rouen ? Réponse : 0€ pour la voie orale et 8€ pour la voie injectable						
2€ pour les voies orale et injectable	1 (7%)	1 (5%)	9 (7%)	1 (4%)	1 (6%)	0 (0%)
2€ pour la voie orale et 4€ pour l'injectable	5 (33%)	8 (40%)	35 (28%)	2 (8%)	3 (19%)	6 (38%)
0€ pour la voie orale et 8€ pour l'injectable	9 (60%)	7 (35%)	67 (53%)	21 (84%)	12 (75%)	6 (38%)
Absence de réponse	0 (0%)	4 (20%)	15 (12%)	1 (4%)	0 (0%)	4 (25%)
Question 11 : En 2014, les dépenses en paracétamol de l'établissement ont été de l'ordre de ? Réponse : 250.000€						
50 000€	0 (0%)	2 (10%)	5 (4%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
100 000€	4 (27%)	8 (40%)	19 (15%)	7 (28%)	4 (25%)	6 (38%)
250 000€	2 (13%)	5 (25%)	46 (37%)	8 (32%)	6 (38%)	4 (25%)
500 000€	5 (33%)	1 (5%)	29 (23%)	6 (24%)	4 (25%)	1 (6%)
Absence de réponse	4 (27%)	4 (20%)	27 (21%)	4 (16%)	1 (6%)	4 (25%)
Question 12 : Globalement, quelle est la part d'utilisation de chacune des voies ? Réponse : 85% PO et 15% IV						
PO*	53% (±24%)	68% (±17%)	64% (±20%)	73% (±20%)	58% (±18%)	69% (±13%)
*Valeurs exprimées en moyenne ± l'écart-type de la population						

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LOUDINOT Xavier

Amélioration de l'usage du paracétamol au CHU de Rouen

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 110 p.

RESUME

Le paracétamol est l'antalgique de référence en France et dans le monde. De part ces atouts indéniables comme sa facilité et sa sécurité d'emploi ainsi que l'existence de formes galéniques adaptées à chaque situation, il est aussi largement utilisé au CHU de Rouen.

De nombreuses études ont pu montrer que la forme injectable, réservée à l'usage hospitalier, est souvent préférée à la forme orale sans que la situation clinique ne justifie son emploi.

En effet, l'autorisation de mise sur le marché des spécialités injectables du paracétamol réserve sa prescription à des situations d'urgence ou lorsque la voie orale ne peut être utilisée.

Dans le cadre du projet d'établissement sur l'évaluation de la pertinence de la prise en charge médicamenteuse, le bon usage du paracétamol a été choisi comme un axe d'amélioration possible. De ce fait, deux actions ont été menées avec la réalisation de recommandations institutionnelles diffusées notamment *via* notre logiciel d'aide à la prescription puis la réalisation d'une enquête auprès des professionnels de santé sur l'utilisation du paracétamol.

Les résultats obtenus un an après la mise place de notre action sont prometteurs. Malgré une augmentation de la consommation totale de paracétamol sur l'établissement, une diminution des consommations du paracétamol injectable a été observée. Cependant, les résultats variaient fortement en fonction des services.

En s'appuyant sur ces résultats, il nous ait apparu nécessaire d'adapter les recommandations aux spécificités de chaque service et du type de patient pris en charge ainsi que d'étendre ce type d'action à d'autres problématiques observées. Ces actions permettraient de plus de répondre aux exigences de qualité des soins.

MOTS CLES : Paracétamol - Maitrise des dépenses - Amélioration de la qualité des soins - Balance bénéfice-risque - Pertinence médicamenteuse

JURY

Président : Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH, CHU de Rouen

Membres : Dr Elise MORICHON, Pharmacien, PH, CHU de Rouen

Dr Pascal DELMON, Anesthésiste-réanimateur, PH, CHU de Rouen

Dr Aurélie TERRIER-LENGLET, Pharmacien, MCU-PH, CHU d'Amiens

DATE DE SOUTENANCE : 4 octobre 2016