



**HAL**  
open science

## L'utilisation du paracétamol chez l'adulte en 2004 : est-il bien prescrit, délivré, consommé ?

Vassilia Verdiel

### ► To cite this version:

Vassilia Verdiel. L'utilisation du paracétamol chez l'adulte en 2004 : est-il bien prescrit, délivré, consommé?. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01630963

**HAL Id: dumas-01630963**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01630963>**

Submitted on 8 Nov 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2<sup>e</sup> exemplaire



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N° 7002

**L'UTILISATION DU PARACETAMOL CHEZ L'ADULTE EN 2004.  
EST-IL BIEN PRESCRIT, DELIVRE, CONSOMME ?**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

VASSILIA VERDIEL

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*  
Le 22/12/2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférence

Membres

Mme Laurence TROLET, Chef de gamme Doliprane®

M. le Docteur Jean-Christophe NINET, Rhumatologue



\*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N°

**L'UTILISATION DU PARACETAMOL CHEZ L'ADULTE EN 2004.  
EST-IL BIEN PRESCRIT, DELIVRE, CONSOMME ?**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

VASSILIA VERDIEL

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*

Le 22/12/2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférence

Membres

Mme Laurence TROLET, Chef de gamme Doliprane®

M. le Docteur Jean-Christophe NINET, Rhumatologue



\* La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**

Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

### Liste des Enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Titre	Nom	Prénom	Discipline
MCU	<b>Aldebert</b>	Delphine	<b>Parasitologie</b>
MCU	<b>Allenet</b>	Benoît	<b>Pharmacie Clinique</b>
PU	<b>Bakri</b>	Abdelaziz	<b>Pharmacie Galénique</b>
MCU	<b>Bartoli</b>	Marie-Hélène	<b>Pharmacie Clinique et Biotechnologies</b>
PU	<b>Benoit-Guyod</b>	Jean-Louis	<b>(Emérite)</b>
MCU	<b>Boumendjel</b>	Ahcène	<b>Pharmacognosie</b>
PU	<b>Burmeister</b>	Wilhelm	<b>Biophysique</b>
PU	<b>Calop</b>	Jean	<b>Pharmacie Clinique et Bio-Technique</b>
MCU	<b>Caron</b>	Cécile	<b>Biologie Moléculaire</b>
PAST	<b>Champon</b>	Bernard	<b>Pharmacie Clinique</b>
MCU	<b>Choisnard</b>	Luc	<b>Pharmacotechnie et génie de la formulation</b>
PU	<b>Danel</b>	Vincent	<b>Toxicologie</b>
PU	<b>Decout</b>	Jean-Luc	<b>Chimie Bio-Inorganique</b>
MCU	<b>Deletraz</b>	Martine	<b>Droit Pharmaceutique Economie</b>
MCU	<b>Demeillers</b>	Christine	<b>Biochimie</b>
PU	<b>Demenge</b>	Pierre	<b>Physiologie / Pharmacologie</b>
MCU	<b>Desire</b>	Jérôme	<b>Chimie Bioorganique</b>
MCU	<b>Dijoux-Franca</b>	Marie-Geneviève	<b>Pharmacognosie</b>
PU	<b>Drouet</b>	Emmanuel	<b>Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie</b>
MCU	<b>Dumort-Meunier</b>	Claire	<b>Virologie</b>
MCU	<b>Esnault</b>	Danielle	<b>Chimie Analytique</b>
MCU	<b>Faure</b>	Patrice	<b>Biochimie</b>
MCU	<b>Faure-Joyeux</b>	Marie	<b>Physiologie-Pharmacologie</b>
PU	<b>Favier</b>	Alain	<b>Biochimie / Biotechnologie</b>

MCU	<b>Foucaud-Gamen</b>	Jacqueline	<b>Immunologie</b>
MCU	<b>Germi</b>	Raphaële	<b>Bactériologie</b>
MCU	<b>Geze</b>	Annabelle	<b>Pharmacotechnie Galénique</b>
MCU	<b>Gilly</b>	Catherine	<b>Chimie Thérapeutique</b>
MCU	<b>Godin-Ribuot</b>	Diane	<b>Physiologie - Pharmacologie</b>
PU	<b>Goulon</b>	Chantal	<b>Biophysique</b>
PU	<b>Grillot</b>	Renée	<b>Parasitologie</b>
MCU	<b>Grosset</b>	Catherine	<b>Chimie Analytique</b>
MCU	<b>Guiraud</b>	Pascale	<b>Biologie Cellulaire et Génétique</b>
MCU	<b>Hininger-Favier</b>	Isabelle	<b>Biochimie</b>
MCU	<b>Krivobok</b>	Serge	<b>Botanique - Cryptogamie</b>
PU	<b>Leclerc</b>	Gérard	<b>Chimie Organique</b>
PU	<b>Mariotte</b>	Anne-Marie	<b>Pharmacognosie</b>
MCU	<b>Morand</b>	Jean-Marc	<b>Chimie Thérapeutique</b>
MCU	<b>Nicolle</b>	Edwige	<b>Chimie Organique / Chimie Thérapeutique</b>
PU	<b>Peyrin</b>	Eric	<b>Chimie Analytique</b>
MCU	<b>Pinel</b>	Claudine	<b>Parasitologie</b>
MCU	<b>Ravel</b>	Anne	<b>Chimie Analytique</b>
MCU	<b>Ravelet</b>	Corinne	<b>Chimie Analytique</b>
PU	<b>Ribuot</b>	Christophe	<b>Physiologie / Pharmacologie</b>
MCU	<b>Richard</b>	Jean-Michel	<b>Chimie Toxicol.Ecotox.</b>
MCU	<b>Riondel</b>	Jacqueline	<b>Physiologie - Pharmacologie</b>
PU	<b>Roussel</b>	Anne-Marie	<b>Biochimie</b>
PRAG	<b>Routaboul</b>	Christel	<b>Chimie Générale</b>
PU	<b>Seigle-Murandi</b>	Françoise	<b>Botanique et Cryptogamie</b>
MCU	<b>Seve</b>	Michel	<b>Ens. Physique - Rech. Biochimie</b>
PU	<b>Steiman</b>	Régine	<b>Biologie Cellulaire</b>
MCU	<b>Vanhaverbeke</b>	Cécile	<b>Chimie Bio-Inorganique</b>
MCU	<b>Villemain</b>	Danielle	<b>Mathématiques / Informatique</b>
MCU	<b>Villet</b>	Annick	<b>Chimie Analytique</b>
PU	<b>Wouessidjewe</b>	Denis	<b>Pharmacie Galénique</b>

# Remerciements

## **A mon jury,**

Mesdames le Docteur M. Délétraz-Delporte, L. Trolet et Monsieur le Docteur J.-C. Ninet pour avoir accepté de juger ce travail. Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mes remerciements les plus sincères.

## **A Madame le Docteur M. Délétraz-Delporte,**

pour avoir accepté d'être mon Directeur de thèse ainsi que pour m'avoir guidée tout au long de l'élaboration de ce travail.

## **A Madame L. Trolet,**

pour m'avoir recrutée et permis de travailler sur la marque Doliprane<sup>®</sup>, première marque en notoriété et en unités prescrites, de l'industrie pharmaceutique française.

## **A Monsieur le Docteur J.-C. Ninet,**

pour la disponibilité dont il a fait preuve à mon égard.

## **A l'ensemble de l'équipe marketing du laboratoire Théraplix,**

pour leur bonne humeur et leurs conseils judicieux.

## **A tous ceux qui,**

d'une manière ou d'une autre m'ont soutenue et aidée durant la réalisation de ce travail.

## **A mes parents.**

Je vous remercie pour votre aide, votre soutien, vos conseils toujours avisés et votre amour. Soyez assurés de ma gratitude et de ma profonde affection.

## **A mes grands-parents.**

Vous m'avez toujours soutenue et encouragée et je vous en remercie.

**A Matthieu,**

pour son amour, son soutien, sa patience et ses encouragements.

**A Camille, Margaux et Eliot.**

**A toute ma famille.**

**A tous mes amis.**

Merci pour tous les bons moments que nous avons passés tout au long de nos études. Je sais que nous en avons encore beaucoup d'autres à vivre.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b>	<b>11</b>
<b><u>PARTIE THEORIQUE : REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE SUR L'UTILISATION DU PARACETAMOL CHEZ L'ADULTE</u></b>	<b>15</b>
1. HISTORIQUE DU PARACETAMOL <sup>(27)</sup>	15
2. MARCHE DU PARACETAMOL	17
2.1. TAUX D'AUTOMEDICATION DU PARACETAMOL	17
2.2. CHIFFRES DE PRESCRIPTIONS DU PARACETAMOL	18
3. INDICATIONS DU PARACETAMOL 1000 MG CHEZ L'ADULTE	19
4. EVOLUTION DE LA POSOLOGIE DU PARACETAMOL CHEZ L'ADULTE <sup>(15)</sup>	21
5. RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SCIENTIFIQUES	23
5.1. PRESCRIPTION DU PARACETAMOL EN PREMIERE INTENTION	23
5.2. PRESCRIPTION DU PARACETAMOL JUSQU'A 4 GRAMMES PAR JOUR	25
<b><u>PARTIE PRATIQUE : L'OBSERVATOIRE 4P/4G MIS EN PLACE PAR LES LABORATOIRES THERAPLIX / AVENTIS</u></b>	<b>27</b>
1. QU'EST-CE QU'UN OBSERVATOIRE ?	27
2. COMMENT CONSTRUIRE UN OBSERVATOIRE ?	29
2.1. PREMIERE ETAPE	29
2.2. DEUXIEME ETAPE	29
2.3. TROISIEME ETAPE	29
2.4. QUATRIEME ETAPE	30
2.5. « AVANTAGES »	33
3. L'OBSERVATOIRE 4P/4G CHEZ LE MEDECIN GENERALISTE <sup>(5)</sup>	35
3.1. OBJECTIF	35
3.2. METHODOLOGIE	35
3.3. RESULTATS	35
3.4. CONCLUSION	43
4. L'OBSERVATOIRE 4P / 4G CHEZ LE RHUMATOLOGUE	44
4.1. INTRODUCTION – JUSTIFICATION	44
4.2. OBJECTIFS	45
4.3. CALENDRIER GENERAL	45
4.4. CRITERES D'EVALUATION	45
4.5. METHODOLOGIE	46
4.6. SELECTION DES CENTRES	46
4.7. SELECTION DES PATIENTS	47
4.8. INFORMATIONS RECUEILLIES ET CRITERES D'EVALUATION	48
4.9. RECUEIL DES DONNEES	52
4.10. ANALYSE STATISTIQUE	52
4.11. ETHIQUE – PROTECTION DES DONNEES ET CONFIDENTIALITE	56
4.12. ROLE DES DIVERS INTERVENANTS	57
4.13. CONSIDERATIONS ADMINISTRATIVES	59

## **DISCUSSION : FREINS ET LEVIERS A L'UTILISATION DU PARACETAMOL A LA BONNE POSOLOGIE PAR PRISE (1000 MG) ET PAR JOUR (3 A 4 G)** **60**

<b>1. LES FREINS</b> (28, 29, 30, 31, 32, 33)	<b>60</b>
1.1. L'EVALUATION DE LA DOULEUR	60
1.2. LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR	61
1.3. LA TOLERANCE DES ANTALGIQUES	61
1.4. L'AUTOMEDICATION	61
1.5. LA PRESCRIPTION INSUFFISAMMENT DETAILLEE DES MEDECINS	61
1.6. LE MANQUE DE SUIVI DANS L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT	62
1.7. LA DIFFICULTE A AVALER LE COMPRIME DE PARACETAMOL 1000 MG	62
1.8. LA MODULARITE DU TRAITEMENT GRACE AU 500 MG	62
1.9. LE MANQUE D'INTERET DU DOSAGE A 1000 MG DE PARACETAMOL	62
1.10. LE NOMBRE DE BOITES A DELIVRER	62
1.11. LE RISQUE LIE A L'HABITUDE DE LA POSOLOGIE A 500 MG DE PARACETAMOL	63
1.12. LE CARACTERE PROBLEMATIQUE DE LA 4 <sup>EME</sup> PRISE	63
1.13. LE MANQUE D'INTERET DES RECOMMANDATIONS DE L'EuLAR POUR CERTAINS RHUMATOLOGUES PRESCRIPTEURS DE 500 MG / PRISE DE PARACETAMOL.	63
1.14. UNE CROYANCE MODEREE EN L'EFFICACITE DU PARACETAMOL A 1000 MG / PRISE CHEZ CERTAINS RHUMATOLOGUES PRESCRIPTEURS DE 500 MG / PRISE.	63
1.15. L'OPINION SELON LAQUELLE LE PARACETAMOL N'EST PAS LA MOLECULE DU SPECIALISTE	63
<b>2. LES LEVIERS</b> (30, 33)	<b>64</b>
2.1. LA FACILITE DE L'OBSERVANCE	64
2.2. L'EFFICACITE	64
2.3. L'AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR	64
2.4. LA POSOLOGIE A 4 G / J QUI EVITE D'ALTERNER AVEC UN AUTRE ANTALGIQUE	64
2.5. LE PARACETAMOL A LA POSOLOGIE DE 4 G / J PERMET DE RETARDER LE PASSAGE A UN ANTI-INFLAMMATOIRE OU D'EN DIMINUER LES DOSES	64
2.6. LE PARACETAMOL A LA POSOLOGIE DE 4G/J PERMET DE RETARDER LE PASSAGE A UN PALIER II	65
2.7. LA BONNE TOLERANCE DU PARACETAMOL	65
2.8. LES MARQUES EN PRESENCE SUR LE MARCHE FRANÇAIS DU PARACETAMOL 1000 MG	66
<b>3. EXEMPLES D' ACTIONS MISES EN PLACE CHEZ LES ACTEURS DU CIRCUIT DU MEDICAMENT (MEDECINS, PHARMACIENS, PATIENTS) POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ET DONC UNE MEILLEURE PRESCRIPTION, DELIVRANCE ET CONSOMMATION DU PARACETAMOL CHEZ L'ADULTE.</b>	<b>69</b>
3.1. CHEZ LES MEDECINS	69
3.2. CHEZ LES PHARMACIENS	73
3.3. AUPRES DES PATIENTS	76

## **CONCLUSION** **78**

## **BIBLIOGRAPHIE** **80**

## Liste des tableaux et des figures

### Introduction

Figure 1 : Le marché français des antalgiques en unités vendues (GERS 2003)	11
Figure 2 : Le marché français des antalgiques en prescriptions (Thalès T1 2004)	12
Tableau 1 : Typologie des prescripteurs de paracétamols (Thalès)	14

### Partie théorique : revue générale de la littérature sur l'utilisation du paracétamol chez l'adulte

Figure 1 : Taux d'automédication du paracétamol au 1 <sup>er</sup> trimestre 2004	17
Figure 2 : Part des unités prescrites des formes 500 mg et 1000 mg de paracétamol et évolution de 2000 à 2003	18
Figure 3 : Répartition des prescriptions de paracétamol entre les doses journalières d'après une étude réalisée auprès de 162 médecins généralistes (Mars 2002)	22

### Partie pratique : l'observatoire 4P/4G mis en place par les laboratoires Théraplix / Aventis

Figure 1 : Déroulement de l'étude	36
Figure 2 : Répartition géographique des centres investigateurs (N = 553)	37
Figure 3 : Histogramme de répartition des âges des patients (N = 2130)	38
Figure 4 : Distribution de l'intensité douloureuse maximale au cours des 24 dernières heures (N = 2130)	39
Figure 5 : Répartition de l'étiologie principale de la douleur (N = 2130)	41
Figure 6 : Durée de prescription du paracétamol à 4 grammes par jour	42
Figure 7 : Précision d'une proportion en fonction de la taille de l'échantillon	54
Tableau 1 : Caractéristiques de la douleur (N = 2130)	39
Tableau 2 : Caractéristiques des co-prescriptions (N = 2130)	43

### Discussion : freins et leviers à l'utilisation du paracétamol à la bonne posologie par prise (1000 mg) et par jour (3 à 4 g) Discussion : freins et leviers à l'utilisation du paracétamol à la bonne posologie par prise (1000 mg) et par jour (3 à 4 g)

Figure 1 : Les 10 "commandements" médecin	70
Figure 2 : Les 5 "commandements" patient	70
Figure 3 : Critère principal	71
Figure 4 : Satisfaction des patients suivis par les médecins formés	72
Tableau 1 : Produits en présence sur le marché du paracétamol dosé à 1000 mg au 1 <sup>er</sup> novembre 2004	67
Tableau 2 : Critères secondaires	71

## Glossaire (27, 37, 43)

**AINS faiblement dosés.** Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens utilisés à faibles doses pour leurs propriétés antalgiques et antipyrétiques.

**Antalgique de palier I.** Selon la classification de l'OMS, le palier I comprend les antalgiques non opiacés : le paracétamol, les salicylés, la noramidopyrine et les AINS faiblement dosés qui agissent sur les douleurs légères à modérées.

**Antalgique de palier II.** Selon la classification de l'OMS, le palier II comprend les antalgiques opiacés faibles (codéine, dextropropoxyphène, tramadol) et les opiacés mixtes et agonistes partiels ou agonistes-antagonistes (nalbuphine et buprénorphine).

**Antalgique de palier III.** Non abordé dans ce travail.

**Assistant Personnel Digital (APD).** Appareil numérique portable, souvent appelé par son acronyme anglais PDA pour Portable Digital Assistant. Il s'agit d'un petit boîtier de la taille d'une calculatrice, qui tient dans la main, abritant un véritable ordinateur et doté d'un écran tactile et parfois d'un clavier incorporé avec des petites touches. L'écran tactile est souvent associé à un stylet.

**Cannibalisation** <sup>(36)</sup>. Ventes d'un produit qui se font au détriment d'un autre produit de la même entreprise. Dans certains cas, la cannibalisation est volontaire et se fait au profit d'un produit plus récent et plus rentable.

**Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB).** Comité qui a pour rôle de vérifier avant la mise en oeuvre d'un projet de recherche que celui-ci obéit aux grandes règles de l'Ethique et que toutes les mesures sont prises pour protéger au mieux les personnes qui y participeront, leur participation ne pouvant être que volontaire



et librement consentie après qu'une information claire et précise leur ait été donnée.

**Douleur par excès de nociception.** Douleur due à une stimulation excessive des récepteurs périphériques à la douleur (nocicepteurs).

**Echelle Numérique (EN).** C'est une échelle graduée de 0 (« Pas de douleur ») à 10 (« Douleur maximale imaginable ») permettant de mesurer la douleur des patients. Il s'agit d'un outil d'auto-évaluation de la douleur.

**Echelle Verbale Simple (EVS).** C'est un outil d'auto-évaluation de la douleur. Cette échelle est graduée de 0 à 4 et décrit la douleur verbalement à chaque graduation :

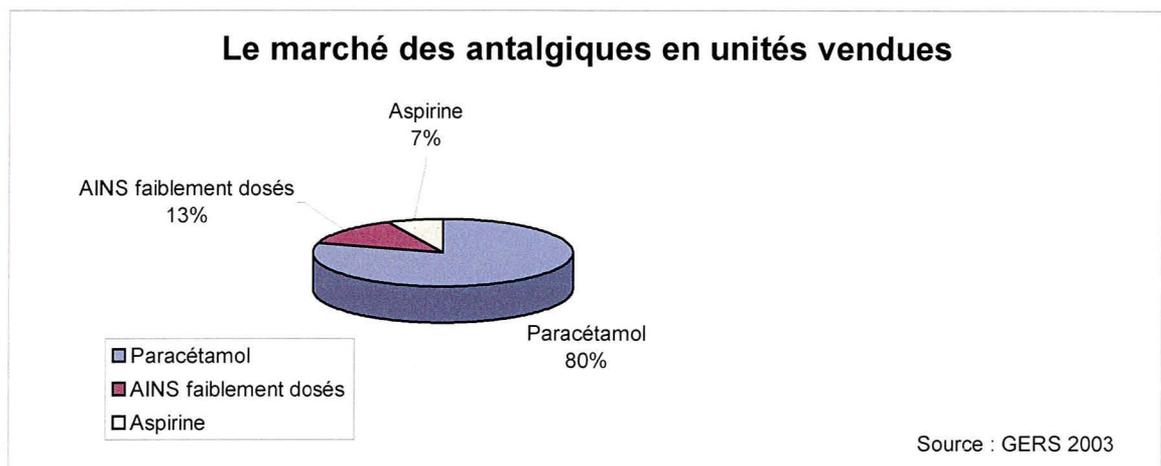
- 0 : « Douleur absente »
- 1 : « Douleur faible »
- 2 : « Douleur modérée »
- 3 : « Douleur intense »
- 4 : « Douleur extrêmement intense »

**Echelle Visuelle Analogique (EVA).** C'est un outil d'auto-évaluation de la douleur. Cette échelle est graduée seulement à ses extrémités, allant de « Pas de douleur » à « Douleur maximale imaginable ».

## Introduction

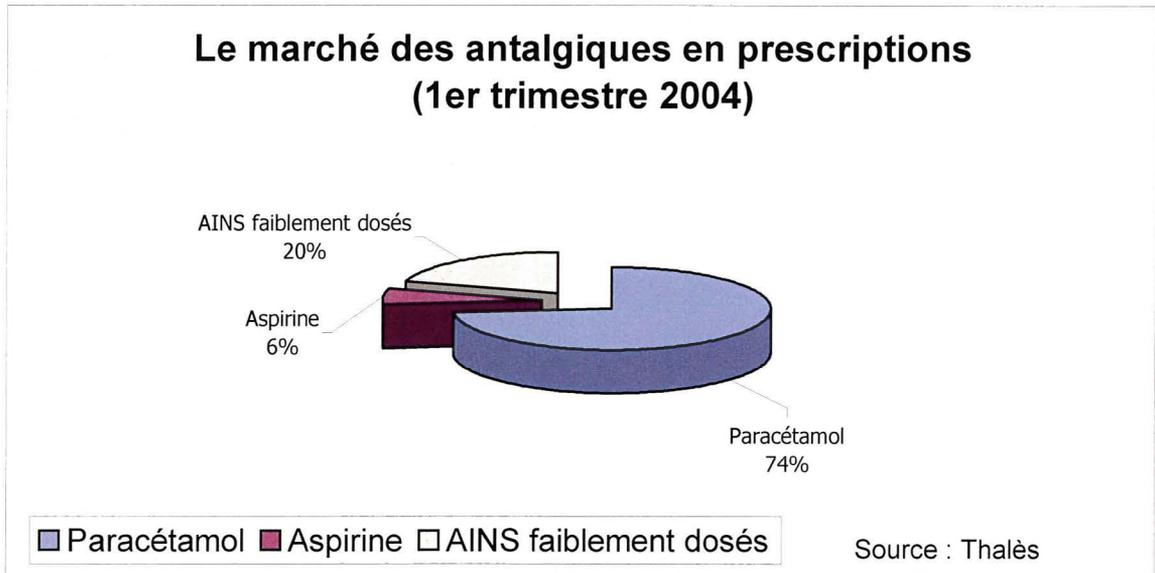
Ayant un rapport efficacité / effets indésirables très positif, le paracétamol est souvent prescrit, conseillé et consommé en première intention comme traitement symptomatique des douleurs et/ou des états fébriles.

Il fait partie des principaux antalgiques-antipyrétiques consommés par les Français : le paracétamol représentait 80% des ventes d'antalgiques sur l'année 2003 (figure 1). C'est également la molécule la plus vendue en France.



**Figure 1 : Le marché français des antalgiques en unités vendues (GERS 2003)**

Le paracétamol est aussi la molécule la plus prescrite par les médecins généralistes en France sur ce marché. En effet, celle-ci représentait 74% des prescriptions au premier trimestre 2004 en France (figure 2).



**Figure 2 : Le marché français des antalgiques en prescriptions (Thalès T1 2004)**

En moyenne, un médecin généraliste fait 100 prescriptions de paracétamol par mois (Tableau 1).

On peut, si on le veut, classer ces médecins généralistes en gros, moyens et petits prescripteurs de paracétamol selon qu'ils réalisent 50%, 30% ou 20% des prescriptions de paracétamol.

On voit ainsi que 26% des médecins généralistes réalisent 50% des prescriptions de paracétamol, ce qui correspond en moyenne à 190 prescriptions par mois ; 30% des médecins généralistes réalisent 30% des prescriptions de paracétamol avec 100 prescriptions en moyenne par mois et 44% des médecins généralistes réalisent 20% des prescriptions de paracétamol avec 45 prescriptions mensuelles en moyenne.

Cela signifie que 44% des médecins généralistes (presque la moitié) sont de petits prescripteurs de paracétamol préférant peut-être calmer la douleur en commençant par traiter avec un anti-inflammatoire ou un palier II alors que le paracétamol est le traitement de première intention dans la plupart des douleurs.

On peut alors se demander pourquoi ces médecins généralistes prescrivent peu le paracétamol. N'est-il pas assez efficace pour ces médecins ? Si tel est

le cas, comment ces médecins prescrivent-ils le paracétamol ? Le prescrivent-ils à la bonne posologie (3 g par jour et 4 g par jour en cas de douleurs plus intenses) ?

Et les médecins moyens et gros prescripteurs de paracétamol, quel(s) dosage(s) prescrivent-ils, pour quelles pathologies douloureuses, à quelle posologie et pour quelle intensité de douleurs ?

Pourtant, d'après une étude qualitative réalisée auprès de 162 médecins en mars 2002, on voit que la prescription d'antalgiques de palier I est deux fois plus fréquente que celle de palier II (moyenne de 34 prescriptions par semaine versus 14 prescriptions par semaine) et qu'au final, 7 prescriptions d'antalgiques sur 10 sont réalisées avec des Paliers I. <sup>(32)</sup>

Comment se situe le paracétamol dans ces données de marché ?

**Est-il bien prescrit, délivré, consommé de façon à être utilisé au maximum de son efficacité ?**

Avant de tenter de répondre à cette question, nous avons pensé nécessaire de rappeler dans une première partie théorique : l'historique, le marché, les indications, l'évolution de la posologie du paracétamol chez l'adulte et les recommandations des sociétés scientifiques pour la posologie à 1000 mg / prise et la posologie à 4 g / j. Pour mieux connaître les conditions de prescription en pratique courante du paracétamol à la posologie de 4 g / j, un observatoire des prescriptions a été mis en place auprès de médecins généralistes et rhumatologues. Nous soulignerons les principales étapes de la construction d'un observatoire ainsi que les résultats de l'observatoire chez le médecin généraliste et le protocole de l'observatoire chez le rhumatologue. Enfin, dans une dernière partie, nous présenterons les freins et les leviers à la prescription du paracétamol à la bonne posologie par prise et par jour ainsi que des exemples d'actions mises en place chez les acteurs du circuit du médicament pour une meilleure prise en charge de la douleur et donc une meilleure prescription, délivrance et consommation du paracétamol chez l'adulte.

## TYPLOGIE des PRESCRIPTEURS de PARACETAMOL

(Base : Total MG France)

Source Thalès

Gros PXR = 50% des prescriptions Moyens PXR = 30% des prescriptions Petits PXR = 20% des prescriptions	1er trimestre 2003			1er trimestre 2004		
	Prescripteurs pour Prescriptions		Ratio	Prescripteurs pour Prescriptions		Ratio
Gros prescripteurs de PARACETAMOL	14 804 26,4%	7 285 787 50,1%	492,1 <i>mens : 196,9</i>	14 360 25,6%	6 800 935 50,1%	473,6 <i>mens : 189,4</i>
Moyens prescripteurs de PARACETAMOL	17 022 30,4%	4 372 643 30,1%	256,9 <i>mens : 102,8</i>	16 689 29,8%	4 081 770 30,1%	244,6 <i>mens : 97,8</i>
Petits prescripteurs de PARACETAMOL	24 174 43,2%	2 886 569 19,8%	119,4 <i>mens : 47,8</i>	24 950 44,6%	2 693 858 19,8%	108,0 <i>mens : 43,2</i>
<b>Total MG France</b>	<b>56 000</b> <b>100,0%</b>	<b>14 544 999</b> <b>100,0%</b>	<b>259,7</b> <i>mens : 103,9</i>	<b>55 999</b> <b>100,0%</b>	<b>13 576 563</b> <b>100,0%</b>	<b>242,4</b> <i>mens : 97,0</i>

**Ratio** : nombre moyen de prescriptions par prescripteur sur la période.

**Exemple** : 25,6% des prescripteurs de PARACETAMOL sont de gros prescripteurs et prescrivent 50,1% des prescriptions de Paracétamol au 1er trimestre 2004.

**mens** : calculé sur la base de 2,5 mois d'activité.

Tableau 1 : Typologie des prescripteurs de paracétamols (Thalès)

# **Partie théorique : revue générale de la littérature sur l'utilisation du paracétamol chez l'adulte**

## **1. Historique du paracétamol <sup>(27)</sup>**

En 1886, 2 médecins strasbourgeois (Cahn et Hepp) travaillent sur l'effet du naphthalène dans les parasitoses intestinales. Leur réserve de produit épuisée, ils décident de s'approvisionner dans une pharmacie de la ville.

Ils constatent avec surprise que le nouveau médicament n'a pas l'effet précédemment observé. En revanche, ce dernier possède un puissant effet antipyrétique.

Une enquête est menée et ils découvrent que la substance fournie n'est pas le naphthalène mais l'acétanilide.

Cette découverte va susciter l'étude des dérivés de l'aniline déjà synthétisés. L'un d'eux, le N-acétyl-para-amino-phénol a, en effet, été synthétisé par Morse en 1878 : c'est le paracétamol.

Von Mering <sup>(25)</sup> publie, en 1893, la première étude clinique qui compare l'efficacité et la toxicité de plusieurs substances dérivées de l'acétanilide dotées de propriétés antipyrétiques et antalgiques comme le para-amino-phénol et la phénacétine.

Malgré ses effets antalgiques et antipyrétiques et sa toxicité plus faible que celle des autres produits, le paracétamol ne connaîtra pas un succès immédiat.

L'acétanilide continue d'être utilisé essentiellement comme antipyrétique, puis sa faveur décroît en même temps que grandit celle de l'aspirine et de la phénacétine. Cette dernière connaîtra une longue carrière avant d'être supplantée, puis remplacée par le paracétamol.

En 1949, Brodie et Axelrod <sup>(8, 9)</sup> montrent que la phénacétine est métabolisée *in vivo* en deux substances la p-phénitidine et le paracétamol. La première, étant responsable d'effets toxiques d'ordre rénaux, sera abandonnée. En revanche, le paracétamol doté de propriétés antalgiques et antipyrétiques est infiniment mieux toléré. De 1948 au milieu des années 50, de nombreux essais cliniques vont prouver l'activité du paracétamol et confirmer son efficacité dans différents modèles de douleur. <sup>(24)</sup>

En 1955, l'"acetaminophen" reçoit aux Etats-Unis l'autorisation de mise sur le marché de la FDA et sera disponible en vente libre.

En 1956, le paracétamol sera introduit en Grande-Bretagne ; il le sera en France en 1957. La première spécialité sera destinée à l'usage pédiatrique, associant le paracétamol à un anti-histaminique (prométhazine) : l'Algotropyl<sup>®</sup>.

En 1960, Doliprane<sup>®</sup> 500 mg comprimé est mis sur le marché.

Depuis, le paracétamol, malgré son ancienneté, a fait l'objet de nombreuses recherches et n'a cessé d'évoluer :

-en mars 1995, la posologie journalière du paracétamol chez l'enfant est passée de 20 mg/kg/j à 60 mg/kg/j en monothérapie.

-depuis 2000, chez l'adulte (AFSSaPS) et selon les recommandations internationales (EULAR, ACR, AGS, ANAES (lombalgies chroniques), SFAR), la posologie quotidienne peut être augmentée jusqu'à 4g/24h en cas de douleurs plus intenses.

-en 2002, les formes dosées à 1000 mg de paracétamol ont l'indication dans "le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose".

-en 2003, il a été démontré que, si le paracétamol agit au niveau périphérique, il a une action essentiellement centrale (non opioïde).

## 2. Marché du paracétamol

### 2.1. Taux d'automédication du paracétamol

Le taux d'automédication du paracétamol est de 19,7% au premier trimestre 2004 (figure 1).

Les formes 500 mg sont deux fois plus automédiquées que les formes 1000 mg de paracétamol (respectivement 22% et 10,6% d'automédication).

Le paracétamol à 1000 mg est donc un médicament qui va être délivré par le pharmacien suite à une prescription dans 90% des cas.

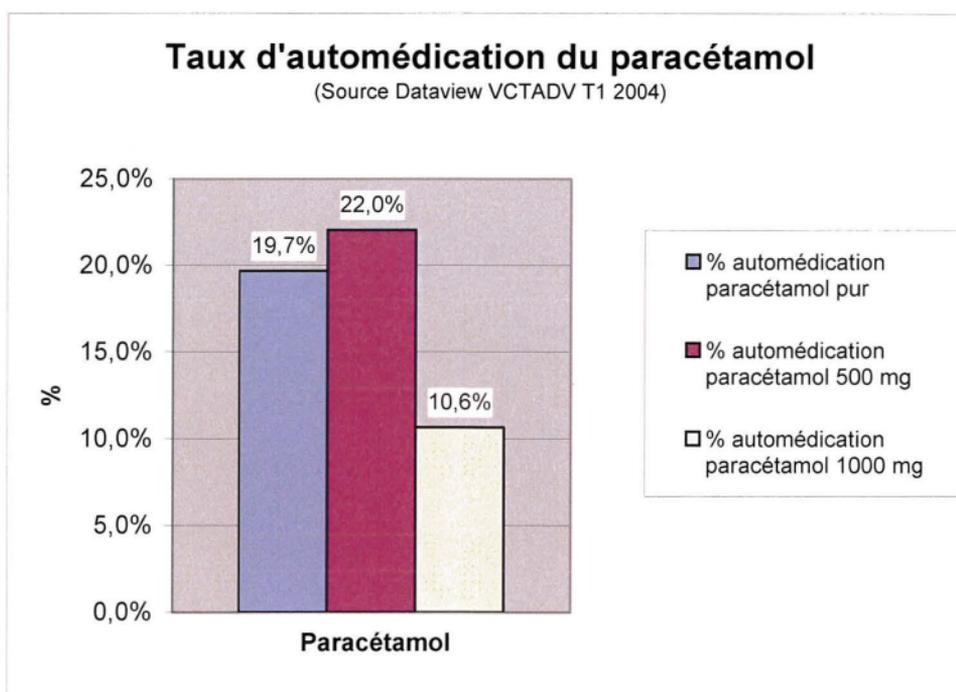


Figure 1 : Taux d'automédication du paracétamol au 1<sup>er</sup> trimestre 2004

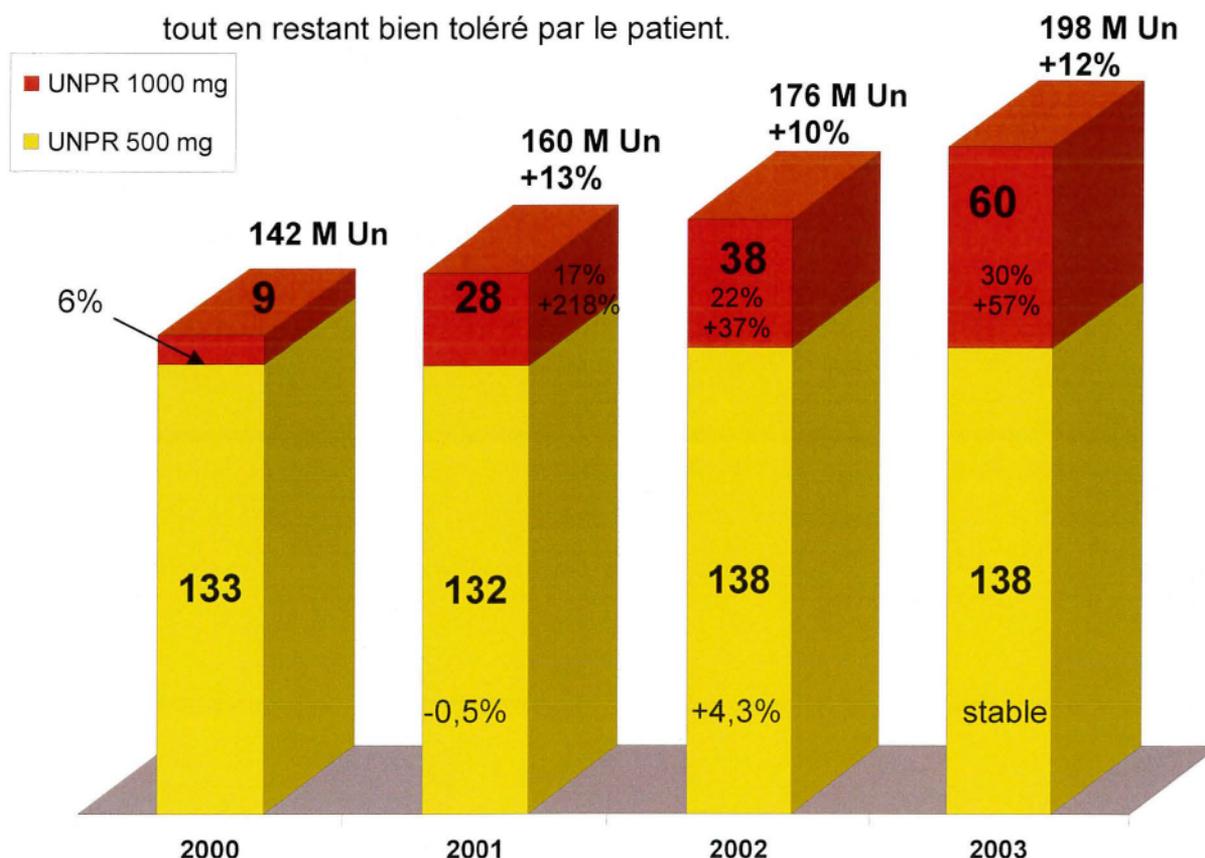
## 2.2. Chiffres de prescriptions du paracétamol

La part des prescriptions de paracétamol 1000 mg est en forte évolution depuis 2000 (année d'obtention de l'AMM pour la posologie à 4 g / jour en cas de douleurs plus intenses) : elles sont passées de 9 millions d'unités en 2000 à 60 millions d'unités en 2003 (figure 2).

Les formes à 500 mg, même si elles représentent les  $\frac{3}{4}$  des prescriptions de paracétamol, sont stables depuis 2000. Ceci est dû d'une part à la « cannibalisation » par les formes 1000 mg et d'autre part au fait que les formes 500 mg relèvent de plus en plus de l'automédication que de la prescription par les médecins.

La forte évolution des prescriptions de paracétamol en général (+ 39 % de 2000 à 2003 au Cumul Mobile Unitaire) correspond donc à une augmentation des prescriptions de paracétamol 1000 mg,

Les formes 1000 mg ont fortement dynamisé le marché. Grâce à elles, le paracétamol peut être utilisé au meilleur de son efficacité et de sa puissance, tout en restant bien toléré par le patient.



Source : SDM CM Un

Figure 2 : Part des unités prescrites des formes 500 mg et 1000 mg de paracétamol et évolution de 2000 à 2003.

### 3. Indications du paracétamol 1000 mg chez l'adulte

D'après le résumé des caractéristiques du produit, le paracétamol à 1000 mg est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles et le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose.

La posologie unitaire usuelle est de un comprimé à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3000 mg de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4000 mg (4 comprimés) par jour. Il faut toujours respecter un intervalle de 4 heures minimum entre deux prises. <sup>(35)</sup>

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre <sup>(35)</sup>. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Dans ce cas, il ne faut pas dépasser 3000 mg de paracétamol par jour. De plus, le paracétamol a l'avantage de pouvoir être administré en post-opératoire car il n'interfère pas avec le temps de saignement comme l'aspirine ou l'ibuprofène, tout au long de la grossesse et pendant l'allaitement. <sup>(35)</sup>

Il n'a pas de toxicité gastro-intestinale, rénale ou cardiovasculaire <sup>(35)</sup>. Le paracétamol est uniquement contre-indiqué en cas d'hypersensibilité et d'insuffisance hépatocellulaire.

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses avec le paracétamol. Il existe uniquement une interaction avec des examens paracliniques : la prise de paracétamol peut fausser le dosage sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase. <sup>(35)</sup>

Le paracétamol est donc doté d'un excellent profil de tolérance. Utilisé à la bonne posologie, 1000 mg 3 à 4 fois par jour chez l'adulte, il atteint son efficacité optimale <sup>(4)</sup>, comparable à celle de l'ibuprofène <sup>(7)</sup>.

On voit ainsi avec l'étude Skoglund LA et al. 1991 <sup>(23)</sup>, reprise dans l'étude Bannwarth 2003 <sup>(4)</sup>, que l'effet antalgique du paracétamol à la dose de 2000 mg sur 6 heures n'est pas supérieur à celui obtenu avec la dose de 1000 mg. Le paracétamol a donc un effet antalgique plafond de 1000 mg / prise.

L'étude Bradley <sup>(7)</sup>, qui a comparé pendant 4 semaines dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, l'efficacité du paracétamol à 4 grammes par jour à celle de l'ibuprofène prescrit à dose anti-inflammatoire (2400 mg/j) ou antalgique (1200 mg/j), démontre qu'il n'y a pas de différence significative entre ces traitements. L'efficacité antalgique du paracétamol (4g/j) est donc comparable à celle de l'ibuprofène, à dose antalgique (1200 mg/j) ou à dose anti-inflammatoire (2400 mg/j).

#### 4. Evolution de la posologie du paracétamol chez l'adulte <sup>(15)</sup>

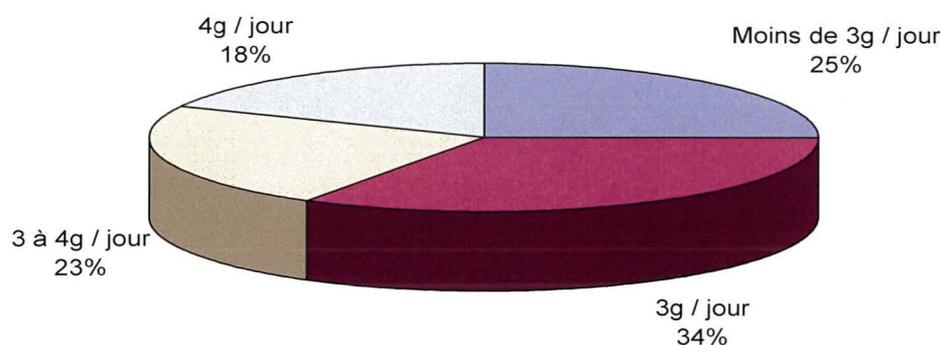
Source	Posologie
United States Pharmacopoeia 1975	325 à 650 mg/prise, 4 à 6 fois /j
FDA 1977	500 à 1000 mg initialement, suivis, si nécessaire, de 500 mg toutes les 3h ou de 1000 mg toutes les 6h, sans dépasser 4000 mg par 24h. La durée maximale de traitement indiquée est de 10 jours pour l'effet antalgique et de 3 jours pour l'effet antipyrétique.
British Pharmaceutical Codex 1973	500 mg à 1000 mg par prise, toutes les 3 ou 4 heures, sans dépasser 4000 mg par 24h.
Pharmacopée française (IX <sup>e</sup> édition, tableau de posologie adulte, janvier 1976)	Doses usuelles : 0,5 g pour une dose et 1 à 1,5g pour 24h. Doses maximales : 1g pour une dose et 3 g pour 24h. Avec l'observation "Eviter l'administration prolongée".
AFSSaPS 2000	AMM du paracétamol pour la posologie à 4g/j en cas de douleurs plus intenses.
Pharmacopée française (X <sup>e</sup> édition, tableau de posologie adulte, janvier 2001) <sup>(38)</sup>	Doses usuelles : de 0,5 g à 1g pour une dose et de 2 à 3 g pour 24h. Doses maximales : 1g pour une dose et 4 g pour 24h. Avec la remarque "Toujours respecter un intervalle de 4 h entre 2 prises".

Dans une étude réalisée auprès de 162 médecins généralistes par les laboratoires Théraplix en février 2002, sur la répartition des prescriptions de paracétamol entre les doses journalières, on voit que la prescription du paracétamol est très segmentée (figure 3).

On peut noter que la part des prescriptions à la posologie 3 à 4 g / j est supérieure à celle du 4 g / jour (23% vs 18%), laissant au patient le soin de "gérer" sa douleur. <sup>(32)</sup>

Il y a donc un risque que le patient ne soit pas couvert correctement pendant 24h contre la douleur. En effet, la durée d'action du paracétamol étant de 6 à 8 heures, il paraît logique de prescrire au patient une dose journalière de 4 g de paracétamol à prendre toutes les 6 h (au minimum 4 h) pour éviter la réapparition de la douleur. De plus, le patient a tendance à diminuer de lui-même les posologies des médicaments prescrits ; celui-ci prendra de façon générale 3 g / jour de paracétamol.

Par ailleurs, on remarque que le quart des médecins interrogés prescrit en dessous de la posologie efficace par prise.



**Figure 3 : Répartition des prescriptions de paracétamol entre les doses journalières d'après une étude réalisée auprès de 162 médecins généralistes (Mars 2002).**

## 5. Recommandations des sociétés scientifiques

### 5.1. Prescription du paracétamol en première intention

#### 5.1.1. Dans l'arthrose

#### **La Société Britannique de Rhumatologie et le Collège Royal des Médecins.**

"Les antalgiques sont le traitement médicamenteux de 1<sup>ère</sup> intention. Le paracétamol devra être utilisé en premier, à raison de 0,5 à 1g, toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à un maximum de 4g/j." (10, 22)

**L'ACR (American College of Rheumatology)** dit que : "le paracétamol mérite d'être utilisé en traitement initial du fait de son coût, de son efficacité et de son profil de tolérance." (1)

**L'EULAR (European League Against Rheumatism)** le recommande en première intention dans la gonarthrose en 2000 et dans la coxarthrose en 2004 : "le paracétamol est l'antalgique oral à essayer en premier et, s'il est efficace, c'est l'antalgique oral à poursuivre au long cours." (13, 19, 26)

**L'APS (American Pain Society)** : "Pour les personnes souffrant d'arthrose, le paracétamol est le médicament de 1<sup>ère</sup> intention en cas de douleurs légères". (3)

#### 5.1.2. Chez le sujet âgé

**L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)** précise :

"Le paracétamol est l'antalgique le moins toxique. Dans les douleurs faibles à modérées par excès de nociception, il doit être prescrit en 1<sup>ère</sup> intention..." (42)

**L'AGS (American Geriatrics Society)** : "Chez le sujet âgé, le paracétamol est le médicament de choix pour soulager les douleurs musculo-squelettiques d'intensité légère à modérée à la posologie maximale de 4g/j." (2)

5.1.3. Chez les patients qui utilisaient le Vioxx<sup>®</sup> quand celui-ci a été retiré du marché

**L'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)**, le 1<sup>er</sup> octobre 2004 <sup>(40)</sup>, a indiqué dans un communiqué de presse lors du retrait du Vioxx<sup>®</sup>, anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) de la famille des coxibs utilisé pour soulager la douleur et l'inflammation, lors de maladies rhumatismales (arthrose et polyarthrite rhumatoïde), que le médicament à utiliser en première intention pour soulager la douleur des patients sous Vioxx<sup>®</sup> qui désiraient interrompre leur traitement, était le paracétamol.

5.1.4. Chez la femme enceinte

**L'AFSSaPS**, par une lettre à tous les professionnels de santé, datée du 12 décembre 2003, a rappelé la contre-indication de tous les AINS à partir du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse. <sup>(41)</sup>

Les atteintes décrites chez le fœtus et/ou le nouveau-né exposé *in utero* aux AINS sont consécutives à une inhibition de synthèse de prostaglandines fœtales et néonatales. Cette inhibition peut être responsable d'effets vasoconstricteurs sur certains territoires :

- Reins : insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant entraîner la mort.
- Appareil cardio-pulmonaire : constriction *in utero* du canal artériel pouvant provoquer:
  - une mort fœtale *in utero*,
  - une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelles chez le nouveau-né.

Ces atteintes peuvent apparaître lors de prises très brèves (1 jour), à posologies usuelles, et sont d'autant plus graves que l'exposition est proche de l'accouchement.

**Tous les AINS, y compris l'aspirine à doses supérieures ou égales à 500 mg/j et les inhibiteurs de COX2, sont inhibiteurs de synthèse des prostaglandines et donc susceptibles d'entraîner ce type d'effets.**

En raison de la gravité des effets décrits et compte tenu de la banalisation de la prescription des AINS, y compris en cours de grossesse, soins dentaires, otites, sinusites, douleurs lombaires et articulaires, céphalées, fièvre, hémorroïdes, paraphlébites, etc..., l'AFSSaPS a rappelé aux prescripteurs et aux pharmaciens que :

- **La prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée révolues), même en prise ponctuelle.**
- **Cette contre-indication concerne tous les AINS**, y compris l'aspirine à doses supérieures ou égales à 500 mg/j et les inhibiteurs de COX2, qu'ils soient sur prescription médicale ou en vente libre, et quelle que soit la voie d'administration.
- Une attention particulière est nécessaire pour éviter toute **auto-médication** avec les AINS pendant cette période à risque.
- Une **alternative** à ces médicaments existe pour faire face à des problèmes douloureux ou fébriles, quel que soit le terme de la grossesse (antalgiques de palier 1, 2 ou 3, corticoïdes ...).

Le palier I de référence chez la femme enceinte est donc bien le paracétamol.

## 5.2. Prescription du paracétamol jusqu'à 4 grammes par jour

### 5.2.1. Dans l'arthrose

**L'ACR (American College of Rheumatology)** dit que : "le paracétamol mérite d'être utilisé en traitement initial du fait de son coût, de son efficacité et de son profil de tolérance. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 4g." <sup>(1)</sup>

**La Société Britannique de Rhumatologie et le Collège Royal des Médecins.** "Les antalgiques sont le traitement médicamenteux de 1<sup>ère</sup> intention. Le paracétamol devra être utilisé en premier, à raison de 0,5 à 1g, toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à un maximum de 4 g / j." (10, 22)

#### 5.2.2. Dans les lombalgies chroniques

D'après l'**ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)** : "Il est recommandé d'optimiser la posologie en se conformant aux données de l'autorisation de mise sur le marché, soit jusqu'à 4 g / j administrés en 4 prises systématiques." (42)

#### 5.2.3. En post-opératoire

D'après la **SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation)** : "Il existe maintenant des études pour affirmer que le paracétamol possède un effet antalgique post-opératoire [...] le paracétamol doit être administré à la dose de 4 g / j chez l'adulte...". (49)

#### 5.2.4. Chez le sujet âgé

D'après l'**AGS (American Geriatrics Society)** :

"Chez le sujet âgé, le paracétamol est le médicament de choix pour soulager les douleurs musculo-squelettiques d'intensité légère à modérée à la posologie maximale de 4 g / j." (2)

#### 5.2.5. Dans la douleur cancéreuse chez l'adulte

D'après les **recommandations pour la Pratique Clinique pour la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire** (37, 44), la posologie habituelle du paracétamol est de 500 mg toutes les 4h (cette dose peut être multipliée par 1,5 voire par 2 en l'absence d'insuffisance hépatique et rénale ; l'augmentation doit être progressive). Cela signifie que la posologie du paracétamol dans les douleurs cancéreuses peut atteindre 1g toutes les 4h soit 6g par jour.

## **Partie pratique : l'observatoire 4P/4G mis en place par les laboratoires Théraplix / Aventis**

(Observatoire sur Palm des Prescriptions du Paracétamol à la Posologie de 4g/24h)

Suite à l'obtention de l'AMM en 2000 pour la posologie à 4 g / j en cas de douleurs plus intenses pour le paracétamol 1000 mg, les laboratoires Théraplix / Aventis ont voulu connaître les conditions de prescription en pratique courante du paracétamol à la posologie de 4 g / jour et caractériser la douleur associée à cette prescription. Ils ont donc décidé de mettre en place deux observatoires des prescriptions du paracétamol à la posologie de 4 g / 24h : l'un chez le médecin généraliste et l'autre chez le rhumatologue.

### **1. Qu'est-ce qu'un observatoire ?**

Un observatoire fait partie des études de phase IV (réalisées après commercialisation d'un médicament).

Il existe 3 sortes d'études de phase IV <sup>(39)</sup> :

- Les études qui apportent des connaissances scientifiques nouvelles
  - Les études qui approfondissent la connaissance du médicament dans ses indications reconnues. Ces études contribuent à améliorer l'utilisation du médicament :
    - Etudes en vue de nouveaux enregistrements (autres pays)
    - Etudes en vue de préciser les modalités du traitement (posologies, populations particulières, enfants et personnes âgées, interactions, etc)
    - Essais comparatifs complémentaires par rapport à d'autres références, à des produits apparus entre temps
    - Essais en vue de déterminer le mécanisme d'action
  - Les études qui ont pour but de démontrer l'intérêt thérapeutique dans de nouvelles indications non développées initialement pour des raisons de coût ou de délais.

La méthodologie de ces études est la même que celle des essais de phase II et III.

- Les études de pharmaco-économie

Il s'agit de calculer ce que coûte l'emploi du médicament dans ses conditions réelles d'utilisation. Les techniques sont les mêmes qu'avant l'AMM, mais il ne s'agit plus ici de prévisions mais de constatations. Ces études sont utiles pour aider au choix du décideur lorsqu'il existe des alternatives. Elles posent beaucoup de problèmes de méthodologie, de réalisation et de fiabilité ; elles sont peu développées en France pour l'instant.

- Les études de la réalité

Elles ont pour but de constater le « comportement » du médicament dans ses conditions réelles d'utilisation :

- Les études qui sont tournées vers les conditions de prescription (posologies, durée du traitement, etc.) ou vers les résultats du traitement. On apprécie comment le produit est utilisé et à quoi il sert.
- Les études de pharmacovigilance.

Ces études font appel à des méthodologies particulières, celles de la pharmaco-épidémiologie.

La pharmaco-épidémiologie est la discipline mettant en jeu les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologiques pour évaluer l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments. Les études observationnelles (épidémiologie descriptive) en font partie. Elles sont aussi appelées "études de bon usage". Elles consistent en l'observation d'une pratique sans intervenir sur le cours naturel des choses. Tout se serait passé de la même façon s'il n'y avait pas eu d'étude. Elles partent de la réalité du terrain et en réalisent une description la plus fidèle possible.

On cherche à savoir par qui, comment et pourquoi, à l'échelle d'une région ou d'un pays, un médicament est prescrit, délivré ou utilisé. On distingue :

- ✓ Les études de prescription qui décrivent la population des médecins prescripteurs, leurs motivations et leurs pratiques (posologie, durée, etc.)
- ✓ Les études de délivrance qui décrivent la population des pharmaciens dispensateurs et leurs pratiques (clientèle, recommandations, quantités, etc.)
- ✓ Les études de consommation qui décrivent la population des utilisateurs et leurs pratiques (achat, utilisation, observance, etc.).

Ces descriptions peuvent être comparées à un référentiel, tel le RCP.

Ces études constituent une aide à la décision pour les industriels et les pouvoirs publics. Par contre, elles ne permettent pas une analyse de causalité.

## **2. Comment construire un observatoire ?**

### **2.1. Première étape**

La première étape consiste à regarder ce qui a déjà été fait sur le sujet à travers la bibliographie existante.

### **2.2. Deuxième étape**

Une fois la première étape réalisée, on définit clairement les objectifs de l'observatoire.

### **2.3. Troisième étape**

Il faut chercher un leader d'opinion qui voudra bien apporter sa caution médicale à notre sujet d'étude. C'est lui qui rédige la lettre adressée aux médecins investigateurs.

## 2.4. Quatrième étape

La quatrième étape consiste à rédiger le protocole de l'observatoire, protocole qui est soumis au Conseil National de l'Ordre des médecins. Les parties suivantes doivent figurer dans le protocole :

□ Introduction / Justification.

Cette partie doit justifier la mise en place de l'observatoire. Pourquoi le met-on en place ?

□ Objectif.

Cette partie doit expliquer le but de l'observatoire. A quoi va-t-il servir ?

□ Calendrier général.

A cet endroit doivent figurer la date à laquelle l'observatoire débute et la date de la fin de la période d'inclusions. La date à laquelle sortira le rapport d'étude peut également être notée.

□ Critères d'évaluation.

Le critère principal et les critères secondaires d'évaluation doivent être mentionnés dans cette partie.

□ Méthodologie.

Le type d'observatoire et le déroulement de l'observatoire constituent cette partie.

- Le type d'observatoire décrit le type de l'étude, la population étudiée et le nombre de médecins participant à l'observatoire.  
Il décrit également le recrutement des patients (consécutif ou non, nombre de patients par médecin) et le mode de recueil des données.
- Le déroulement de l'observatoire décrit le nombre de visites nécessaires à l'étude par patient.

□ Sélection des patients.

Cette partie définit le nombre de patients, les critères d'inclusion et les critères de non-inclusion.

- Le nombre de patients doit être justifié par l'équation

$$e = 1,96 \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

où  $e$  est la précision du pourcentage  $p$  qui doit au

moins être égale à 5% et  $n$  l'effectif de l'échantillon.

- Les critères d'inclusion doivent lister les critères que doivent remplir les patients pour participer à l'observatoire.
- Les critères de non-inclusion doivent lister les critères que les patients inclus dans l'enquête ne doivent pas remplir.

□ Informations recueillies et critères d'évaluation.

Cette partie regroupe les questions posées au médecin au cours de l'observatoire.

□ Recueil des données.

On note ici le mode de recueil des données.

□ Analyse statistique.

Elle regroupe la justification du nombre de patients, les populations analysées et la méthode statistique.

- La justification du nombre de patients reprend la partie "nombre de patients" citée plus haut.
- Les populations analysées décrivent la population de patients inclus dans l'observatoire.
- La méthode statistique regroupe les principes généraux, la description de la méthode statistique, la recherche de paramètres dépendants et le logiciel utilisé.

□ Ethique – Protection des données de confidentialité.

Cette partie traite de l'information du patient, de la protection des données individuelles et de la confidentialité.

- Comme on parle ici d'observatoire, cette étude n'entre pas dans le cadre de la loi Huriet – Sérusclat <sup>(46)</sup> du 20 décembre 1988 modifiée. Toutefois, avant toute inclusion dans un observatoire, le médecin devra en informer le patient.
- Les données recueillies seront totalement anonymes et aucune identification des patients ne sera possible.

□ Rôle des divers intervenants.

Les items suivants seront abordés :

- Médecins et coordonnateur

Les données sont recueillies par des médecins et un médecin coordonne l'observatoire : c'est le médecin coordonnateur (le leader d'opinion qui apporte sa caution médicale à l'observatoire).

- Mise en place et clôture de l'observatoire

La visite de mise en place de l'observatoire, la ou les visite(s) de suivi et la visite de clôture de l'observatoire sont décrites.

- Constitution de la base de données, analyse statistique

Ce paragraphe est destiné à citer le cas échéant la société prestataire qui fait l'analyse statistique de l'étude.

- Responsabilités du laboratoire

Les points sur lesquels le laboratoire engage sa responsabilité sont listés ici.

□ Considérations administratives.

- Amendements

Ce paragraphe explique dans quels cas le laboratoire est autorisé à faire des amendements au protocole.

- Arrêt anticipé de l'observatoire

A cet endroit sont expliquées les situations dans lesquelles le laboratoire se réserve le droit d'interrompre l'observatoire chez un ou plusieurs médecin(s).

- Contrôle des données

Le laboratoire stipule qu'il se réserve le droit de vérifier l'existence des cas patients enregistrés.

## 2.5. « Avantages »

Si le laboratoire le désire, il peut prévoir un "avantage" pour les médecins observateurs. Le protocole de l'observatoire devra alors être soumis au Conseil National de l'Ordre des Médecins si la valeur de l'avantage en nature ou en espèce dépasse 30 euros. <sup>(39, 45, 48)</sup>

### 2.5.1. Principes

Les professionnels, dans le choix qu'ils font d'un médicament (remboursé par la sécurité sociale), doivent être guidés par des considérations d'ordre exclusivement médical.

En conséquence, tout avantage qui pourrait leur être consenti et qui serait de nature à influencer ce choix, est interdit.

### 2.5.2. Champs d'application

- ✓ Professionnels concernés : médecins et le cas échéant, les chirurgiens dentistes, les sages femmes, les infirmiers, les kinésithérapeutes, les orthophonistes, les orthoptistes, les pharmaciens.
- ✓ Entreprises concernées : laboratoires pharmaceutiques mais aussi les sociétés de communication agissant pour leur compte.

### 2.5.3. Avantages interdits

- ✓ En espèces : commissions, ristournes, remboursements de frais, etc.
- ✓ En nature : cadeaux, invitations, voyages d'agrément, etc.

Ceci concerne les professionnels mais aussi leurs proches et les associations dont ils sont membres.

#### 2.5.4. Exonérations

Restent autorisés, sous réserve du respect d'une procédure particulière, un certain nombre d'avantages :

- ✓ Avantages consentis à des organismes constitués de professionnels de la santé et n'ayant que des visées collectives
- ✓ Avantages de valeur négligeable ayant trait à l'usage professionnel.

Par référence aux barèmes fiscaux, l'avantage négligeable ne doit pas dépasser une contre-valeur de 30 euros. D'un point de vue éthique, ces avantages devraient avoir un rapport avec l'activité professionnelle du médecin. <sup>(48)</sup>

### **3. L'observatoire 4P/4G chez le médecin généraliste <sup>(5)</sup>**

#### **3.1. Objectif**

L'objectif de l'observatoire 4P/4G mis en place par les laboratoires Théraplix / Aventis était de connaître les conditions de prescription en pratique courante du paracétamol à la posologie de 4g/24h et la population de patients concernée, en caractérisant la douleur associée à cette prescription.

Cet observatoire a été réalisé dans un premier temps chez le médecin généraliste et sera réalisé dans un 2<sup>ème</sup> temps chez le rhumatologue.

#### **3.2. Méthodologie**

Il s'agit d'une étude ouverte, observationnelle, descriptive, prospective, multicentrique, nationale. En ce qui concerne le recrutement, chaque médecin devait inclure les 4 premiers patients consécutifs, répondant aux critères d'inclusion, ceci dès l'ouverture de leur centre.

Etaient éligibles les hommes et les femmes, âgés de plus de 18 ans, présentant une douleur justifiant d'un traitement par paracétamol à 4g/24h, acceptant de participer à l'observatoire, ne présentant ni hypersensibilité au paracétamol, ni insuffisance hépatocellulaire ou rénale et ne bénéficiant pas d'un traitement à 4g/24h de paracétamol.

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'un APD (Assistant Personnel Digital) spécialement programmé à cet effet.

#### **3.3. Résultats**

##### **3.3.1. Déroulement de l'étude**

992 médecins généralistes répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain ont accepté de participer à l'enquête et ont reçu le matériel de l'étude. Parmi ceux-ci, 988 ont retourné l'APD (Assistant Personnel Digital) en fin d'étude.

Sur les 988 machines récupérées, 137 ne contenaient aucune donnée exploitable, les piles étant déchargées. Enfin, pour 21 machines, aucune donnée n'était disponible bien que le programme fût toujours opérationnel. Au total, ce sont les données de 3196 patients de 830 investigateurs qui ont été récupérées.

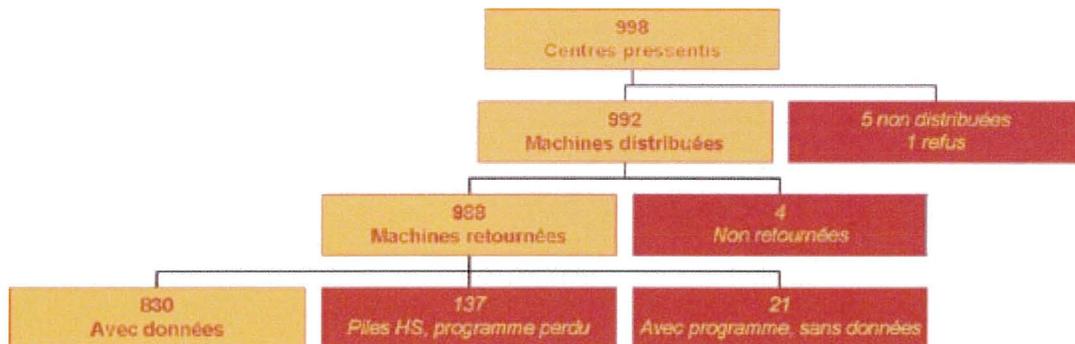


Figure 1 : Déroulement de l'étude

Les données de 297 centres n'ont pas été prises en compte dans l'analyse dans la mesure où les horaires de saisie des différents patients étaient incompatibles avec un recueil prospectif des données et surtout avec la participation active du patient, notamment pour l'évaluation de l'intensité de la douleur à l'aide de l'EVA électronique sur APD.

Pour ces centres, le délai moyen entre la saisie du premier et du dernier patient était inférieur à un quart d'heure, ce qui suggère une saisie des données *a posteriori*, sachant qu'il faut au minimum 4 minutes pour compléter le questionnaire.

La population analysée est donc composée de 2130 patients inclus dans 553 centres.

### 3.3.2. Caractéristiques des centres investigateurs

La répartition géographique des 553 centres investigateurs est illustrée par la figure 2.

L'île de France est la région la plus représentée avec 98 centres investigateurs, suivie des régions Rhône-Alpes (55 centres investigateurs), Centre (52 centres investigateurs) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (48 centres investigateurs). A

l'inverse, les régions les moins représentées sont : le Limousin (1 centre investigateur), la Corse (2 centres investigateurs), l'Auvergne et la Bourgogne (6 centres investigateurs chacune). La majorité des investigateurs (87,7 %) a inclus les 4 patients prévus par le protocole. Ils sont 9,7 % à avoir inclus 3 patients, les autres n'ayant recruté que 2 patients.

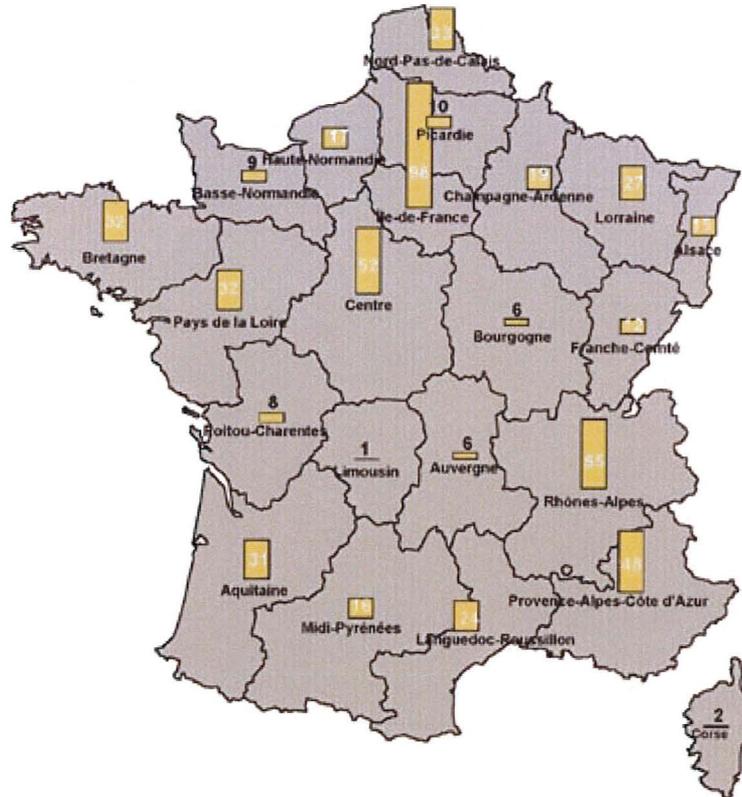


Figure 2 : Répartition géographique des centres investigateurs (N = 553)

### 3.3.3. Caractéristiques des patients

L'échantillon constitué est conforme à ce qui était attendu : on note une légère prédominance féminine (55%), proche de ce qui se retrouve dans la population générale, une distribution harmonieuse de l'âge autour de 60 ans avec des proportions comparables pour les intervalles 30 à 39 ans et 70 à 79 ans (figure 3), une légère surcharge pondérale avec un poids moyen de 70,7 kg pour 167,7 cm.

Les patients présentaient dans 78,8 % des cas une douleur locale. Elle était le plus souvent de caractère mécanique (65,4 %) et plus souvent aiguë (50,2 %) ou chronique (35,2 %). L'intensité maximale de la douleur au cours des 24

dernières heures évaluée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique électronique était importante avec une moyenne de 63,1 +/- 17,9 mm (tableau 1). La distribution des intensités douloureuses est légèrement asymétrique, orientée vers les valeurs élevées, avec un pic pour les intensités de 60 à 69 mm. Près de 88 % des patients présentaient une Echelle Visuelle Analogique supérieure à 40 mm (figure 4).

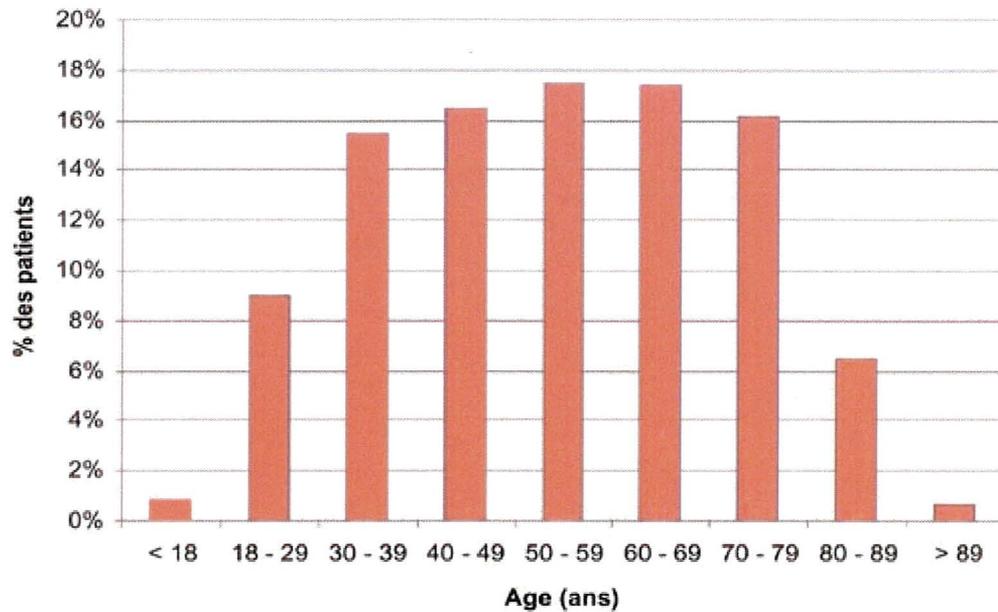
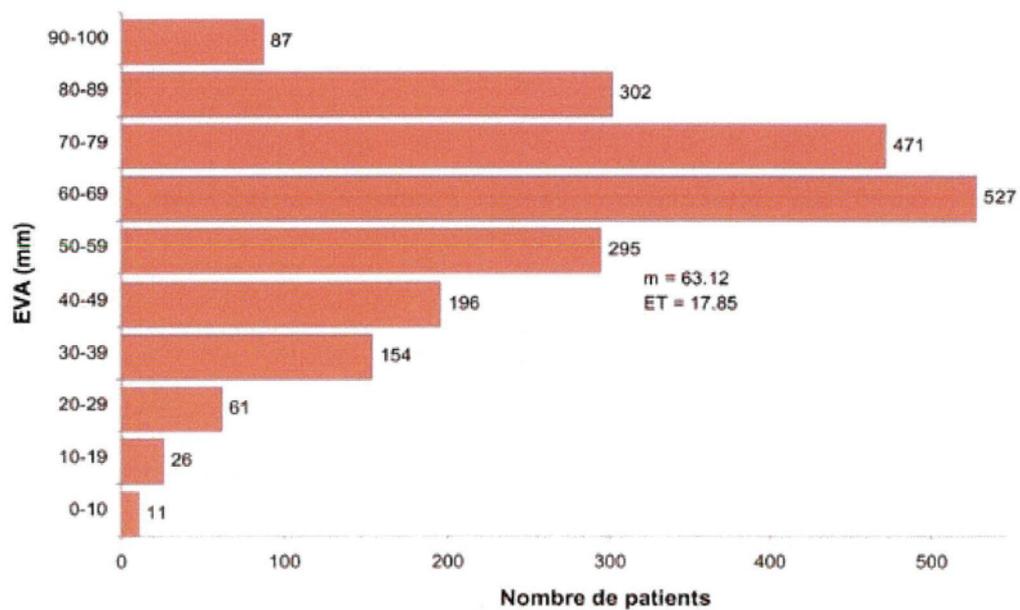


Figure 3 : Histogramme de répartition des âges des patients (N = 2130)

**Tableau 1 : Caractéristiques de la douleur (N = 2130)**

Tableau 1 Caractéristiques de la douleur (N = 2 130).		
Intensité <sup>(1)</sup> (mm, EVA électronique)		63,1 ± (17,9)
Localisation <sup>(2)</sup>	Locale	1 679 (78,8 %)
	Diffuse	451 (21,2 %)
Caractère <sup>(2)</sup>	Mécanique	1 393 (65,4 %)
	Inflammatoire	737 (34,6 %)
Type <sup>(2)</sup>	Aiguë	1 070 (50,2 %)
	Chronique	750 (35,2 %)
	Récurrente	310 (14,6 %)

<sup>(1)</sup> m (ET). <sup>(2)</sup> n (%).

**Figure 4 : Distribution de l'intensité douloureuse maximale au cours des 24 dernières heures (N = 2130)**

Dans un peu plus de 2/3 des cas, la douleur était d'origine rhumatologique (67,2 %) répartie de la façon suivante :

- douleurs arthrosiques (29%)
- lombalgies (27 %)
- cervicalgies (12 %)
- lombosciatiques (9%)
- dorsalgies (8%)
- rhumatismes inflammatoires (7%)
- rhumatismes ab-articulaires (4%)
- autres atteintes rhumatologiques (4%)

Les douleurs post-traumatiques sont citées pour 11,5 % des patients. Les douleurs ORL, essentiellement dues à des angines, sinusites ou rhinopharyngites ne sont rapportées que pour 7,9 % des patients et les céphalées et migraines pour 6,1 % d'entre eux. Les douleurs secondaires à un acte médico-chirurgical sont citées pour 2,3 % des patients, les dysménorrhées pour 1 % (figure 5). La fièvre était associée dans 9,9 % des cas.

Le dosage 1000 mg sous forme de comprimé effervescent est le plus prescrit (87,7 %). Les horaires moyens des prises étaient 8h, 12h, 17h et 21h. La durée de prescription se répartissait comme suit : de 1 à 3 jours (3,7 %), de 4 à 7 jours (31,9 %), de 8 à 14 jours (42,3 %), 3 semaines (3,3 %), un mois (10,2 %), un mois renouvelables au moins une fois (8,6 %) (figure 6).

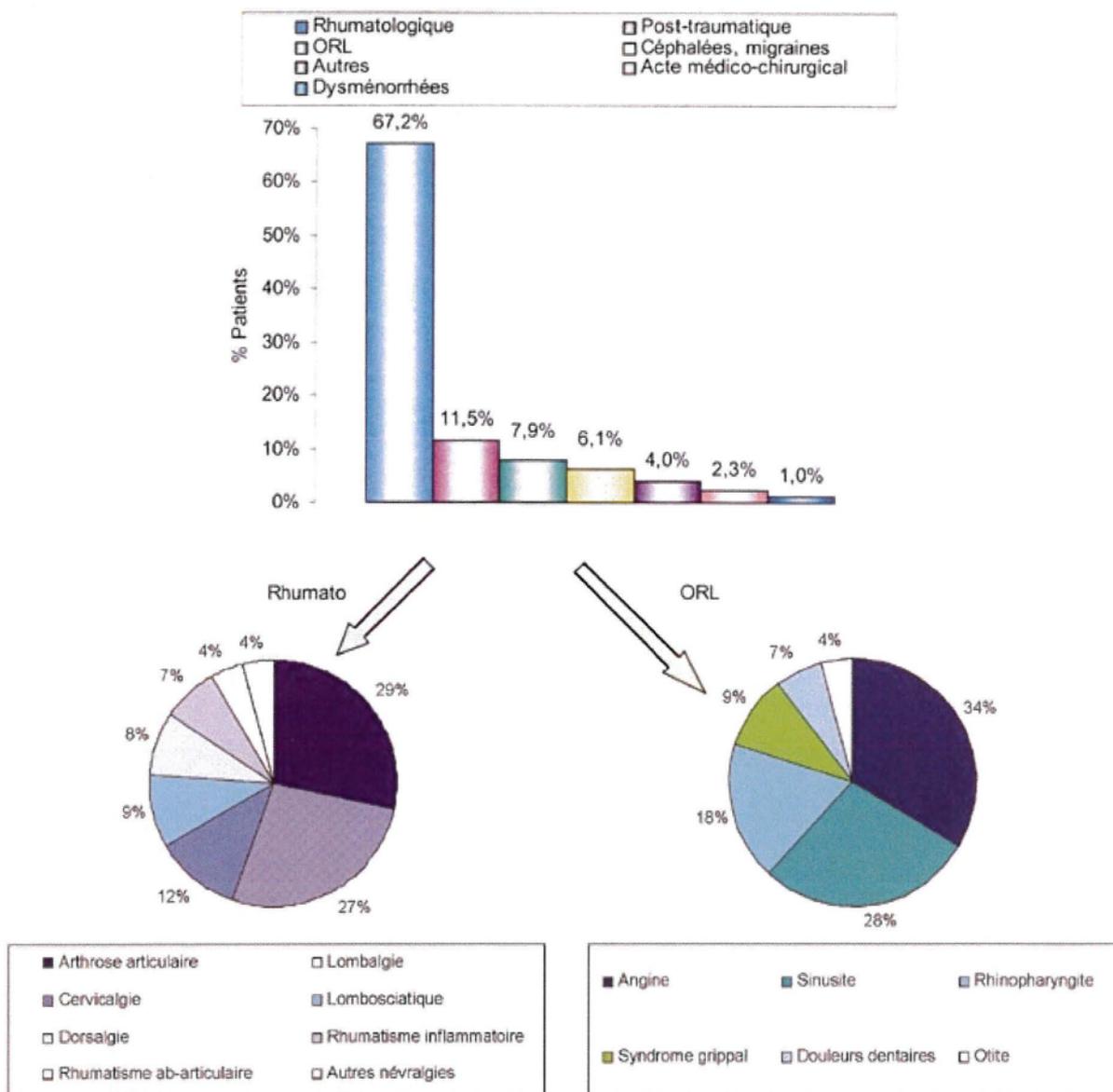
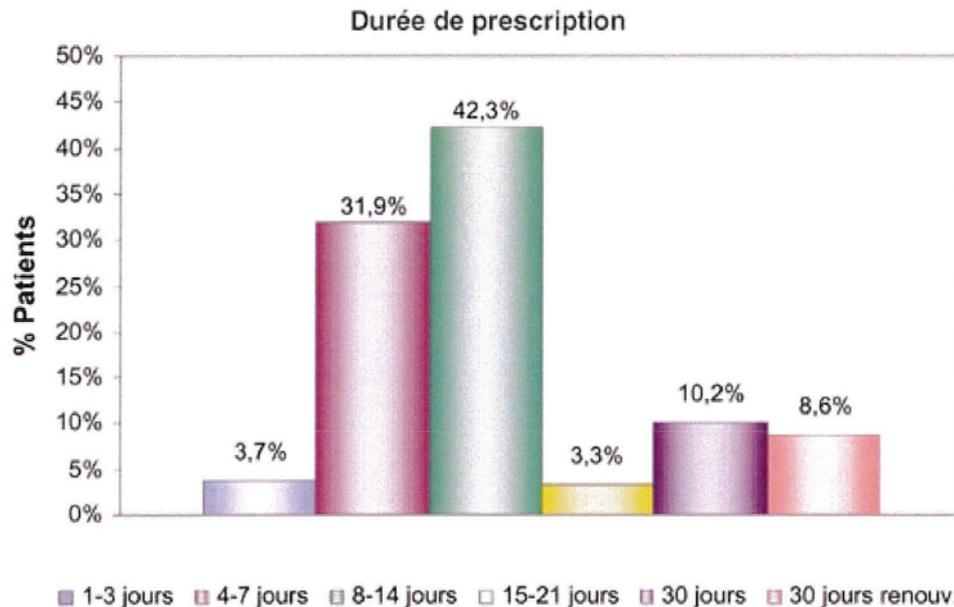


Figure 5 : Répartition de l'étiologie principale de la douleur (N = 2130)



**Figure 6 : Durée de prescription du paracétamol à 4 grammes par jour**

Près des deux tiers des patients (63,5 %) prenaient de 1 à 4 traitements associés. Le plus souvent, il s'agissait d'un traitement sans rapport avec la douleur (30,6 %). Pour les traitements en rapport possible ou probable avec la douleur, les AINS à dose anti-inflammatoire (23,2 %), les protecteurs gastriques (9,3 %), les anti-arthrosiques (7,1 %) et les AINS à dose antalgique (5,2 %) sont le plus fréquemment cités. L'association avec la codéine ne concerne que 0,4 % des cas, avec l'aspirine 1 % des patients analysés et avec le tramadol 1,9 %. Les anti-cox 2 sont plutôt rarement co-prescrits : 3,9 % pour le célécoxib et 2 % pour le rofécoxib (avant son retrait du marché) (tableau 2).

#### 3.3.4. Utilisation des échelles d'auto-évaluation de la douleur

Les médecins généralistes étaient également invités à indiquer leurs habitudes d'utilisation des différentes échelles d'auto-évaluation de l'intensité de la douleur. 64,5 % des investigateurs déclarent utiliser parfois les outils d'auto-évaluation de l'intensité douloureuse, 7 % disent les utiliser toujours. Ils sont 28,5 % à concéder ne pas s'être approprié cette pratique. L'Echelle Visuelle Analogique est l'outil d'auto-évaluation de la douleur le plus fréquemment cité par les investigateurs (65,2 %), loin devant l'Echelle Verbale Simple (8,7 %) et l'Echelle Numérique (3,3 %).

**Tableau 2 : Caractéristiques des co-prescriptions (N = 2130)**

Tableau II Caractéristiques des co-prescriptions (N = 2 130).		
Nombre de co-prescriptions	Aucun	778 (36,5 %)
	1	981 (46,1%)
	2	295 (13,8%)
	3	72 (3,4%)
	4	4 (0,2%)
Traitement sans rapport avec la douleur		651 (30,6 %)
AINS		495 (23,2 %)
Protecteur gastrique		198 (9,3 %)
Anti-arthrosique		152 (7,1 %)
AINS faible dose (dose antalgique)		111 (5,2 %)
celécoxib		83 (3,9 %)
rofécoxib		43 (2,0 %)
tramadol		41 (1,9 %)
aspirine		21 (1,0 %)
codéine		8 (0,4 %)

### 3.4. Conclusion

Cet observatoire a permis de qualifier le terme "douleur plus intense", justifiant la prescription de paracétamol à la posologie quotidienne de 4g, tel qu'il est perçu par les médecins généralistes. Il s'agit plutôt d'une douleur intense (63 mm en moyenne à l'EVA), localisée, à caractère mécanique, plus souvent aiguë que chronique, essentiellement d'origine rhumatismale ou à un degré moindre post-traumatique.

## 4. L'observatoire 4P / 4G chez le rhumatologue

### 4.1. Introduction – Justification

Le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou dans les états fébriles. La posologie habituelle est de 500 à 1000 mg par prise à renouveler au bout de 6 à 8 heures, avec une posologie quotidienne de 3 g. Cependant, en cas de douleurs plus intenses ou ne cédant pas à 3g/jour, la posologie peut être portée à 4g/jour, en respectant toujours un intervalle de 4 heures minimum entre 2 prises.

La prescription à la dose de 4g/jour repose en partie sur une notion mal définie dans l'AMM de « douleur plus intense ». Il semble intéressant de cerner plus précisément ce que recouvre cette notion imprécise de « douleur plus intense », et d'observer comment elle se traduit dans la pratique courante du médecin rhumatologue de ville français.

Les douleurs susceptibles d'être traitées dans ce cadre couvrent un vaste champ qui s'étend des douleurs rhumatologiques aux douleurs post-traumatiques et à celles qui accompagnent les infections de la sphère ORL, .... Les douleurs d'origine rhumatologique ont une place prépondérante dans les indications de prescription du paracétamol à la posologie de 4g/jour. <sup>(1, 2, 3, 10, 13,</sup>

<sup>41)</sup> Un observatoire récent mené auprès de 992 médecins généralistes français et portant sur près de 3200 patients a montré que dans 2/3 des cas la prescription de paracétamol à la dose de 4g/jour était motivée par des douleurs de ce type. <sup>(5)</sup> Toutefois, les patients pris en charge par le généraliste et ceux pris en charge par le rhumatologue ne présentent pas les mêmes caractéristiques. Il apparaît donc intéressant de connaître le profil de prescription du paracétamol à 4g/jour chez des patients pris en charge par le spécialiste et de comparer les données trouvées à celles observées chez le médecin généraliste concernant les douleurs d'origine rhumatologique. La grande variété des douleurs d'origine rhumatologique fait que l'étude des caractéristiques de la population relevant d'un traitement symptomatique de la

douleur par 4g/ jour de paracétamol ne peut s'envisager que dans le cadre d'un vaste observatoire prospectif.

La mise en place d'un observatoire, ouvert, longitudinal et prospectif doit permettre de préciser la notion de « douleur plus intense » et de mieux caractériser la population de patients qui sont redevables d'un traitement par antalgique de palier I en rhumatologie. Une connaissance plus approfondie de ces patients permettra, à terme, une meilleure prise en charge en rhumatologie des patients douloureux.

## 4.2. Objectifs

Les objectifs de cet observatoire sont :

- connaître les conditions de prescription du paracétamol à la posologie de 4g/24h en pratique courante de rhumatologie et la population de patients concernée, en caractérisant la douleur justifiant cette prescription,
- évaluer les facteurs déterminants de la prise en charge de la douleur selon l'avis des rhumatologues et celui des patients.

## 4.3. Calendrier général

Le début de l'observatoire avait été prévu le 1<sup>er</sup> septembre 2004.

La fin des inclusions avait été prévue le 31 octobre 2004.

## 4.4. Critères d'évaluation

### 4.4.1. Critère principal

Le critère principal d'évaluation de l'observatoire repose sur la description des modalités de prescription en rhumatologie de ville du paracétamol à la posologie de 4g/jour en caractérisant la symptomatologie douloureuse des patients traités par 4g/jour de paracétamol.

#### 4.4.2. Critères secondaires

Les critères secondaires d'évaluation de l'observatoire sont : la description de la population des patients douloureux traités par paracétamol à posologie de 4g/jour en rhumatologie de ville, l'évaluation des éléments importants pour la prise en charge de la douleur selon le patient et également selon le rhumatologue et enfin l'utilisation des échelles d'auto-évaluation de la douleur.

#### 4.5. Méthodologie

##### 4.5.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude ouverte, observationnelle, descriptive, prospective, multicentrique, nationale.

La population étudiée sera constituée de tous les patients répondant aux critères d'inclusion (voir chapitre 4.7.2) et suivis par l'un des 600 rhumatologues répartis sur l'ensemble du territoire français.

Le recrutement sera consécutif ; chaque médecin devant **obligatoirement** inclure chacun des 4 patients consécutifs, répondant aux critères d'inclusion, ceci dès l'ouverture de son centre.

Les données de chaque patient seront toutes recueillies lors de son inclusion.

##### 4.5.2. Déroulement de l'observatoire

L'observatoire comportera une seule visite ; l'ensemble des informations a été recueilli lors de l'inclusion du patient.

#### 4.6. Sélection des centres

La représentativité de l'échantillon des centres sera assurée par un tirage au sort, réalisé à partir d'un fichier Théraplix, validé par CEGEDIM, comportant l'ensemble des médecins rhumatologues français.

Après tirage au sort, les médecins rhumatologues seront contactés afin de leur proposer de participer à l'observatoire, selon un ordre déterminé par le tirage au sort jusqu'à constitution d'une liste finale de 600 médecins observateurs.

#### 4.7. Sélection des patients

##### 4.7.1. Nombre de patients

Il est prévu que 600 rhumatologues incluent 2400 patients. La justification du nombre de patients nécessaires est détaillée dans le paragraphe 4.10.2.

Les situations dans lesquelles la prescription de paracétamol à la posologie de 4g/jour est possible en rhumatologie sont nombreuses. La proportion relative de ces diverses indications n'est pas connue.

##### 4.7.2. Critères d'inclusion

Seront inclus dans l'observatoire des patients :

- des deux sexes,
- âgés de 18 ans et plus,
- consultant pour une pathologie rhumatologique,
- dont la douleur justifie un traitement par paracétamol à 4g / jour,
- acceptant de participer à l'observatoire.

##### 4.7.3. Critères de non-inclusion

Ne devront pas être inclus dans l'observatoire les patients :

- ne souffrant pas d'une douleur justifiant la prescription de paracétamol à la posologie de 4g/jour,
- ayant une hypersensibilité au paracétamol,
- ayant une insuffisance hépatocellulaire,
- ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min),
- recevant déjà un traitement à 4g/24h de paracétamol.

## 4.8. Informations recueillies et critères d'évaluation

Les données concernant les 4 premiers patients consécutifs vus en consultation et acceptant de participer à l'observatoire seront recueillies par chaque médecin.

Chaque question devra obligatoirement être renseignée.

### 4.8.1. Informations relatives au médecin

On recueillera les informations suivantes : l'âge, le sexe et le département d'exercice du médecin.

### 4.8.2. Caractéristiques générales du patient

On recueillera des informations concernant le sexe, l'âge, le poids et la taille pour chaque patient.

### 4.8.3. Caractéristiques de la douleur

On recueillera pour chaque patient des informations sur :

- L'étiologie de la douleur (arthrose périphérique, cervicalgie, dorsalgie, lombalgie, lombosciatique, autre névralgie, rhumatisme inflammatoire, rhumatisme abarticulaire ou autre pathologie rhumatologique).
- ✓ Pour l'arthrose périphérique, il faudra préciser :
  - le type d'arthrose (coxarthrose, gonarthrose ou autres),
  - la localisation (droite ou gauche),
  - la date de début (jour, mois et année),
  - la date de début de la poussée actuelle (jour, mois, année),
  - le nombre de poussées annuelles,
  - la planification ou non d'une chirurgie.
- ✓ Pour la cervicalgie, la dorsalgie, la lombalgie et le rhumatisme abarticulaire, il faudra préciser :
  - la date de début (jour, mois, année),

- la date de début de la poussée actuelle (jour, mois, année),
  - le nombre de poussées annuelles.
- ✓ Pour la lombosciatique, il faudra préciser :
- la localisation (L5, S1, droite ou gauche),
  - la date de début (jour, mois, année),
  - la présence ou non d'un conflit disco-radiculaire,
  - la planification ou non d'une chirurgie.
- ✓ Pour les autres névralgies et les autres pathologies rhumatologiques, il faudra préciser :
- le type de névralgie ou de pathologie rhumatologique,
  - la date de diagnostic (jour, mois, année).
- ✓ Pour le rhumatisme inflammatoire, il faudra préciser :
- le type (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou autre),
  - la date de début (jour, mois, année),
  - la date de début de la poussée actuelle (jour, mois, année),
  - le nombre de poussées annuelles.
- L'intensité de la douleur ; le patient devra indiquer par un trait vertical l'intensité maximale de sa douleur au cours des 24 dernières heures sur une Echelle Visuelle Analogique.
- Le type de douleur : aiguë ( $\leq 7$  jours), subaiguë ( $> 7$  jours et  $< 3$  mois), chronique ( $> 3$  mois) ou récidivante.
- Le caractère de la douleur (inflammatoire ou mécanique).
- La localisation de la douleur (localisée ou diffuse).

- L'impact de la douleur sur l'activité physique du patient. Le patient a-t-il réduit ou non son activité physique ? Le patient a-t-il observé un repos au lit ?

#### 4.8.4. Caractéristiques de la prescription

On recueillera les données suivantes :

- S'agit-il d'un traitement à 4g/24h en 1<sup>ère</sup> intention ? Si non, s'agit-il d'une augmentation de la posologie du paracétamol à 4 g / 24 h ou d'une substitution à un autre antalgique (préciser lequel) ?
- Quelle forme galénique a été prescrite (cp 1000 mg à avaler, cp 1000 mg effervescent, cp 500 mg à avaler, cp 500 mg effervescent, gélule 500 mg, sachet 500 mg, autre (à préciser)) ?
- Quels sont les horaires des 4 prises ?
- Quelle est la durée du traitement en jours ?

#### 4.8.5. Traitements associés

On recueillera les informations suivantes :

Quelle(s) molécule(s) le médecin a-t-il associée(s) au traitement par paracétamol à 4 g/jour (tramadol, codéine, aspirine faiblement dosé ( $\leq 325$  mg/j), aspirine à dose antalgique, AINS faiblement dosé, AINS dose anti-inflammatoire, rofécoxib, célécoxib, autre coxib, protecteur gastrique, anti-arthrosique, autre (à préciser)) ?

#### 4.8.6. Eléments importants dans la prise en charge de la douleur selon le patient

Le patient sera invité à donner son appréciation sur des éléments importants, selon lui, dans la prise en charge de sa douleur. Pour chacune des affirmations suivantes il devra donner une note entre 0 (pas d'accord du tout) et 10 (tout à fait d'accord).

- 1 - Le meilleur expert de votre douleur, c'est vous !
- 2 - Apprendre à évaluer votre douleur pour l'expliquer à votre médecin, c'est la garantie d'une meilleure prise en charge
- 3- Bien communiquer avec votre médecin, c'est mieux comprendre la cause de votre douleur et son traitement
- 4- Bien comprendre le traitement, encourage à mieux le suivre
- 5- Votre médecin et vous êtes « partenaires » dans le traitement de la douleur.

#### 4.8.7. Eléments importants dans la prise en charge de la douleur selon le médecin

Le médecin enquêteur devra donner son appréciation sur des éléments importants conditionnant, selon lui, la qualité de la prise en charge de la douleur de son patient.

Pour chacune des affirmations suivantes il devra donner une note entre 0 (pas d'accord du tout) et 10 (tout à fait d'accord).

- 1- Je montre à mon patient que **je crois** à sa douleur
- 2- Je lui **explique** les mécanismes de la douleur et je le rassure sur les **causes**
- 3- Je précise avec lui le **profil évolutif** de sa douleur
- 4- Je lui demande de **quantifier** sa douleur avec les outils d'auto-évaluation
- 5- Je lui demande de **suivre** et d'**exprimer** sa douleur à l'aide de ces outils d'auto-évaluation
- 6- Je légitime le **traitement symptomatique**
- 7- J'explique le **choix du médicament**, notamment le rapport **efficacité / tolérance**
- 8- J'explique le **mode de prise** de ma prescription
- 9- Je m'assure que **tout a été dit**
- 10- Je fais passer l'idée d'un **partenariat thérapeutique** avec mon patient.

#### 4.8.8. Utilisation des échelles d'auto-évaluation de la douleur

Chaque médecin enquêteur devra préciser la fréquence avec laquelle il utilise dans sa pratique, chacune de ces échelles d'auto-évaluation (jamais, parfois, toujours) :

- EVA (Echelle Visuelle Analogique),
- EN (Echelle Numérique),
- EVS (Echelle Verbale Simple).

#### 4.9. Recueil des données

Chaque médecin observateur devra compléter un questionnaire médecin (cf. paragraphes 4.8.1 et 4.8.7).

Pour chaque patient inclus dans l'observatoire, les données seront recueillies à l'aide d'un cahier d'observation totalement anonyme.

Les visiteurs médicaux sont chargés de collecter les questionnaires médecin et les cahiers d'observations dans les centres observateurs dont ils ont la charge. Les différents éléments seront retournés à la société en charge de la gestion et du traitement des données de l'observatoire.

Une assistance téléphonique sera accessible de 9 heures à 18 heures du lundi au vendredi. En dehors de ces heures les médecins pourront laisser un message sur un répondeur téléphonique.

#### 4.10. Analyse statistique

##### 4.10.1. Sous-groupes pris en compte dans le calcul du nombre de patients

On s'intéressera à décrire l'échantillon en fonction des différentes classes de pathologies rhumatismales : arthrose périphérique, cervicalgie, dorsalgie, lombalgie, lombosciatique, rhumatisme inflammatoire, rhumatismes abarticulaires.

La répartition des prescriptions de paracétamol à 4 g / j chez le rhumatologue

sera très probablement différente de celle observée chez le médecin généraliste.

Il paraît néanmoins raisonnable de penser que la majorité des sous-groupes auront un effectif au moins égal 10 % de la population totale.

Dans ce cas, l'effectif retenu permettra l'évaluation de tout pourcentage calculé dans ce sous groupe avec une précision au moins égale à 6,3% (valeur de  $e$  pour  $p = 0,5$  et  $n = 240$ ).

#### 4.10.2. Justification du nombre de patients

Le nombre de patients nécessaire est estimé à partir de la précision souhaitée des pourcentages estimés dans l'enquête.

Les pourcentages observés  $p$  à partir de l'échantillon de taille  $n$  suivent une loi binomiale de moyenne  $P$  (proportion vraie dans la population totale, inconnue) et de variance  $V_p = \frac{P(1-P)}{n}$ . Lorsque  $n$  est grand et  $p$  suffisamment éloigné de

0 et de 1, la loi binomiale peut être approchée par la loi normale centrée réduite  $N(0,1)$ .

Dans ces conditions, la précision  $e$  varie en fonction du pourcentage estimé  $p$  et est donnée, en situation bilatérale, pour un risque  $\alpha$  donné et un échantillon

de taille  $n$ , par l'expression  $e = \varepsilon_{\alpha/2} \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$  où  $\varepsilon_{\alpha/2}$  est le percentile  $1-\alpha/2$  de

la loi normale centrée réduite. Pour un risque  $\alpha = 5\%$  on a  $\varepsilon_{\alpha/2} \approx 1,96$  et pour estimer les pourcentages avec une précision  $e \leq 2\%$ , il faut inclure 2400 patients.

Cet effectif permet également de déterminer avec une précision d'au moins 6,3 % toute proportion dans un sous-groupe de patients qui ne représenterait que 10 % de la population générale (Figure 1).

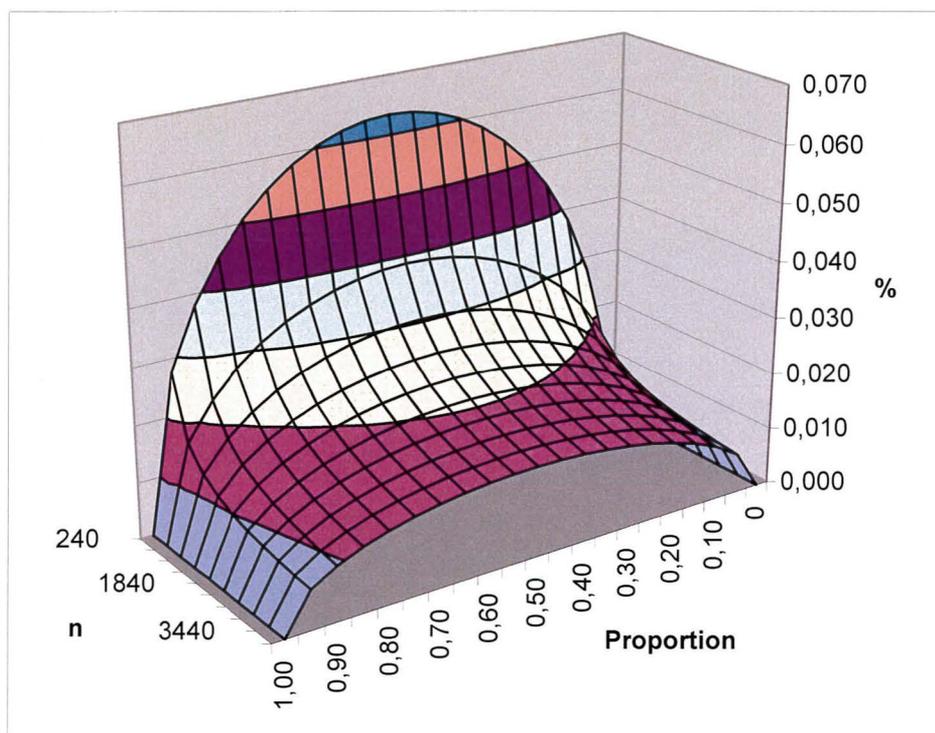


Figure 7 : Précision d'une proportion en fonction de la taille de l'échantillon

#### 4.10.3. Populations analysées

Les données seront présentées pour l'ensemble des patients inclus dans l'observatoire.

#### 4.10.4. Méthode statistique

##### *4.10.4.1. Principes généraux*

Compte tenu du caractère ouvert non comparatif de l'observatoire, l'analyse sera descriptive.

Un plan d'analyse détaillé sera établi avant de débiter l'analyse des données. Les tests statistiques effectués pour la recherche de paramètres explicatifs ne le sont que dans le cadre d'une sélection de paramètres pour la construction éventuelle d'un modèle explicatif multivarié.

#### **4.10.4.2. Description univariée**

Pour toutes les données recueillies on fournira :

- Pour les données continues : les tables de statistiques descriptives donnant l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne, l'écart type, l'erreur standard de la moyenne, les valeurs minimum, médiane et maximum.
- Pour les données catégorielles : les tables de statistiques descriptives donnant les effectifs par classe et le pourcentage par rapport à l'effectif de l'observatoire et l'intervalle de confiance à 95% du pourcentage calculé en utilisant l'estimation normale de l'écart type d'une proportion.

#### **4.10.4.3. Recherche de paramètres explicatifs indépendants**

On recherchera des liens éventuels entre les caractéristiques de la prescription et les informations relatives aux caractéristiques du patient et de la douleur. Pour cela on établira des tableaux de statistiques descriptives croisant les variables entre elles. Les associations potentielles entre les différentes variables seront identifiées par des tests univariés.

Les résultats ne seront donnés qu'en termes de facteurs prédictifs significatifs ou non, sans quantification de l'effet.

1. Pour tester l'indépendance de 2 variables qualitatives on utilisera le test exact de Fisher bilatéral.
2. Pour tester l'indépendance entre une variable de type continu et une variable catégorielle on utilisera une analyse de variance à un facteur.
3. Pour tester l'indépendance entre deux variables de type continu, on utilisera une analyse de covariance.

Le seuil retenu pour affirmer la dépendance de 2 variables sera de 10 %. Ces tests ne sont effectués que pour identifier des variables potentiellement dépendantes.

Si une variable semble dépendante de plusieurs autres, on cherchera à construire un modèle d'analyse multivariée par régression logistique si la variable expliquée est qualitative, par analyse de variance / covariance s'il s'agit d'une variable quantitative.

Pour construire ce modèle on utilisera une approche pas à pas ascendant en utilisant comme seuil d'entrée et de maintien dans le modèle la valeur  $p = 0,10$ . Si deux ou plusieurs variables explicatives retenues dans le modèle apparaissent significativement liées entre-elles (ci-dessus) on ne retiendra dans le modèle final que celle entrée en premier dans le modèle en construction pour obtenir un modèle n'intégrant que des paramètres explicatifs indépendants entre eux.

#### **4.10.4.4. Logiciel**

Les données seront analysées à l'aide du logiciel SAS (version 8.2 ou ultérieure) sous Windows.

On utilisera les procédures UNIVARIATE, FREQ, MEANS, MIXED, LOGISTIC de SAS.

### **4.11. Ethique – Protection des données et confidentialité**

#### **4.11.1. Information du patient**

Cette étude n'ayant aucune influence sur le traitement et étant un simple observatoire de la prise en charge des patients douloureux traités par paracétamol 4g/jour, elle n'entre pas dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat<sup>(46)</sup> du 20 décembre 1988 modifiée. Toutefois, avant toute inclusion dans l'observatoire, le médecin devra en informer le patient et obtenir son accord verbal.

#### 4.11.2. Protection des données individuelles et confidentialité

Les données recueillies seront totalement anonymes et aucune identification des patients ne sera possible. Afin de respecter la confidentialité des observations et en accord avec la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 6 août 2004<sup>(47)</sup>, aucun moyen d'identification des patients ne sera accessible, tant pour Théraplix que pour les personnes chargées de la vérification et du traitement des données.

#### 4.12. Rôle des divers intervenants

##### 4.12.1. Médecins et Coordinateur

Le recueil des données des patients inclus sera réalisé par 600 médecins rhumatologues répartis sur le territoire français.

La coordination de l'observatoire sera sous la responsabilité du Professeur Philippe Bertin, Service de Rhumatologie et de Thérapeutique, CHU Dupuytren, Limoges.

##### 4.12.2. Mise en place et clôture de l'observatoire

La mise en place et la clôture de l'observatoire seront assurées par le réseau des visiteurs médicaux Théraplix.

###### *4.12.2.1. Visite de mise en place de l'observatoire*

Les visiteurs médicaux Théraplix sont chargés d'expliquer aux médecins participant à l'observatoire le protocole et l'utilisation des formulaires de recueil des données.

Ils leur fourniront l'ensemble des documents :

- le protocole de l'observatoire,
- le questionnaire médecin,
- les 4 cahiers d'observations patients,
- 3 exemplaires de la convention financière sur lesquels le médecin devra inscrire ses numéros d'URSSAF et d'inscription à l'Ordre des Médecins ainsi que son adresse fiscale,

- une copie de l'avis du Conseil National de l'Ordre.

Après signature des 3 exemplaires de la convention financière,

- un exemplaire sera récupéré par le Visiteur Médical Théraplix qui l'adressera à la société en charge de la gestion et du traitement des données de l'observatoire,
- un exemplaire sera adressé par le médecin observateur à son Conseil Départemental de l'Ordre accompagné de l'avis du Conseil National de l'Ordre des Médecins,
- le dernier exemplaire sera conservé par le médecin observateur.

#### *4.12.2.2. Visite de suivi*

Il n'est pas prévu de visite de suivi.

#### *4.12.2.3. Visite de clôture de l'observatoire*

A la fin de l'observatoire, les questionnaires médecins et les cahiers d'observations seront remis par les médecins participants aux visiteurs médicaux Théraplix.

#### 4.12.3. Constitution de la base de données, analyse statistique

Les éléments contenus dans les questionnaires médecins et les cahiers d'observations seront saisis au fur et à mesure de leur réception par la société en charge de la gestion et du traitement des données de l'observatoire.

Ces informations feront l'objet de la constitution d'une base de données pour leur traitement statistique. Des contrôles de cohérence et de validité des données seront effectués et donneront lieu, le cas échéant à l'édition de demandes de clarification ou de correction (DCC) qui font partie intégrante de l'observatoire.

Toute volonté d'utilisation ou de publication des données doit faire l'objet d'une autorisation écrite de Théraplix.

#### 4.12.4. Responsabilités de Théraplix

Les responsabilités de Théraplix concernent les points suivants :

- la déclaration au Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) pour avis,
- la fourniture du matériel nécessaire à l'observatoire : l'avis du CNOM, la convention financière, le protocole, les questionnaires médecins et les cahiers d'observations,
- le suivi du déroulement de l'observatoire,
- l'analyse des résultats.

#### 4.13. Considérations administratives

##### 4.13.1. Amendements

Théraplix est le seul habilité à modifier l'observatoire par des amendements au protocole. Ces modifications doivent être acceptées par écrit par Théraplix et le coordonnateur.

##### 4.13.2. Arrêt anticipé de l'observatoire

Théraplix se réserve le droit d'interrompre l'observatoire chez un ou plusieurs médecins, à tout moment, pour l'une des raisons suivantes : absence de recrutement de patients, recrutement de patients insuffisant, transmission de données incomplètes ou inexactes ou décision administrative des Autorités de Santé.

## **Discussion : freins et leviers à l'utilisation du paracétamol à la bonne posologie par prise (1000 mg) et par jour (3 à 4 g)**

Les freins et les leviers touchent les 3 niveaux de l'utilisation du paracétamol : la prescription, la délivrance et la consommation par le patient.

Ils peuvent être fondés sur des données scientifiques ou alors simplement sur des croyances.

### **1. Les freins** (28, 29, 30, 31, 32, 33)

#### **1.1.L'évaluation de la douleur**

- 7 médecins généralistes sur 10 considèrent que l'évaluation de la douleur est un acte difficile
- Les médecins sous-évaluent la douleur des patients.

L'étude Marquié <sup>(17)</sup> montre, en confirmant les études précédentes, que les médecins donnent significativement des scores EVA (Echelle Visuelle Analogique) inférieurs à ceux des patients pour la douleur de ceux-ci à la fois à leur arrivée aux urgences (différence moyenne : -1,33, erreur standard : 0.,7, sur une échelle allant de 0 à 10,  $p < 0,001$ ) et à leur sortie (- 1,38, erreur standard : 0.,15,  $p < 0,001$ ). Cette étude a été menée dans un service d'urgences, en France, sur 200 patients et 48 médecins, en mesurant la douleur des patients à l'aide d'une Echelle Visuelle Analogique de la douleur (EVA) à la fois à l'admission des patients dans le service et à leur sortie.

De plus, l'étude a montré que la différence d'évaluation était supérieure avec les médecins "experts" par rapport aux jeunes médecins et dépendait de certains critères parmi lesquels : le sexe des médecins, le sexe des patients et l'évidence de la cause de la douleur.

## 1.2. La prise en charge de la douleur

- 56% des médecins généralistes considèrent que la formation sur la douleur reçue pendant leurs études est insuffisante. Seulement 15% estiment être bien informés.
- Près d'un médecin sur deux n'a pas participé à une formation sur la prise en charge de la douleur.

## 1.3. La tolérance des antalgiques

- 4 médecins généralistes sur 10 pensent que la prise en charge de la douleur est limitée par la tolérance des antalgiques.
- Le paracétamol à 3 g / jour est préféré par certains médecins chez les personnes âgées et de faible poids.
- Certains rhumatologues prescripteurs de 500 mg / prise de paracétamol pensent sans preuve que la tolérance est moins bonne pour 1000 mg / prise que pour 500 mg / prise.

## 1.4. L'automédication

- Le médecin peut avoir peur que le patient prenne en plus de son traitement à 4 g / jour de paracétamol des médicaments d'automédication contenant du paracétamol.
- Le pharmacien aussi a peur du surdosage avec le dosage à 1000 mg de paracétamol (35 % des pharmaciens interrogés).

## 1.5. La prescription insuffisamment détaillée des médecins

Les médecins ne mentionnent la posologie quotidienne du paracétamol que dans 80% des ordonnances, la posologie par prise dans 40%, la posologie maximale autorisée dans 14% et la durée du traitement dans 32%.

## 1.6. Le manque de suivi dans l'observance du traitement

- Un utilisateur sur 2 déclare avoir déjà adapté sa prescription de paracétamol souvent à la baisse (entre la prescription du médecin et les habitudes d'automédication) :
  - 4 patients sur 10 n'ont pas respecté la durée de traitement,
  - 4 patients sur 10 n'ont pas respecté la posologie quotidienne,
  - 1 patient sur 10 n'a pas respecté la posologie par prise.
- Lors d'une prescription de paracétamol à 4g/j, 40% des pharmaciens pensent que la non-observance du traitement est courante.

## 1.7. La difficulté à avaler le comprimé de paracétamol 1000 mg

75% des pharmaciens sont d'accord sur ce point.

## 1.8. La modularité du traitement grâce au 500 mg

- 60 % des pharmaciens interrogés préfèrent donner du paracétamol 500 mg car le dosage est plus flexible.
- Certains rhumatologues prescripteurs de 2 X 500 mg par prise préfèrent laisser le patient gérer sa douleur même s'ils savent que 1000 mg est la dose efficace.

## 1.9. Le manque d'intérêt du dosage à 1000 mg de paracétamol

Pour 15% des pharmaciens interrogés, le dosage 1g/1000 mg ne présente aucun intérêt.

## 1.10. Le nombre de boîtes à délivrer

70% des pharmaciens sont d'accord sur le fait que lors d'une prescription à 4 g par jour de paracétamol, le nombre de boîtes à délivrer effraie le patient (15 boîtes pour un mois de traitement).

### 1.11. Le risque lié à l'habitude de la posologie à 500 mg de paracétamol

Les médecins ont peur que les patients habitués au 500 mg prennent deux fois 1000 mg en une prise à la place de deux fois 500 mg.

### 1.12. Le caractère problématique de la 4<sup>ème</sup> prise

- 1/3 des médecins interrogés pensent que l'intervalle entre deux prises est trop long, ce qui peut ainsi rendre la prise du 4 g / j problématique car non rythmée par les repas.
- Certains rhumatologues prescripteurs de paracétamol à 1000 mg par prise pensent que la douleur est liée à l'activité du patient donc, pour eux, la 4<sup>ème</sup> prise ne se justifie que rarement (un patient n'a pas mal quand il dort).

### 1.13. Le manque d'intérêt des recommandations de l'EuLAR pour certains rhumatologues prescripteurs de 500 mg / prise de paracétamol.

### 1.14. Une croyance modérée en l'efficacité du paracétamol à 1000 mg / prise chez certains rhumatologues prescripteurs de 500 mg / prise.

### 1.15. L'opinion selon laquelle le paracétamol n'est pas la molécule du spécialiste

Certains rhumatologues prescripteurs de paracétamol à 500 mg / prise pensent que le paracétamol n'est pas la molécule du spécialiste. Ils la donnent pour "faire plaisir" aux patients ou ils donnent du paracétamol en association avec des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens. Pour eux, ce n'est pas valorisant de

donner du paracétamol quand on est un spécialiste. Le paracétamol est un produit patient, voir Grand Public.

## **2. Les leviers** <sup>(30, 33)</sup>

### **2.1. La facilité de l'observance**

1 comprimé de paracétamol à 1000 mg, 4 fois par jour est plus facile à prendre que 2 comprimés à 500 mg, 4 fois par jour.

### **2.2. L'efficacité**

- Le paracétamol à 1000 mg est plus efficace que le 500 mg <sup>(21)</sup> (64% des pharmaciens sont d'accord avec cette affirmation).
- L'efficacité sur 24 h est supérieure avec le 4 g / j qu'avec le 3 g / j (meilleure couverture des 24 h) .

### **2.3. L'amélioration de la prise en charge de la douleur**

Le paracétamol à 4g par jour permet une prise en charge de la douleur plus efficace (80% des pharmaciens sont d'accord avec cette affirmation).

### **2.4. La posologie à 4 g / j qui évite d'alterner avec un autre antalgique**

30% des pharmaciens interrogés sont d'accord avec cette affirmation.

### **2.5. Le paracétamol à la posologie de 4 g / j permet de retarder le passage à un anti-inflammatoire ou d'en diminuer les doses**

Les Anti-Inflammatoires sont moins bien tolérés et présentent des risques d'interactions médicamenteuses plus importants que le paracétamol, d'où l'intérêt de retarder leur prescription et d'en diminuer les doses.

## 2.6. Le paracétamol à la posologie de 4g/j permet de retarder le passage à un palier II

La posologie à 4 g par jour est proche de l'antalgie de niveau 2 en terme d'efficacité (55% des pharmaciens sont d'accord avec cette affirmation).

## 2.7. La bonne tolérance du paracétamol

- Hépatique et rénale

L'étude "Tolérance hépatique et rénale du paracétamol : 3 g ou 4 g / j ?" menée sur 7781 dossiers de patients ayant eu des prescriptions de paracétamol pour des pathologies rhumatismales chroniques a démontré qu'aucune différence statistique n'a été constatée sur le pourcentage de patients avec des évènements indésirables de type hépatique et/ou rénal potentiellement liés à la prise de paracétamol. [...] Les doses quotidiennes de 3 g et de 4 g de paracétamol, prescrites en chronique en rhumatologie, ont une tolérance comparable, y compris chez les patients âgés. [...] Les résultats suggèrent que la dose quotidienne de paracétamol (3 g ou 4 g) n'est pas impliquée dans la survenue des effets indésirables hépatiques et rénaux." <sup>(12)</sup>

- Rénale

La fondation nationale américaine du rein (National Kidney Foundation) recommande en 1996 le paracétamol chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le paracétamol reste l'antalgique de choix pour une utilisation épisodique chez les patients ayant des problèmes rénaux. <sup>(18)</sup>

- Digestive

Une étude randomisée en double aveugle et triple cross-over comparant les effets sur la muqueuse gastroduodénale de 75 mg/j de kétoprofène (n=24)

et de 4g/j de paracétamol (n=24) et de placebo (n=24) sur une durée de 7 jours réalisée en 1998 démontre qu'il y a eu significativement plus de lésions des muqueuses digestives avec le kétoprofène qu'avec le paracétamol ( $p=0.0001$ ). Il n'y a aucune différence entre le groupe paracétamol et le groupe placebo. Les résultats montrent que des doses peu importantes de kétoprofène sont à l'origine d'irritations de la muqueuse digestive. <sup>(14)</sup>

- Chez la personne âgée

L'AGS (American Geriatrics Society) recommande l'utilisation du paracétamol en première intention lors de douleurs musculo-squelettiques légères à modérées chez le sujet âgé et ce, jusqu'à 4 g / jour. <sup>(2)</sup>

## 2.8. Les marques en présence sur le marché français du paracétamol 1000 mg

Sur le marché actuel des paracétamols à 1000 mg, il y a 3 marques en présence : Doliprane<sup>®</sup>, Dafalgan<sup>®</sup>, Efferalgan<sup>®</sup> et 6 paracétamols DCI (tableau 1).

Doliprane<sup>®</sup> est la seule marque à disposer d'une réelle gamme 1000 mg et à proposer un choix galénique.

C'est un avantage pour le patient car le fait d'avoir une gamme complète permet une meilleure observance du traitement.

Les paracétamols DCI sont de plus en plus nombreux sur le marché du paracétamol 1000 mg, même si le paracétamol n'est pas inscrit sur le répertoire des génériques et n'est donc pas substituable.

L'un des avantages d'une marque à forte notoriété en comparaison avec les DCI est son effet placebo. En effet, la marque a une fonction de reconnaissance, d'identification et on l'associe dans ce cas là au soulagement et à l'efficacité.

Tableau 1 : Produits en présence sur le marché du paracétamol dosé à 1000 mg au 1<sup>er</sup> novembre 2004

Produits - Présentations	Date de lancement	Liste	Prix Public en EUROS	Taux de Remb.
<b>PARACETAMOLS REMBOURSES :</b>				
<b>DOLIPRANE (Théraplix)</b>				
8 cpr secs 1000 mg	07-01-2003	Hors Liste	1,74 €	65%
8 cpr effervescents 1000 mg	04-05-2000	Hors Liste	1,88 €	65%
8 suppositoires 1 g	04-09-1988	Hors Liste	1,98 €	65%
<b>DAFALGAN (UPSA)</b>				
8 cpr pellic 1 g	30-09-2003	Hors Liste	1,74 €	65%
<b>EFFERALGAN (UPSA)</b>				
8 cpr effervescents 1 g	11-05-2000	Hors Liste	1,88 €	65%
<b>PARACETAMOL ARROW (Arrow-Génériques)</b>				
8 cpr effervescents 1 g	17-05-2004	Hors Liste	1,68 €	65%
8 cpr secs 1 g	22-07-2004	Hors Liste	1,68 €	65%
<b>PARACETAMOL BIOGARAN (Biogaran)</b>				
8 cpr effervescents 1 G	17-03-2003	Hors Liste	1,68 €	65%
8 cpr secs 1 g	29-07-2004	Hors Liste	1,68 €	65%
<b>PARACETAMOL EG (EG-Labo.)</b>				
8 cpr secs 1 g	20-08-2004	Hors Liste	1,68 €	65%
<b>PARACETAMOL MERCK (Merck-Générique)</b>				
8 cpr effervescents 1 G	26-02-2004	Hors Liste	1,69 €	65%
<b>PARACETAMOL Ratiopharm (Ratiopharm)</b>				
8 cpr secs 1 g	19-07-2004	Hors Liste	1,68 €	65%
<b>PARACETAMOL TEVA (Teva Classics)</b>				
8 cpr secs 1 g	22-07-2004	Hors Liste	1,68 €	65%

On voit ainsi, grâce au listing de ces freins et leviers que les raisons de la non prescription, de la non délivrance et de la non consommation du paracétamol à la posologie efficace par prise et par jour sont souvent fondées sur des croyances fausses (manque d'efficacité du paracétamol), des peurs injustifiées (mauvaise tolérance du paracétamol), une mauvaise formation à la prise en charge de la douleur ou une sous-évaluation de celle-ci, ainsi que sur un manque d'image médicale de cette molécule.

Les moyens de palier ces croyances sont de communiquer sur le bon rapport Efficacité/Tolérance du paracétamol 1000 mg à 4g/j et de mettre en place des actions pour une meilleure prise en charge de la douleur chez tous les acteurs du circuit du médicament : médecins, pharmaciens et patients.

### **3. Exemples d'actions mises en place chez les acteurs du circuit du médicament (médecins, pharmaciens, patients) pour une meilleure prise en charge de la douleur et donc une meilleure prescription, délivrance et consommation du paracétamol chez l'adulte.**

#### **3.1. Chez les médecins**

##### **3.1.1. L'étude e. Dol (éducation. Douleur) <sup>(11)</sup>**

Des Formations Médicales Continues sur la douleur sont régulièrement proposées aux médecins généralistes. Leur impact sur les attitudes de prise en charge de la douleur ne semblait pas avoir été vérifié de façon objective, ni mis en évidence de façon significative. C'est ce qui a conduit à la conception d'une formation à la prise en charge de la douleur à l'aide d'une étude clinique originale : l'étude e. Dol.

Préalablement à l'élaboration de cette formation et afin qu'elle soit la plus objective et la plus efficace possible, 2 enquêtes ont été réalisées. La première avait pour but d'identifier les besoins en formation des médecins généralistes concernant la prise en charge de la douleur <sup>(16)</sup>, la seconde était destinée à identifier les représentations et le comportement des patients vis-à-vis de la douleur et des antalgiques<sup>(6)</sup>. Le programme de cette formation a pu ainsi être élaboré à partir de la confrontation des attentes, besoins et certitudes respectives des médecins généralistes et patients.

L'étude e. Dol avait pour objectif de démontrer que les patients traités par des médecins ayant eu une formation interactive à la prise en charge de la douleur sont mieux soulagés que ceux traités par des médecins non formés.

C'était une étude multicentrique, ambulatoire, ouverte, randomisée sur les médecins généralistes. Un groupe a reçu la formation, l'autre pas. La formation portait sur la prise en charge de la douleur chronique, selon 3 axes : relation et communication, évaluation de la douleur, prescription et négociation d'un contrat thérapeutique. La formation était formalisée par 10 commandements - médecin (tableau 2) et 5 commandements - patients (tableau 3). Le protocole a reçu l'approbation du CCPPRB. Les patients ont été inclus après recueil du

consentement éclairé. La durée de participation à l'étude pour chaque patient était de 2 semaines.

180 médecins généralistes ont participé à cette étude (84 médecins généralistes, 96 médecins généralistes non formés) et inclus 842 patients (414 pour le groupe formé, 428 pour le groupe non formé) présentant une arthrose des membres inférieurs, une douleur à la marche  $\geq 40$  mm sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) et relevant d'un traitement par paracétamol.

**Figure 1 : Les 10 "commandements" médecin**

**10 "commandements" pour améliorer la prise en charge des patients douloureux**

- 1 Je montre à mon patient que je crois à sa douleur,
- 2 Je lui explique les mécanismes de la douleur et je le rassure sur les causes,
- 3 Je précise avec lui le profil évolutif de sa douleur,
- 4 Je lui demande de quantifier sa douleur avec les outils d'auto-évaluation,
- 5 Je lui demande de suivre et d'exprimer sa douleur à l'aide de ces outils d'auto-évaluation,
- 6 Je légitime le traitement symptomatique,
- 7 J'explique le choix du médicament, notamment le rapport efficacité / tolérance,
- 8 J'explique le mode de prise de ma prescription,
- 9 Je m'assure que tout a été dit,
- 10 Je fais passer l'idée d'un partenariat thérapeutique avec mon patient.

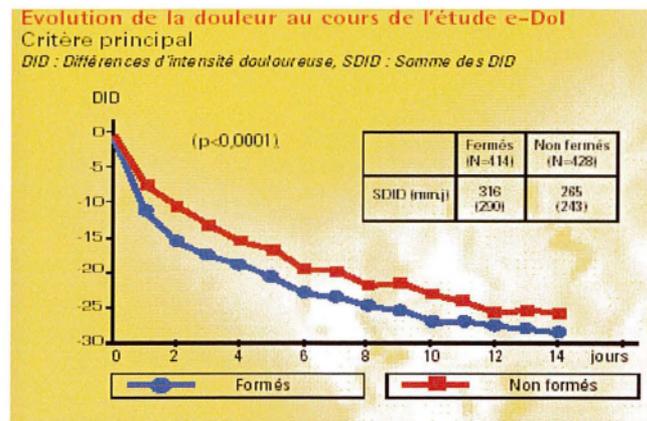
**Figure 2 : Les 5 "commandements" patient**

**Les clés du soulagement de la douleur**  
Le saviez-vous ?

- 1 Le meilleur expert de votre douleur, c'est vous !
- 2 Apprendre à évaluer votre douleur pour l'expliquer à votre médecin, c'est la garantie d'une meilleure prise en charge,
- 3 Bien communiquer avec votre médecin, c'est mieux comprendre la cause de votre douleur et son traitement,
- 4 Bien comprendre le traitement, encourage à mieux le suivre,
- 5 Le malade et le médecin sont " partenaires " dans le traitement de la douleur.

Le critère principal d'évaluation était la somme des différences d'intensité douloureuse (SDID) de la douleur sur les 2 semaines de l'étude.

Le soulagement était significativement plus important pour le groupe formé (316 +/- 290 versus 265 +/- 243 ;  $p < 0,0001$ ) (figure 1).



**Figure 3 : Critère principal**

Le bénéfice se traduit également par une amélioration plus importante des indices fonctionnels (tableau 4) : Lequesne (-3 +/- 3 versus -2 +/- 2 ;  $p < 0,0001$ ) et WOMAC (-13 +/- 15 versus -9 +/- 12 ;  $p < 0,0001$ ).

**La consommation de paracétamol est plus importante dans le groupe formé (3400 mg +/- 800 versus 2900 +/- 900 ;  $p < 0,0001$ ).**

**Tableau 2 : Critères secondaires**

Critères secondaires

		Formés (N=414)	Non formés (N=428)
EVA cabinet (J14-J0)	$p = 0,01$	-29 (23)	-24 (21)
Score de Lequesne	$p < 0,0001$	-3 (3)	-2 (2)
Score total WOMAC	$p < 0,0001$	-13 (15)	-9 (12)
Consommation de Doliprane®	$p < 0,0001$	3 400 mg (800)	2 900 mg (900)

La satisfaction globale des patients est meilleure dans le groupe formé ( $p < 0,02$ ) (figure 2).

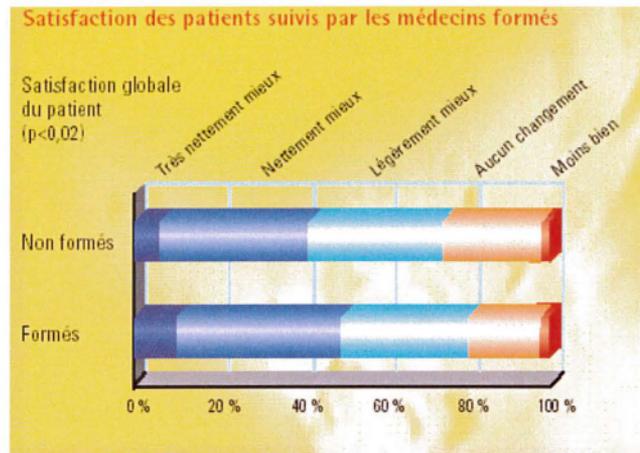


Figure 4 : Satisfaction des patients suivis par les médecins formés

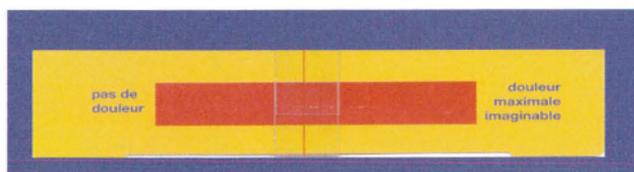
Ce projet montre l'impact d'une formation pédagogique interactive sur la douleur des patients traités par les médecins généralistes. Ce type de formation est extrapolable à d'autres pathologies douloureuses.

### 3.1.2. L'Echelle Visuelle Analogique (EVA)

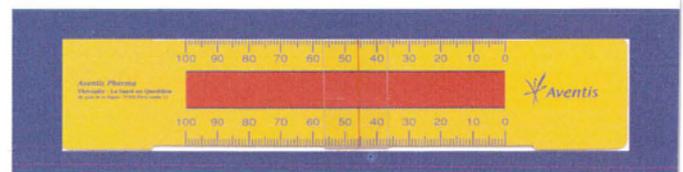
L'Echelle Visuelle Analogique est une échelle permettant de mesurer la douleur des patients. Elle est constituée d'une face patient représentée par une échelle allant de « Pas de douleur du tout » à « Douleur maximale imaginable ». Le patient doit déplacer le curseur sur cette échelle pour indiquer l'intensité de sa douleur. L'autre face de l'EVA, le côté médecin, représente une échelle graduée de 0 à 100 millimètres.

La douleur du patient est ainsi mesurée par la distance entre la position du curseur et l'extrémité "pas de douleur", sur la face médecin. <sup>(43)</sup>

#### Face patient



#### Face médecin



## 3.2. Chez les pharmaciens

### 3.2.1. La FMC CODE (Combattre à l'Officine la Douleur Efficacement)

C'est un programme proposé aux pharmaciens par le laboratoire Théraplix et conçu par un Comité Scientifique. Il s'agit de 5 modules, envoyés par correspondance aux pharmaciens participants, adaptés à la pratique officinale quotidienne et illustrés par de nombreux "cas comptoir".

Les thèmes des modules sont les suivants :

- Thème n°1 : Douleur, aspects généraux
  - Qu'est-ce qu'une douleur aiguë ? Qu'est-ce qu'une douleur chronique ?
  - Quels sont les mécanismes de la douleur ?
  - Comment évaluer la douleur ?
  - Quels sont les traitements de la douleur ?
  
- Thème n°2 : Douleurs en pédiatrie
  - Particularités de la douleur chez l'enfant.
  - Comment évaluer la douleur chez l'enfant ?
  - Quelle est la prise en charge de la douleur chez l'enfant ?
  
- Thème n°3 : Douleurs du quotidien
  - Quel est le rôle du pharmacien, quelles sont les questions à poser ?
  - Les céphalées : les différents types, les éléments de diagnostic et de traitement.
  - La migraine : définition, éléments de diagnostic et prise en charge.

- Les douleurs bucco-dentaires : physiopathologie et questionnaire-clé d'orientation diagnostique.
- Les douleurs abdominales : les différents types étiologiques et les questions-clés d'orientation diagnostique.
- Les douleurs pelviennes, gynécologiques ou urinaires : les différents types étiologiques et les questions-clés d'orientation diagnostique.
- Les douleurs musculo-tendineuses : les différents types et les questions-clés d'orientation diagnostique.
  
- Thème n°4 : Douleurs en rhumatologie
  - Le pharmacien et l'évaluation de la douleur rhumatismale.
  - Quels sont les traitements de la douleur en rhumatologie ?
  - L'arthrose : la plus fréquente des maladies articulaires.
  - L'essentiel sur les douleurs du rachis.
  - L'essentiel sur les douleurs du membre supérieur.
  - L'essentiel sur les douleurs du membre inférieur.
  
- Thème n°5 : Douleurs en cancérologie
  - Quelles sont les spécificités de la douleur cancéreuse ?
  - Comment traiter efficacement la douleur cancéreuse ?
  - Quelques syndromes douloureux.

2 questionnaires d'évaluation sont envoyés aux participants au cours de la formation. Ces questionnaires doivent être complétés et renvoyés par les pharmaciens à l'aide d'une enveloppe T. A cette condition, les pharmaciens participants peuvent obtenir un agrément délivré par le Haut Comité de la

Formation Pharmaceutique Continue et peuvent apposer une vitrophanie "Ici compétence douleur" sur la vitrine de leur pharmacie.

### 3.2.2. L'enquête COD4 (COncil lors de la Délivrance d'une ordonnance à 4 g)

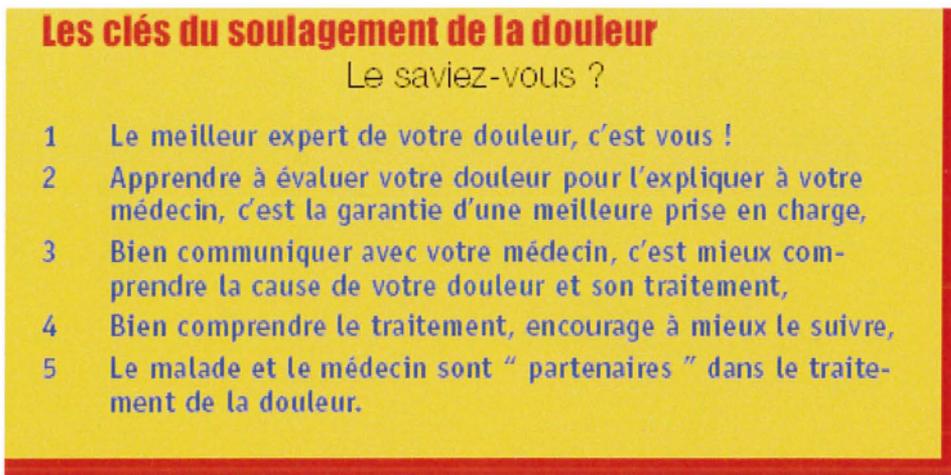
COD4 est une enquête nationale sur 4 semaines, mise en place auprès des pharmaciens d'officine afin de caractériser les pratiques officinales observées lors de la délivrance d'une ordonnance de paracétamol et du conseil associé.

Les résultats de cette enquête vont faire l'objet d'un guide pratique sur la délivrance du paracétamol à l'officine.

### 3.3. Auprès des patients

#### 3.3.1. Le dépliant « Les 5 clés du soulagement »

Les 5 clés du soulagement issues de l'étude e. Dol ont été mises sous forme de dépliants à destination des patients. Ces dépliants sont disponibles dans les salles d'attente des médecins. Ils reprennent les 5 clés du soulagement en détaillant les points avec des exemples. Des conseils sur la prise en charge de la douleur et le bon usage du paracétamol sont aussi ajoutés.



**Les clés du soulagement de la douleur**  
Le saviez-vous ?

- 1 Le meilleur expert de votre douleur, c'est vous !
- 2 Apprendre à évaluer votre douleur pour l'expliquer à votre médecin, c'est la garantie d'une meilleure prise en charge,
- 3 Bien communiquer avec votre médecin, c'est mieux comprendre la cause de votre douleur et son traitement,
- 4 Bien comprendre le traitement, encourage à mieux le suivre,
- 5 Le malade et le médecin sont " partenaires " dans le traitement de la douleur.

### 3.3.2. La Fiche de suivi du traitement de la douleur

C'est une fiche qui est remise au patient par le médecin. Elle permet au patient de mieux évaluer sa douleur, de mieux observer son traitement et de mieux l'expliquer au médecin lors de la prochaine consultation.

Elle est utile notamment pour les patients qui posent problème dans la prise en charge de la douleur.

Elle permet au patient d'indiquer pendant la durée du traitement :

- les horaires de prise de Paracétamol 1000 mg,
- leur score de soulagement en fin de journée (note allant de 0 à 4).

## Fiche de suivi du traitement de la douleur

TAMPON MÉDECIN

Nom / Prénom du patient \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Médicament prescrit : \_\_\_\_\_

Posologie / Durée du traitement : \_\_\_\_\_

**Pendant la durée de votre traitement :**

- Notez la date, l'heure de chaque prise de médicament.
- Notez en fin de journée votre score de soulagement de la douleur<sup>14</sup>.
- Pensez à apporter votre fiche à votre médecin lors de votre prochaine consultation

0 = nul,            3 = important,  
 1 = faible,      4 = complet.  
 2 = modéré,

Horaire journalier de prise					Score de soulagement de la douleur Note de 0 à 4	Horaire journalier de prise					Score de soulagement de la douleur Note de 0 à 4
1 <sup>re</sup> prise	2 <sup>e</sup> prise	3 <sup>e</sup> prise	4 <sup>e</sup> prise	Jour		1 <sup>re</sup> prise	2 <sup>e</sup> prise	3 <sup>e</sup> prise	4 <sup>e</sup> prise	Jour	
h	h	h	h		h	h	h	h			
1						1					
2						2					
3						3					
4						4					
5						5					
6						6					
7						7					
8						8					
9						9					
10						10					
11						11					
12						12					
13						13					
14						14					
15						15					

Date et heure de la prochaine consultation : \_\_\_\_\_

14) Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire ANAES, février 1999 P.31

THESE SOUTENUE PAR : Vassilia Verdiel

TITRE : L'utilisation du paracétamol chez l'adulte en 2004.

Est-il bien prescrit, délivré, consommé ?

## CONCLUSION

Le paracétamol est l'une des molécules ayant le meilleur rapport efficacité / tolérance existant sur le marché. Il bénéficie d'une notoriété largement établie. C'est d'ailleurs l'antalgique - antipyrétique le plus prescrit, délivré et consommé en France. La posologie efficace aujourd'hui reconnue par les sociétés scientifiques est de 3 g et jusqu'à 4 g par jour en cas de douleurs plus intenses chez l'adulte, en espaçant les prises de 4 h au minimum.

On a pu caractériser grâce à un observatoire de la prescription à 4 g / j effectué chez le médecin généraliste le terme "douleur plus intense". Il s'agit plutôt d'une douleur intense (63 mm en moyenne à l'EVA), localisée, à caractère mécanique, plus souvent aiguë que chronique, essentiellement d'origine rhumatismale ou à un degré moindre post-traumatique.

Pour aller plus loin, un deuxième observatoire de la prescription du paracétamol à 4 g / j chez le rhumatologue a été mis en place. Il permettra de connaître les conditions de prescription, en pratique courante de rhumatologie, du paracétamol à la posologie de 4g / 24h ainsi que la population de patients concernée, en caractérisant la douleur justifiant cette prescription. Il permettra également d'évaluer les facteurs déterminants de la prise en charge de la douleur selon l'avis des rhumatologues et celui des patients.

Cependant, même si la posologie efficace par prise (1000 mg) et la posologie efficace par jour (3 à 4 g) chez l'adulte sont reconnues et approuvées, il existe encore des freins à leur bonne application. Il n'y a qu'en passant par une éducation douleur auprès de tous les acteurs du médicament (médecins,

pharmaciens et patients) que le paracétamol pourra être utilisé à son plein potentiel.

D'autant plus que le paracétamol offre de nouvelles perspectives...<sup>(20)</sup>

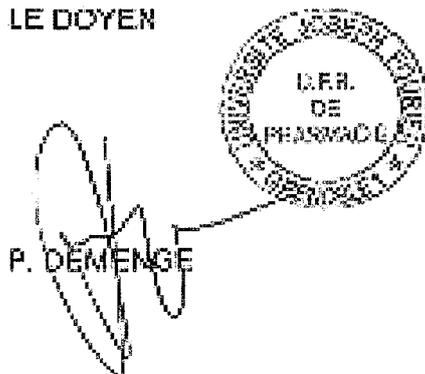
En effet, le mécanisme d'action du paracétamol n'étant pas encore élucidé, une meilleure compréhension de ses effets sur les iso-enzymes de la cyclo – oxygénase permettra de définir des indications plus spécifiques. Sous certaines conditions, le paracétamol exerce une activité anti-oxydante, ce qui ouvre la perspective de nouvelles indications dans la prévention des maladies cardio-vasculaires et de la cataracte.

La douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique, altère de façon considérable la qualité de vie de nombreuses personnes et constitue un poids économique majeur pour la société. Dans ce contexte, le paracétamol est un médicament particulièrement utile et "rentable" en termes d'efficacité et de sécurité. Il est donc important qu'il soit prescrit, délivré et consommé de façon optimale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 15 / 11 / 04

LE DOYEN



P. DÉMENIL

LE PRESIDENT DE LA THESE



M. DELETRAZ-DELPORTE

## BIBLIOGRAPHIE

### Articles

1. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis guidelines.

Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.

2. American Geriatrics Society.

The management of chronic pain in older persons. AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. *Geriatrics* 1998; 53:S8-24.

3. American Pain Society.

Guideline for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. Glenview : APS, 2002.

4. Bannwarth B., Péhourcq F.

Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003; 63 (Sp Issue 2): 5-13.

5. Bertin P, Kempf C, Keddad K et Jolivet\_Landreau I.

Observatoire sur palm des prescriptions de paracétamol à la posologie de 4g/24h (4p/4g). *Douleurs*, 2004, 5, 1, p 27-34.

6. Boureau F., Chassany O., Keddad K., Garcia-Macé JL, Jolivet-Landreau I.

Enquête sur la représentation et le comportement des patients "ambulatoires" recevant une prescription de paracétamol à visée antalgique. *Douleurs* 2002 ; 3 : 10-4.

7. Bradley JD et al.

Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:87-91.

8. Brodie BB, Axelrod AE.

The estimation of acetanilide and its metabolic product, aniline, N-acetyl-p-aminophenol. *J Pharmacol exp Ther* 1948; 94: 22-8.

9. Brodie BB, Axelrod AE.

The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. *J Pharmacol exp Ther* 1949; 97: 58-67.

10. Burton AK, Waddell G.

Clinical guidelines in the management of low back pain. Clinical guidelines and guidance review. Royal College of General Practitioners. *Bailliere Clin Rheum* 1998; 12:16-35

11. Chassany O. et al.

Clinical Study on the impact of training in pain management in general medical practice on the evolution of pain in patients with osteoarthritis of the lower limbs. American College of Rheumatology Congress, Orlando. October 2003; 25-27.

12. Ganry H, Pruvot F, Vesque D, Schmidely N.

Tolérances hépatique et rénale du paracétamol : 3g ou 4g par jour ? *Presse Med.* 2001 Apr 21;30(15):724-30

13. Jordan KM et al.

EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 : 1145-55.

14. Lanza FL et al.

An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen. *Am J Gast.* 1998; 93(7) : 1051-1054.

15. Lechat P, Lagier G, Boiteau J.

Le paracétamol. *Thérapie* 1978; 33: 551-85.

16. Liard F., Chassany O., Keddad K., Jolivet-Landreau I.

Enquête sur la prise en charge de la douleur et les besoins en formation en médecine générale. *Douleurs* 2002 ; 3 : 69-73.

17. Marquie L, Raufaste E, Lauque D, Marine C, Ecoiffier M, Sorum P.

Pain rating by patients and physicians: evidence of systematic pain miscalibration. *Pain.* 2003 Apr;102(3):289-96.

18. National Kidney Foundation position paper. William L. et al.

Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases.* 1996;27 (1):162-165.

19. Pendleton A, Arden N, Dougados M et al.

EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-44.

20. Prescott LF.

Nouvelles perspectives avec le paracétamol. *Drugs.* 2003;63 Spec No 2:51-6.

21. Quiding H et al.

Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. *J. Clin. Pharmacol.* 1984;24:27-34.

22. Scott DL for the Joint Working Group of the British Society for Rheumatology and the Research Unit of the Royal College of Physicians.

Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. J Roy Coll Phy Lond 1993;27:391-6.

23. Skoglund LA, Skjelbred P, Fyllingen G.

Analgesic efficacy of acetaminophen 1000 mg, acetaminophen 2000 mg, and the combination of acetaminophen 1000 mg and codeine phosphate 60mg versus placebo in acute postoperative pain. Pharmacotherapy 1991;11:364-9.

24. Spooner JB, Harvey JG.

The history and usage of paracetamol. J Int Med Res 1976; 4: 1-6.

25. Von Mering J.

Beiträge zur Kenntniss der Antimyretica. Therapeut Monatschrift 1893; 7: 577-87.

26. Zhang et al.

EULAR recommendations for the management of hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2004;63 (supp1):SP0047.

### **Documentation interne**

27. Brochure Doliprane® 2004. Laboratoire Théraplix. Aventis.
28. Enquête médecins généralistes sur la prise en charge de la douleur en médecine générale. STRATEGIC. Janvier 2001.
29. Enquête patients sur l'image et l'utilisation du paracétamol. SOFRES. Janvier 2001.
30. Etude des freins et des leviers à la délivrance de 4g/j de paracétamol chez le pharmacien, NFO infratest France pour Théraplix, Mars 2004.
31. Etude des freins et des leviers de Doliprane® 1000 mg à 4 g /j. Rapport Stethos. Octobre 2004.
32. Freins à la prescription du paracétamol à 4g/jour dans la douleur. Etude qualitative. Rapport Stethos pour les laboratoires Théraplix, Février 2002.
33. Freins à la prescription du paracétamol à 4g/jour dans la douleur. Etude quantitative. Rapport Stethos pour les laboratoires Théraplix, Mars 2002.

### **Monographies**

34. Doliprane® 1000 mg. RCP Vidal 2002.
35. Doliprane® 1000 mg. RCP Vidal 2004.

### **Ouvrages**

36. Lendrevie J, Lindon D. Mercator®. Editions Dalloz 2000.

37.OMS. Traitement de la douleur cancéreuse. Deuxième édition. Ed. OMS. Genève 1997.

38.Pharmacopée française X<sup>ème</sup> édition. Janvier 2001.

### **Sites internet**

39.Dangoumau J. Médicaments et pratique médicale. Chap. 14. Vie et utilisation des médicaments. Cours en ligne. Faculté de médecine de Strasbourg. Module de pharmacologie générale 2001/2002 :  
[www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/module\\_dcem1.htm](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/module_dcem1.htm)

### **Textes officiels**

40.AFSSaPS.  
Conduite à tenir à la suite du retrait du Vioxx<sup>®</sup>. Communiqué de presse du 1<sup>er</sup> octobre 2004.

41.AFSSaPS.  
Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse. Lettre aux professionnels de santé du 12 décembre 2003.

42.ANAES.  
Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. Recommandations pour la pratique clinique, décembre 2000.

43.ANAES.  
Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire, février 1999.

44.ANDEM.  
Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique, octobre 1995.

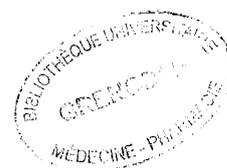
45. *Code de la santé Publique*. Editions Dalloz 2003.

46. Loi Huriet-Sérusclat. Loi n°88-1238 du 20 décembre 1988 modifiée par les Lois n°90-86 du 23 janvier 1990, n°90-549 du 2 juillet 1990, n°91-73 du 18 janvier 1991, n°92-1236 du 16 décembre 1992, n°92-1279 du 8 décembre 1992, n°93-05 du 4 janvier 1993, n°94-630 du 25 juillet 1994, n°94-89 du 1er février 1994, n°96-452 du 28 mai 1996, n°98-535 du 1er juillet 1998 insérée dans le livre II bis du Code de la Santé Publique relatif à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

47. Loi Informatique et Libertés. Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (JO du 7 janvier et rectificatif au JO du 25 juillet 1978) modifiée par la loi du 6 août 2004 (journal officiel du 7 août 2004).

48. Ordre National des Médecins. Conseil National de l'Ordre. Principes généraux d'application de l'article L.4113-6 du code de la santé publique. 6 janvier 2004.

49. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur post-opératoire. SFAR, 1999.



## Faculté de Pharmacie de Grenoble



# Serment

## des

### Apothicaire



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

—

## L'UTILISATION DU PARACETAMOL CHEZ L'ADULTE EN 2004. EST-IL BIEN PRESCRIT, DELIVRE, CONSOMME ?

### Résumé :

Le paracétamol est l'une des molécules ayant le meilleur rapport efficacité / tolérance existant sur le marché. C'est l'antalgique – antipyrétique le plus prescrit, délivré et consommé en France. La posologie efficace aujourd'hui reconnue par les sociétés scientifiques est de 3 g et jusqu'à 4 g / j en cas de douleurs plus intenses chez l'adulte. On a pu caractériser grâce à un observatoire de la prescription à 4 g / j effectué chez le médecin généraliste le terme "douleur plus intense". Pour aller plus loin, un 2<sup>ème</sup> observatoire a été mis en place chez le rhumatologue pour connaître les conditions de prescription, en pratique courante de rhumatologie, du paracétamol à la posologie de 4 g / j. Même si la posologie efficace par prise et par jour chez l'adulte est reconnue et approuvée, il existe encore des freins à sa bonne application. Il n'y a qu'en passant par une éducation douleur auprès de tous les acteurs du médicament que le paracétamol pourra être utilisé à son plein potentiel.

### Mots-clés :

Paracétamol, posologie efficace, prescription, délivrance, consommation, adulte, observatoire, éducation douleur.

### Composition du jury :

- Président du jury : Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférence
- Membres :  
Mme Laurence TROLET, Chef de gamme Doliprane®  
M. le Docteur Jean-Christophe NINET, Rhumatologue

### Adresse :

[Données à caractère personnel]

