



HAL
open science

Influence de la réglementation du paracétamol sur son implication dans les intoxications : comparaison entre les modèles français et britannique

Charlène Lozac'H

► **To cite this version:**

Charlène Lozac'H. Influence de la réglementation du paracétamol sur son implication dans les intoxications : comparaison entre les modèles français et britannique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892382

HAL Id: dumas-02892382

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892382v1>

Submitted on 6 May 2021

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Charlène Lozac'h

**Influence de la
réglementation du
paracétamol sur son
implication dans les
intoxications :
comparaison entre les
modèles français et
britannique**

**Thèse soutenue à Rennes
le 19 septembre 2019**

devant le jury composé de :

Sophie TOMASI

Professeur, Université de Rennes 1
Présidente du jury

Caroline ANINAT

Maître de conférences, Université de Rennes 1
Directrice de thèse

Thomas GICQUEL

Maître de conférences, Université de Rennes 1
Praticien hospitalier, laboratoire de toxicologie, CHU
Pontchaillou
Examineur

Jean-Jacques LE BIAN

Pharmacien, Pharmacie Le Bian
Président FSPF Finistère
Examineur

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST DAVOUST	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR X
16	GICQUEL	Thomas	X	X
17	GILOT David HDR	David		HDR
18	GOUAULT Nicolas HDR	Nicolas		HDR
19	HITTI Eric	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LEUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CHEDIK	Lisa	X	

LRU		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

REMERCIEMENTS

Au Pr. Sophie Tomasi, pour me faire l'honneur de présider cette thèse et pour la qualité de vos enseignements tout au long du cursus.

Au Dr. Caroline Aninat, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre implication, vos corrections et conseils avisés, et pour tout le temps que vous m'avez accordé.

Au Dr. Thomas Gicquel, grâce à qui j'ai pu aller au bout de mon projet, merci de m'avoir permis d'étudier les dossiers du service de toxicologie et d'avoir relu et corrigé mon travail.

Au Dr. Jean-Jacques Le Bian, pour la confiance que vous m'avez accordée et pour me faire l'honneur de juger mon travail.

À Papa et Maman, qui j'espère seront fiers de mon travail. Merci de m'avoir toujours poussée à aller jusqu'au bout de mes capacités dans tout ce que j'entreprenais et de m'avoir toujours incitée à avoir l'esprit ouvert, à me cultiver, à me dire que tout m'était possible, pouvu que je m'en donne les moyens.

À Elwan, pour m'avoir remonté le moral quand j'étais fatiguée et stressée, pour avoir pris les rênes de la maison pendant les révisions, pour m'avoir accompagné en voiture pour distribuer les questionnaires et pour avoir fait les quelques 200 graphiques de cette thèse. Merci pour tout ton amour.

À Alan, mon frère, pour avoir partagé les tâches ménagères pendant nos mois de colocation (ou pas), merci pour ton sens de l'humour dans toutes les situations (ou presque). À ton tour maintenant de devenir Docteur, rendez-vous dans quelques années pour ta thèse (et je voudrai avoir mes quelques lignes dans les remerciements bien sûr).

À Mamie pour les repas de midi (copieux) lorsque je travaillais à la pharmacie et pour tous ces souvenirs d'enfance quand elle me gardait, à Mémé, à la mémoire de Pépé. Merci également à tout le reste de ma famille pour leur soutien.

À mes amis de pharmacie, pour les fous-rires pendant et en dehors des cours, pour le soutien pendant les révisions, pour les goûters et les apéros partagés, pour être mes testeurs de gâteaux.

Avec l'espoir que nous continuions à nous réunir malgré les chemins différents que nous allons tous emprunter.

À tous mes amis du lycée, parce que nous savons nous retrouver malgré le fait que nous ne nous voyons plus tous les jours, à Océane, pour son amitié qui dure depuis 23 ans, à Hugo qui m'a bien aidée pour le diaporama de soutenance.

To Chris and Mel, thank you for helping me during all my studies, first by being the best English teachers and now by correcting my surveys and distributing a huge quantity of them. Words are not able to express my gratitude

À M. Troussard, Cathy, Sophie, Catherine, Gwenn et Sylvie pour m'avoir fait confiance de la 2^e à la 6^e année, pour m'avoir formé et pour m'avoir donné envie de continuer dans la voie de l'officine.

À tous les pharmaciens bretons qui ont accepté de distribuer mes questionnaires et à leurs patients qui y ont répondu, merci pour votre temps, votre implication. Sans la centaine d'officinaux et les quelques 200 patients répondants, ce travail n'aurait pas la même ampleur ni la même valeur. Une pensée particulière à tous les pharmaciens qui par leurs retours à propos de mon sujet m'ont prouvé, s'il le fallait, que le pharmacien est et reste un professionnel de santé avant tout.

À l'Ordre des Pharmaciens de Bretagne et à M. Jean-Charles Corbel de m'avoir aidé dans la distribution des questionnaires.

Aux personnes qui m'ont insufflé l'idée de ce sujet, et ainsi m'ont ainsi permis de défendre notre beau métier et notre utilité auprès des patients.

« Nous appartenons tous à la même planète, à la communauté des Hommes. Nous devons être vigilants et la défendre, non seulement contre les forces de la nature qui la menacent, mais encore davantage contre la folie des hommes »

Simone Veil

SERMENT DE GALIEN

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens
et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur
témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de
respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de
l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

SOMMAIRE

Introduction	15
PARTIE 1 : Généralités à propos du paracétamol	23
I) Paracétamol : Rappels	23
A) Chimie.....	23
B) Indications et posologie	23
C) Contre-indications et effets indésirables.....	24
D) Interactions.....	24
E) Mécanisme d'action	25
1- Une action centrale (et périphérique ?)	25
2- Action sur les COX (cyclo-oxygénases) 1 et 2	25
a- <i>Les COX ou PGH2 Synthases</i>	25
b- <i>Eléments de preuve en faveur d'une action du paracétamol sur les COX-1 et 2</i> ...	28
c- <i>Facteurs modulant l'action du paracétamol sur les COX-1 et 2</i>	29
d- <i>Différences avec les inhibiteurs de COX2</i>	30
e- <i>Sous-produits de l'inhibition des COX 1 et 2 par le paracétamol</i>	31
3- Action sur la COX-3	31
a- <i>Découverte et propriétés de la COX-3</i>	31
b- <i>Une action antipyrétique centrale par inhibition de la COX3 ?</i>	32
4- Action sur les systèmes sérotoninergiques et endo-cannabinoïdes.....	32
5- Action sur d'autres peroxydases	33
6- AM404 et son rôle éventuel	33
F) Pharmacocinétique	34
1- Absorption.....	34
2- Distribution.....	34

3-	Métabolisation.....	35
4-	Elimination.....	35
G)	Règlementation.....	36
1-	Française.....	36
2-	Britannique.....	36
II)	Toxicité du paracétamol.....	38
A)	Toxicité aiguë.....	38
1-	Hépatotoxicité.....	38
	<i>a- Mécanisme hépatotoxique.....</i>	38
	<i>b- Risque hépatique pré-existant.....</i>	41
2-	Néphrotoxicité.....	42
B)	Données récentes sur la toxicité du paracétamol à long terme : effet chez la femme enceinte ?.....	43
III)	Prise en charge de l'intoxication aiguë au paracétamol.....	43
A)	Clinique des surdosages.....	43
B)	Prise en charge.....	45
1-	Identification de l'intoxication.....	45
2-	Décontamination digestive.....	46
3-	Stratification du risque hépatotoxique.....	46
4-	Administration de l'antidote <i>N</i> -acétylcystéine (NAC).....	49
PARTIE 2 : Données sur les intoxications aiguës et étude de cas de patients hospitalisés pour intoxication par le paracétamol au CHU de Rennes.....		53
I)	Intoxications en France et au Royaume-Uni.....	53
A)	Etat des lieux et écarts entre les intoxications dans ces 2 pays.....	53
B)	Causes possibles.....	54
1-	Nombre de comprimés par boîte.....	54
2-	Diminution du nombre de boîtes remises au public.....	57

3-	Formes de paracétamol en association	57
4-	Rôle du pharmacien et monopole pharmaceutique	58
5-	Volume de vente.....	58
6-	Prescriptions de surdoses	58
II)	Profil des patients : étude de cas de patients hospitalisés pour intoxication par le paracétamol au CHU de Rennes	59
A)	Introduction	59
B)	Méthode.....	60
C)	Résultats	60
D)	Discussion	66
1-	Âge et sex-ratio	66
2-	Dose ingérée	67
3-	Délai entre l'intoxication et la prise en charge.....	67
4-	Profil psychiatrique	68
5-	Douleurs	69
6-	Consommation simultanée d'alcool et autres médicaments	69
7-	Intentions ayant conduit à la prise de paracétamol	71
8-	Moyen d'obtention du paracétamol.....	72
E)	Conclusion.....	72
III)	Intoxications chez les enfants et adolescents	73
IV)	Conséquences économiques	74
A)	Coût des soins liés aux intoxications.....	74
B)	Prix du paracétamol.....	74
PARTIE 3 : Connaissances des patients sur le paracétamol et attitude des pharmaciens : sondage des patients et des pharmaciens		75
I)	Introduction	75
II)	Matériel et méthode.....	76

III)	Résultats	77
A)	Questionnaires destinés aux patients français	77
B)	Questionnaires destinés aux patients britanniques	87
C)	Questionnaires destinés aux équipes officinales	97
IV)	Discussion	101
A)	Connaissances des patients français et britanniques sur le paracétamol	101
B)	Habitudes des patients français et britanniques sur le paracétamol	103
C)	Conseils reçus par les patients et attitude des professionnels officinaux en France ...	104
D)	Attitude des pharmaciens et vendeurs au Royaume-Uni	105
V)	Conclusion.....	107
Conclusion		110

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : L'aniline et ses dérivés	20
Figure 2 : Modes de délivrance du paracétamol dans les différents pays de l'Union Européenne et en Suisse	22
Figure 3 : Structure du paracétamol	23
Figure 4 : Synthèse des prostaglandines et de thromboxane à partir des phospholipides par la voie des COX	26
Figure 5 : Mécanisme catalytique de la PGH2 synthase	27
Figure 6 : Induction et fonctions des COX-1 et 2	28
Figure 7 : Action du paracétamol sur le mécanisme catalytique de la PGH2 synthase	29
Figure 8 : Action du paracétamol sur les COX-1 et 2	30
Figure 9 : Différentes voies d'action supposées du paracétamol	34
Figure 10 : Voies de métabolisation du paracétamol	35
Figure 11 : Voies de métabolisation du paracétamol, formation de NAPQI puis d'adduits protéiques	39
Figure 12 : Stress oxydant mitochondrial induit par le NAPQI	40
Figure 13 : Voies de synthèse des biomarqueurs de toxicité hépatique du paracétamol et leur intérêt dans le diagnostic précoce (conditionnant le traitement) ou prédictif	46
Figure 14 : Nomogramme de Rumack	48
Figure 15 : Arbre décisionnel des recommandations pour la prise en charge des intoxications par le paracétamol	51
Figure 16 : Suicides et morts à cause indéterminée impliquant le paracétamol des personnes âgées de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles entre 1993 et 2009	56
Figure 17 : Enregistrements sur la liste d'attente des transplantations hépatiques dues au paracétamol chez les personnes âgées de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles entre 1995 et 2009	56
Figure 18 : Transplantations hépatiques dues au paracétamol, chez les personnes âgées de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles entre 1995 et 2009	57
Figure 19 : Répartition des âges des personnes françaises interrogées	78
Figure 20 : Réponses données par les français interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures	80

Figure 21 : Réponses données par les français interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par prise	82
Figure 22 : Réponses données par les français interrogés à propos du délai minimal entre 2 prises de paracétamol	84
Figure 23 : Pourcentage des français interrogés ayant pris la spécialité citée	85
Figure 24 : Pourcentage des français interrogés sachant que la spécialité contenait du paracétamol	85
Figure 25 : Pourcentage des français interrogés sachant que la spécialité ne contenait pas de paracétamol	86
Figure 26 : Pourcentage des français interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle contenait du paracétamol	86
Figure 27 : Pourcentage des français interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle ne contenait pas de paracétamol	86
Figure 28 : Répartition des âges des personnes britanniques interrogées	87
Figure 29 : Réponses données par les britanniques interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures.....	89
Figure 30 : Réponses données par les britanniques interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par prise	91
Figure 31 : Réponses données par les britanniques interrogés à propos du délai minimal entre 2 prises de paracétamol	93
Figure 32 : Réponses des britanniques interrogés en fonction de s'ils préfèrent acheter le paracétamol en pharmacie ou en grandes surfaces.....	94
Figure 33 : Pourcentage des britanniques interrogés ayant déjà pris la spécialité citée.....	95
Figure 34 : Pourcentage des britanniques interrogés sachant que la spécialité citée contenait du paracétamol	95
Figure 35 : Pourcentage des britanniques interrogés sachant que la spécialité ne contenait pas de paracétamol	96
Figure 36 : Pourcentage des britanniques interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle contenait du paracétamol	96
Figure 37 : Pourcentage des britanniques interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle ne contenait pas de paracétamol	96
Figure 38 : Fréquences auxquelles les professionnels de l'officine interrogés ont déclaré donner le conseil cité.....	99

Figure 39 : Fréquences auxquelles les professionnels de l'officine interrogés ont déclaré donner le conseil cité (suite).....	100
Figure 40 : Réaction du vendeur vis-à-vis de la tentative d'achat simultanée de 2 boîtes de paracétamol et d'un traitement anti-grippal contenant du paracétamol	106
Figure 41 : Affiches photographiées dans des grandes surfaces britanniques	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Profil des patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019	61
Tableau II : Profil psychiatrique des patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019	62
Tableau III : Douleurs chez les patients victimes d'intoxication au paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019	63
Tableau IV : Médicaments non associés au paracétamol pris par les patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019.....	64
Tableau V : Médicaments associés au paracétamol pris par les patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019	64
Tableau VI : Intention ayant conduit à la prise de paracétamol chez les patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019.....	65

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des spécialités contenant du paracétamol en association disponibles en France.....	114
ANNEXE 2 : Liste des spécialités contenant du paracétamol en association disponibles au Royaume-Uni.....	115
ANNEXE 3 : Comparaison des différents biomarqueurs de toxicité hépatique du paracétamol...	117
ANNEXE 4 : Questionnaires distribués aux patients français.....	118
ANNEXE 5 : Questionnaires distribués aux patients britanniques.....	121
ANNEXE 6 : Questionnaires distribués aux professionnels officinaux.....	124
ANNEXE 7 : Détails des réponses données au questionnaire destiné aux professionnels de l'officine.....	126

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acide arachidonique
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AIF	Apoptosis-Inducing Factor
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	ALanine AminoTransférase
AM404	<i>N</i> -arachidonylphénolamine
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APAP	<i>N</i> -Acétyl-Para-AminoPhénol (paracétamol)
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ASAT	ASpartate AminoTransférase
ATP	Adénosine TriPhosphate
Bax	Bcl-2 Associated protein X
CB1	Cannabinoïdes 1
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CK18	CytoKératine 18
CoA	Coenzyme A
COX	Cyclo-OXYgénases
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CYP	Cytochrome P450
CYP1A2	Cytochrome P450 1A2
CYP2E1	Cytochrome P450 2E1
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, des Evaluations et des statistiques
Drp-1	Dynamic Related Protein 1
ECG	ElectroCardioGramme
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
FAAH	Fatty Acid Amide Hydrolase = Hydrolase des amides d'acide gras
FDA	Food and Drug Administration

G6PD	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GLDH	GLutamate DésHydrogénase
GPx	Glutathion Peroxydase
GSH	Glutathion réduit
GSL	General Sales List medication
HMG	HydroxyMéthylGlutaryl
HMGB1	High-Mobility Group Box 1
IgE	ImmunoGlobuline E
IL1β	InterLeukine 1 β
iNOS	inductible Nitric Oxyde Synthase
INR	International Normalized Ratio
IV	IntraVeineuse
JNK	c-Jun N terminal Kinase
LPS	LipoPolySaccharide
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MeSH	Medical Subject Heading
MHPRA	Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency
NAC	<i>N</i> -AcétylCystéine
NAPQI	<i>N</i> -Acétyl- <i>P</i> -Benzoquinone-Imine
NHS	National Health Service
nNOS	neuronal Nitric Oxyde Synthase
NSP	Ne Sait Pas
NO	monoxide d'azote
OTC	Over The Counter
PARK7	PARKinson disease protein 7
POX	Peroxydase
PGD2	ProstaGlandine D2
PGE2	ProstaGlandine E2
PGF2	ProstaGlandine F2
PGG2	ProstaGlandine G2
PGH2	ProstaGlandine H2
PGH2S	ProstaGlandine H2 Synthase

PGI2	ProstaGlandineI2
POX	Peroxydase
PMF	Prescription Médicale Facultative
PMO	Prescription Médicale Obligatoire
ROC	Receiver Operating Characteristic
SALT	Study of Acute Liver Transplant
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloïd 1
TXA2	ThromboXane A2
Tyr	Tyrosine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VDAC2	Voltage-Dependant Anion-Selective Channel protein 2

INTRODUCTION

La fin du XIXe siècle a vu apparaître l'essor des médicaments antipyrétiques : ainsi l'acide salicylique fut rapidement concurrencé par l'Antipyrine® (phénazone ou phényldiméthylpyrazolone), dont la synthèse en 1884 valut à Emil Fisher le prix Nobel de chimie en 1902. L'Antipyrine® put d'ailleurs se targuer d'être le premier médicament de synthèse offrant de conséquents bénéfices à un industriel. Comme les autres premiers antalgiques de synthèse, l'Antipyrine® est un dérivé de l'aniline (Figure 1) ou phénylamine qui servait au XIXe siècle de matière de base à la fabrication des colorants. Si aujourd'hui l'aniline se prépare à partir du benzène, elle était à l'époque extraite de l'huile des goudrons de houille et était très utilisée par l'industrie pharmaceutique où elle servait de base à la synthèse de nombreuses molécules. L'Antipyrine® a par la suite été concurrencée par plusieurs molécules comme l'Antifébrine® (acétanilide), dont l'activité antipyrétique a été découverte à la suite d'une erreur de livraison (1). En effet, en 1886, deux médecins allemands (Arnold Cahn et Paul Hepp) réalisèrent des essais thérapeutiques dans le but de traiter des parasitoses intestinales avec du naphthalène. Ils s'aperçurent qu'étrangement la fièvre de leur patient baissait : par la suite, ils se rendirent compte que la molécule qu'ils avaient testée n'était pas du naphthalène, mais de l'acétanilide, livré par erreur par la pharmacie où ils s'approvisionnaient. C'est ainsi que les propriétés antipyrétiques de l'acétanilide, molécule issue de l'acétylation de l'aniline, furent mises en évidence (1).

Cette découverte entraîna une étude plus poussée des dérivés de l'aniline, parmi lesquels le *N*-acétyl-para-aminophénol (APAP) ou paracétamol, synthétisé par Morse en 1878 puis isolé en tant que dérivé de la phénacétine en 1893 par J. von Mering, un médecin allemand. C'est également J. von Mering qui publiera la première étude clinique sur le paracétamol, en comparant l'efficacité et la toxicité des dérivés de l'acétanilide (1). En raison de sa toxicité due à une impureté méthémoglobinisante, l'4-amino-2-phénol (1), le paracétamol ne fut pendant des années que peu utilisé, par rapport à la phénacétine jugée aussi efficace (l'effet thérapeutique de la phénacétine étant obtenue par sa métabolisation en paracétamol) mais présentant moins d'impuretés, donc moins d'effets indésirables (2). Il faudra attendre 1948 pour qu'une forme pure du paracétamol puisse être obtenue, permettant sa commercialisation en 1955 aux Etats-Unis sous forme de comprimés dosés à 500 mg au nom de Tylenol® par McNeil Consumer Healthcare (1). Le paracétamol est ensuite commercialisé en Angleterre sous le nom de

Panadol® par Sterling Drug Inc., toujours en tablettes dosées à 500 mg. En 1957 le paracétamol fait son entrée sur le marché français, d'abord commercialisé par Bottu, dont la gamme sera reprise par le laboratoire Théraplix, qui devient le leader français des antalgiques grâce au fameux Doliprane® (1).

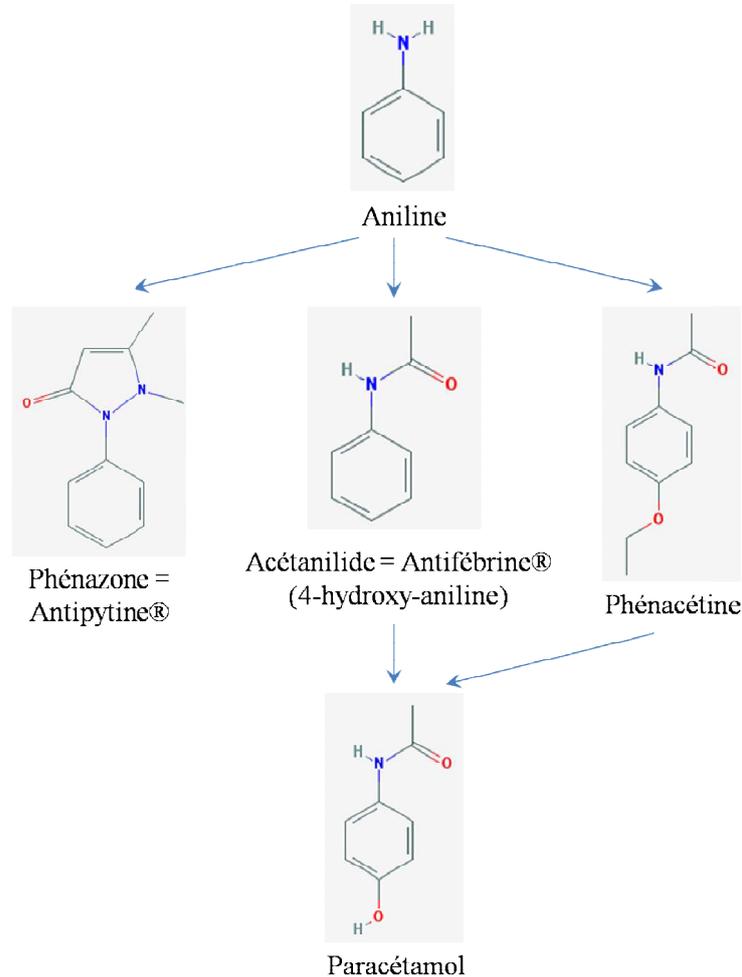


Figure 1 : L'aniline et ses dérivés. D'après (1) et (3)

Aujourd'hui, le paracétamol est l'antalgique/antipyrétique le plus utilisé dans le monde et le principe actif le plus prescrit en France, que ce soit en ville ou à l'hôpital (4). Il s'agit de l'antipyrétique et analgésique de choix chez l'enfant, car il n'expose pas au risque de syndrome de Reye, contrairement à l'aspirine (5). Chez l'adulte, il est mieux toléré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et constitue donc un antalgique de première intention dans de nombreuses situations, bien que son efficacité soit jugée plus faible que celle des AINS par certains auteurs (5).

Si le paracétamol reste une molécule présentant peu d'effets indésirables, elle n'en reste pas moins la molécule la plus impliquée dans les intoxications médicamenteuses volontaires et involontaires (4), notamment en raison de sa toxicité hépatique (1). Dans les pays occidentaux, les intoxications par le paracétamol représentent la première cause d'insuffisance hépatique aiguë (6). L'étude SALT (Study of Acute Liver Transplant) menée dans 7 pays européens pendant 3 ans a permis d'étudier les insuffisances hépatiques aiguës ayant conduit à une transplantation. Cette étude a confirmé l'importance des intoxications par le paracétamol en démontrant qu'en Europe 20% des insuffisances hépatiques aiguës conduisant à une transplantation sont dues à un surdosage en paracétamol (7).

En France, le paracétamol est le 1^{er} principe actif impliqué dans les intoxications aiguës aboutissant à une admission en réanimation ou examinées en service de toxicologie, devant le bromazépan et la citalopram (6). En Ile-de-France, il représente la 2^e cause d'appel au centre anti-poison pour les ingestions volontaires (derrière le bromazépan), et la première pour les intoxications involontaires (6). Si la France n'est pas en reste quand à l'iatrogénie induite par le paracétamol, l'ampleur de celle-ci en reste néanmoins limitée par rapport à d'autres pays européens. En effet, l'étude SALT a également montré que le risque d'insuffisance aiguë conduisant à une transplantation pour surdosage en paracétamol était alors deux fois plus élevé au Royaume-Uni qu'en France, ce qui amène à s'interroger sur les causes de cet écart (7).

Si en France le paracétamol est réservé au monopole pharmaceutique, il n'en est pas de même dans tous les pays (Figure 2). Nous pouvons par exemple en Europe citer 3 modèles. Dans le modèle français, comme en Espagne, Belgique et Finlande, la vente des médicaments est réservée aux pharmacies. Au Royaume-Uni, le modèle est plus libéral, de nombreux médicaments OTC (Over The Counter, désigne les médicaments délivrables sans prescription) sont vendus en dehors des pharmacies. Entre ces 2 modèles nous retrouvons des intermédiaires, comme l'Allemagne, qui se rapproche de l'exemple français à la différence que certaines vitamines et compléments alimentaires classés comme médicaments sont accessibles en grande surface ; ou l'Italie, où la vente de médicaments à prescription facultative est possible dans les supermarchés et parapharmacies uniquement en cas de coopération avec un pharmacien (ce qui a amené le groupe Leclerc® à ouvrir de nombreuses parapharmacies en Italie) (8).

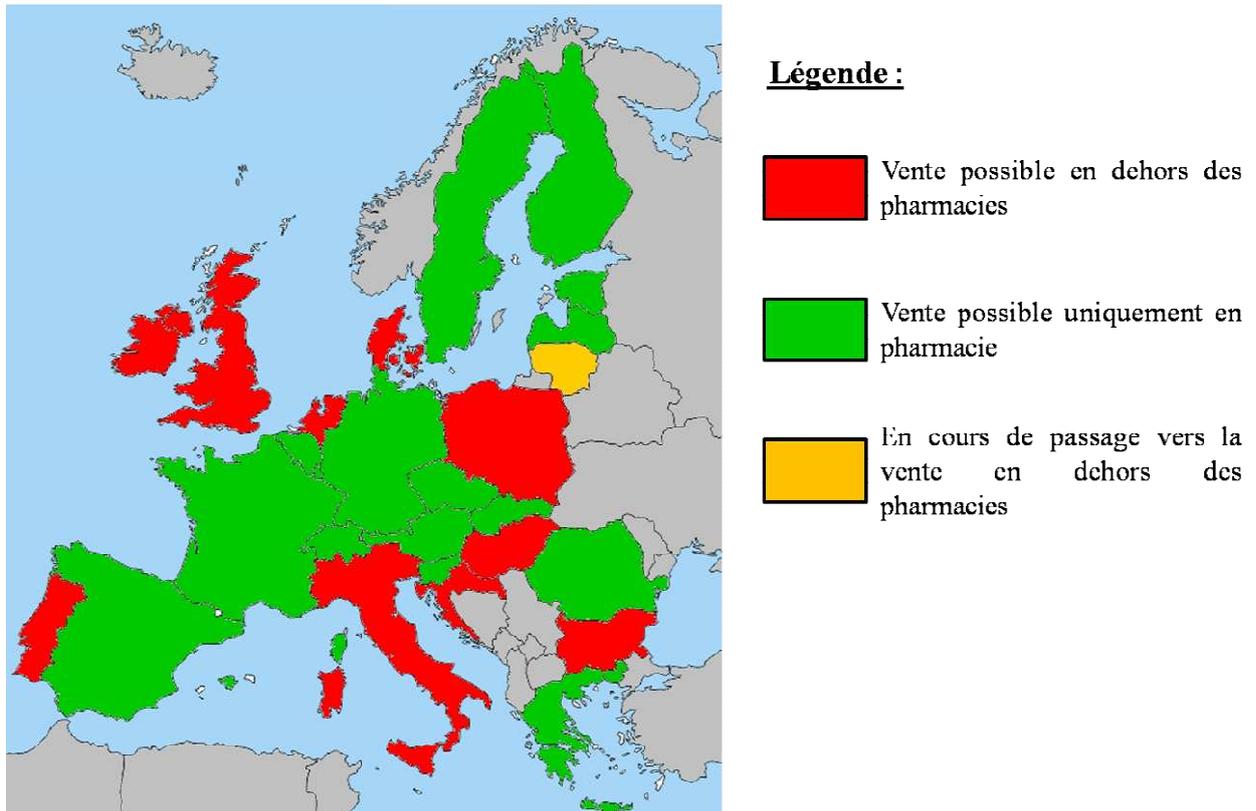


Figure 2 : Modes de délivrance du paracétamol dans les différents pays de l'Union Européenne et en Suisse. Si dans certains pays (en vert) le paracétamol est soumis au monopole pharmaceutique, dans d'autres (en rouge) la vente est possible en dehors des pharmacies. D'après (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15) et (16)

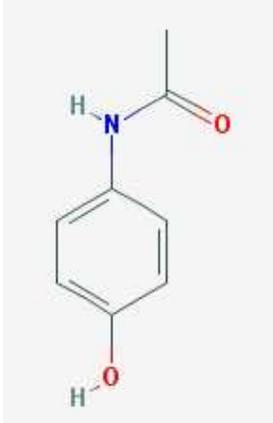
Le paracétamol est régulièrement cité en France pour une rupture du monopole de délivrance officinal.

En 2017, j'ai eu l'occasion lors d'un stage en officine d'organiser un sondage portant sur la connaissance du paracétamol par les patients. J'ai été surprise par les résultats, qui montraient une particulière méconnaissance des doses maximales et effets indésirables, malgré son utilisation massive dans notre pays. Cela m'a amenée à m'interroger sur les conséquences que pourrait avoir la rupture du monopole officinal de délivrance de ce médicament. J'ai donc choisi de faire une comparaison entre le modèle français et un modèle plus libéral : le modèle britannique. J'ai également souhaité savoir quels points étaient à améliorer lors de la délivrance, afin de permettre aux patients d'avoir une meilleure connaissance de ce médicament qui est si souvent retrouvé dans les armoires à pharmacie.

PARTIE 1 : Généralités à propos du paracétamol

I) Paracétamol : Rappels

A) Chimie



Le paracétamol (Figure 3) est un composé de masse moléculaire faible (151,163 g/mol). C'est un acide très faible de pKa 9.7 et son coefficient de partage entre l'octanol et l'eau est de 3,2 : le paracétamol est donc essentiellement non ionisé à pH physiologique et sa distribution passive à travers les membranes cellulaires est possible. Le paracétamol possède un groupement phénol, ce qui le rend donc facilement oxydable : cette capacité à s'oxyder est essentielle pour le mécanisme d'action supposé. (5)

Figure 3 : Structure du paracétamol (3)

B) Indications et posologie

Le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles à la dose de 500 mg à 1 g par prise, en espaçant les prises d'au moins 6 heures et sans dépasser la dose de 4g/24h chez l'adulte de plus 50 kg. Lors d'une douleur de grande intensité les prises pourront être espacées de seulement 4 heures. L'espacement des prises de 4 heures est également possible pour les poudres pour solution buvable (17).

Lors d'une délivrance de paracétamol hors ordonnance, la dose maximale journalière conseillée ne devra pas dépasser 3g/24h (17).

Chez l'enfant, la dose est de 15 mg/kg/prise en 4 prises quotidiennes maximum (soit un maximum de 60 mg/kg/24h), à espacer d'au moins 6 heures (17).

La dose maximale journalière doit être abaissée à 3g/24h maximum dans les cas suivants : (17)

- Poids <50 kg
- Insuffisance hépatique légère à modérée
- Insuffisance rénale sévère
- Alcoolisme chronique

- Déshydratation
- Réserves basses en glutathion : malnutrition, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé (plus de 75 ans ou plus de 65 ans polypathologique), hépatite virale chronique et VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), mucoviscidose, maladie de Gilbert

C) Contre-indications et effets indésirables

Le paracétamol est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active et/ou à un des excipients (17)
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (17)

Les effets indésirables du paracétamol sont peu fréquents à dose thérapeutique, et leur gravité reste limitée. Ces effets indésirables sont détaillés dans la liste suivante, par ordre de fréquence (17) :

- Réactions d'hypersensibilité de type choc anaphylactique, œdème de Quincke (rare)
- Erythème, urticaire, rash cutané (rare)
- Erythème pigmenté fixe (fréquence indéterminée)
- Agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) (fréquence indéterminée)
- Syndrome de Kounis (fréquence indéterminée)
- Bronchospasme (fréquence indéterminée)
- Augmentation des transaminases, cytolyse hépatique, hépatite aiguë, hépatite massive (fréquence indéterminée)
- Thrombopénie, leucopénie et neutropénie (très exceptionnel)

Des doutes existent sur d'éventuels effets cardiovasculaires du paracétamol. Les usagers fréquents seraient en effet plus sujets à l'hypertension (18). Pendant la grossesse, le paracétamol pourrait augmenter le risque de pré-éclampsie (5). Cependant, ces effets doivent être contrebalancés par un effet positif supposé sur l'athérosclérose, ainsi que la réduction des conséquences lors d'une ischémie reperfusion (5).

D) Interactions

Le paracétamol présente assez peu d'interaction avec d'autres médicaments, de plus ces interactions sont de l'ordre des précautions d'emploi, d'où une sécurité d'utilisation renforcée (17) :

- Warfarine et autres anti-vitamines K : augmentation du risque hémorragique en cas de prise de 4g/jour de paracétamol pendant plus de 4 jours. Si le traitement par paracétamol est mis en place, il faudra effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR (International Normalized Ratio) et des adaptations éventuelles de posologie de l'anti-vitamine K
- Résines chélatrices : peuvent diminuer la résorption intestinale et potentiellement l'efficacité du paracétamol. Il faut si possible laisser un intervalle de 2 heures entre la prise de la résine et celle du paracétamol
- Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique, surtout en cas de facteur de risque de déficit en glutathion
- Consommation d'alcool déconseillée pendant le traitement
- Médicaments hépatotoxiques et inducteurs des cytochromes P450 : augmentation du risque d'hépatotoxicité

E) Mécanisme d'action

1- Une action centrale (et périphérique ?)

L'action du paracétamol est centrale (5) puisque le paracétamol passe facilement la barrière hémato-encéphalique (19). En effet, après administration systémique, le paracétamol diminue la production centrale de PGE₂ (prostaglandine E₂) produite par des stimuli périphériques. Un doute subsiste sur son éventuelle action périphérique (5)(20). Il a cependant été observé chez le rat une diminution de la douleur neuropathique après injection locale (plantaire) de petites doses de paracétamol, ce qui signe une action périphérique (21). Toujours dans le sens de cette action périphérique, l'application sur la gencive d'un gel contenant du paracétamol réduit la douleur locale après une extraction molaire (22).

2- Action sur les COX (cyclo-oxygénases) 1 et 2

Si le mécanisme d'action du paracétamol est longtemps resté inconnu, il commence aujourd'hui à être compris, bien que les diverses études proposant un mécanisme d'action soient parfois en désaccord. Néanmoins, les études semblent depuis quelques temps converger vers un mécanisme d'action impliquant les COX.

a- Les COX ou PGH₂ Synthases

Les COX, ou PGH₂S pour Prostaglandine H₂ Synthase sont des enzymes possédant un site d'activité cyclooxygénase, et un site d'activité peroxydase (POX). Les COX-1 et 2 provoquent par leur activité cyclooxygénase une oxydation de l'acide arachidonique (AA) en PGG₂

(prostaglandine G2), après quoi PGG2 est métabolisé en PGH2 (prostaglandine H2) par l'activité peroxydase de l'enzyme (5). Cette fonction peroxydase peut oxyder de nombreux composés organiques en présence de peroxyde d'hydrogène et d'autres peroxydes (5). La synthèse de prostaglandines (prostaglandine I2 PGI2, prostaglandine D2 PGD2, prostaglandine E2 PGE2, prostaglandine F2 PGF2) et de thromboxane A2 (TXA2) se fait à partir de PGH2 (Figure 4) (23).

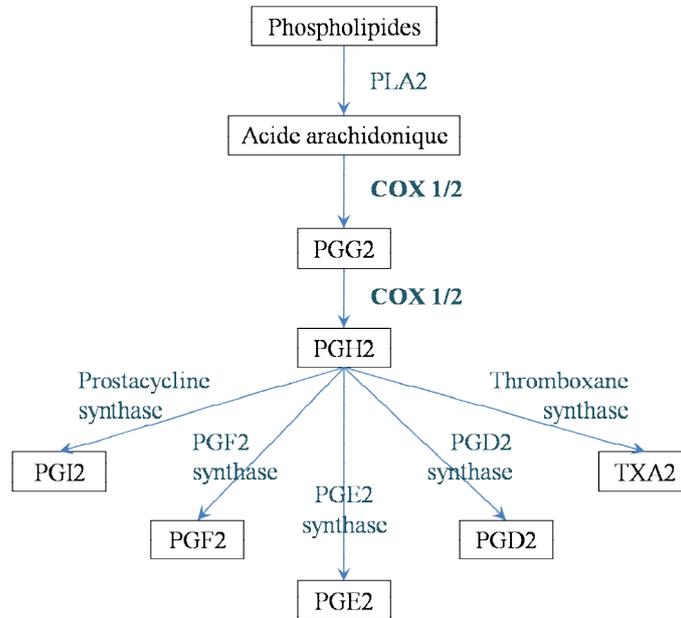


Figure 4 : Synthèse des prostaglandines et de thromboxane à partir des phospholipides par la voie des COX. Les phospholipides sont transformés en acide arachidonique par la PLA2, puis les COX forment à partir de cet acide arachidonique PGG2 puis PGH2. A partir de PGH2 sont synthétisés divers prostaglandines et thromboxanes. D'après (23).

Les COX, ou plutôt PGH2S sont donc constituées de 2 sites d'action : un site peroxydase et un site à activité cyclooxygénase. La conversion de l'AA en PGG2 dépend d'une tyrosine sur le site cyclooxygénase : la Tyr385. Un radical Tyr385* est généré à partir de cette tyrosine. Ce même radical arrachera un proton du carbone 13 de l'acide arachidonique pour permettre son oxydation par l'incorporation de 2 atomes d'oxygène, ce qui permettra la formation de PGG2. PGG2 est ensuite réduit dans le site POX pour former un alcool : PGH2. La réduction des hydroperoxydes au niveau du site POX génère un radical ferryl protoporphyrine IX ($\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$) au site POX de l'enzyme, qui génère lui-même par transfert d'électrons le radical Tyr385 (Figure 5) (20).

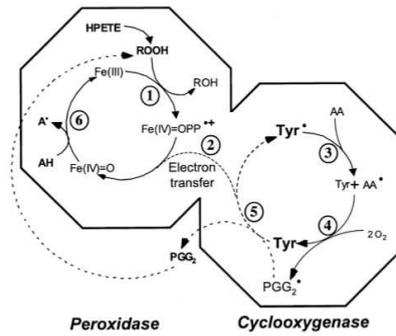


Figure 5 : Mécanisme catalytique de la PGH2 synthase. Une tyrosine sur le site d'activité cyclooxygénase génère un radical, qui permet l'oxydation de l'acide arachidonique et ainsi la formation de PGG₂. PGG₂ est ensuite réduit dans le site peroxydase pour former un alcool : PGH₂. (AA = acide arachidonique ; AH = cosubstrat réduit ; ROOH = substrat hydroperoxyde par exemple PGG₂ ; ROH = produit alcoolique par exemple PGH₂) (20)

L'action des COX-1 et 2 est dépendante des concentrations cellulaires d'acide arachidonique (5) et de signaux pro-inflammatoires (24). Ainsi COX-1 a une expression constitutive et régule des mécanismes physiologiques, tandis que COX-2 est inductible et produit des prostaglandines pro-inflammatoires en réponse à un stress physiologique (infection, inflammation...). En effet, quand COX-1 et 2 sont présentes dans les cellules, lorsque les concentrations d'acide arachidonique sont basses c'est majoritairement COX-2 qui synthétise les prostaglandines, à l'inverse quand les niveaux cellulaires d'acide arachidonique sont élevés c'est la COX-1 qui produit PGH₂ (5). En effet, la COX-1 a une action immédiate, c'est-à-dire qu'elle agit lorsqu'une grande quantité d'AA est libérée en un temps relativement court. Au contraire, COX-2 ayant une action retardée, elle est induite pour des quantités d'acide arachidonique plus faibles et est capable de synthétiser PGH₂ pour des quantités réduites d'AA, ce qui n'est pas le cas de COX-1 (25). De façon générale, COX-2 est induite en présence de signaux pro-inflammatoires (Figure 6). Il a néanmoins été découvert que COX-2 était présente de façon constitutive dans certaines cellules du rein et du système nerveux central (5).

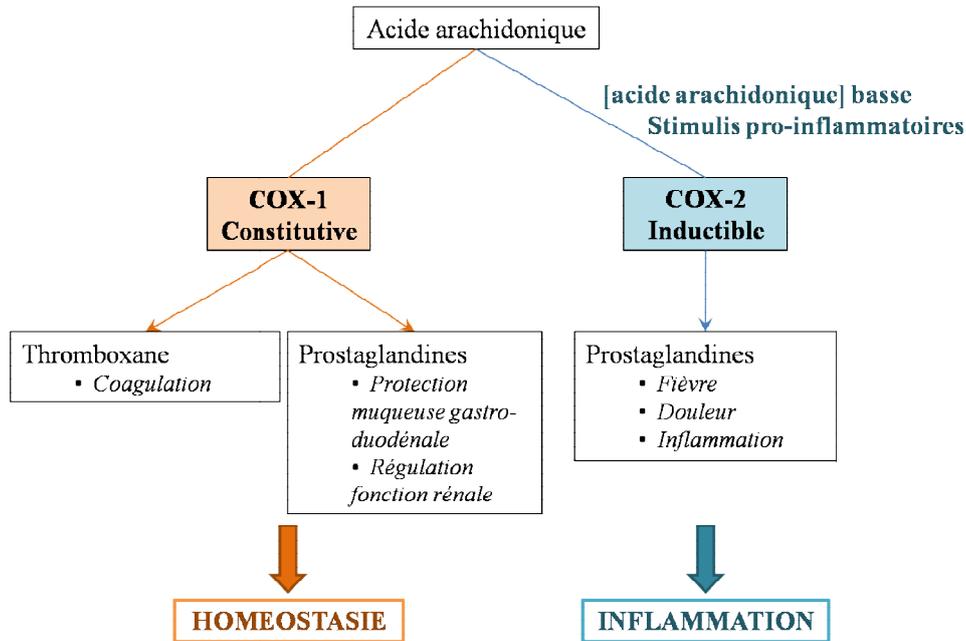


Figure 6 : Induction et fonctions des COX-1 et 2. La COX-1 est constitutive et a une fonction d'homéostasie, tandis que COX-2, inducible par certains facteurs, induit une inflammation. D'après (5) et (24).

b- Éléments de preuve en faveur d'une action du paracétamol sur les COX-1 et 2

Les propriétés pharmacologiques du paracétamol sont cohérentes avec une inhibition de la synthèse de prostaglandines par les COX, les actions du paracétamol étant très similaires à celles des inhibiteurs spécifiques de COX-2 (5).

De ce fait, il a été déduit que le paracétamol agissait sur les COX. Lors des premières études *in vitro*, il a d'abord été démontré que le paracétamol n'inhibait que la COX-2. Cela a été démenti par les études *in vivo*, qui ont prouvé que si le paracétamol agissait majoritairement sur COX-2, il inhibait aussi COX-1 mais de façon bien moins importante (5).

Le paracétamol serait donc un substrat oxydable de la fonction peroxydase des COX. En effet, il permettrait la réduction du radical $\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$ en $\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}$, ce qui diminue les capacités de génération de radical $\text{Tyr}385^*$, et donc diminue la formation de PGG_2 à partir d'acide arachidonique (Figure 7) (26).

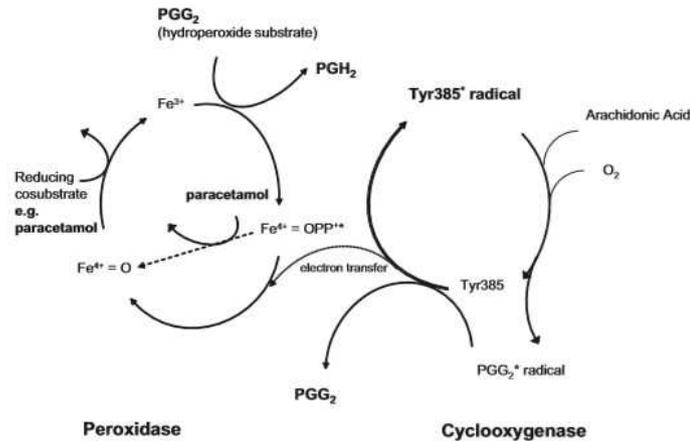


Figure 7 : Action du paracétamol sur le mécanisme catalytique de la PGH2 synthase. Le paracétamol réduit le radical $\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$ en $\text{Fe}^{2+}=\text{OPP}$, diminuant les capacités de génération du radical Tyr385* et donc la formation de PGG2 à partir d'acide arachidonique (27)

D'après de nouvelles données, le paracétamol pourrait aussi faire diminuer le peroxyde d'azote, qui en fonction de sa concentration cellulaire peut être substrat des COX. En effet, les peroxydes d'azote forment avec le paracétamol un métabolite : le nitroparacétamol. Ainsi le peroxyde d'azote serait consommé et les COX, privées de ce substrat, ne produiraient pas de prostaglandine. (5)(27)

c- Facteurs modulant l'action du paracétamol sur les COX-1 et 2

Un élément est venu mettre en doute l'action du paracétamol sur la synthèse de prostaglandines : il s'agit du fait qu'*in vitro*, sur des lysats cellulaires, seules des concentrations supra-thérapeutiques de paracétamol inhibent la synthèse de prostaglandines. Cependant cela ne permet pas de conclure à une absence d'action sur cette synthèse, mais à une action dépendante des conditions expérimentales et notamment du niveau de peroxydes (28).

D'autres études, sur des cellules intactes, ont démontré que des concentrations thérapeutiques de paracétamol inhibaient bien la synthèse de prostaglandines quand les concentrations d'acide arachidonique étaient basses. Au contraire, de hauts niveaux d'acide arachidonique réduisent l'action inhibitrice du paracétamol. Or lorsque les concentrations d'acide arachidonique sont basses, c'est la COX-2 qui est préférentiellement activée, cela est donc logique dès lors qu'une action préférentielle du paracétamol sur la COX-2 est admise (Figure 8) (5).

Des études ont été menées sur des cellules intactes et il apparaît que l'action du paracétamol est dépendante des concentrations de peroxydes et donc du niveau d'oxydation cellulaire. Il apparaît que le paracétamol est un inhibiteur plus puissant de COX-1 quand les niveaux de peroxydes sont bas, donc en absence d'inflammation, ce qui est logique au vu de l'induction de la COX-2

en situation inflammatoire. Par contre, lorsque le niveau de peroxydes est très élevé, signifiant une inflammation forte, l'action du paracétamol est inhibée (5). En effet, certains peroxydes seraient des substrats pour Fe^{3+} , ce qui augmenterait la disponibilité de $Fe^{4+}=OPP^{*+}$ et contrerait donc l'action du paracétamol (26). (Figure 8)

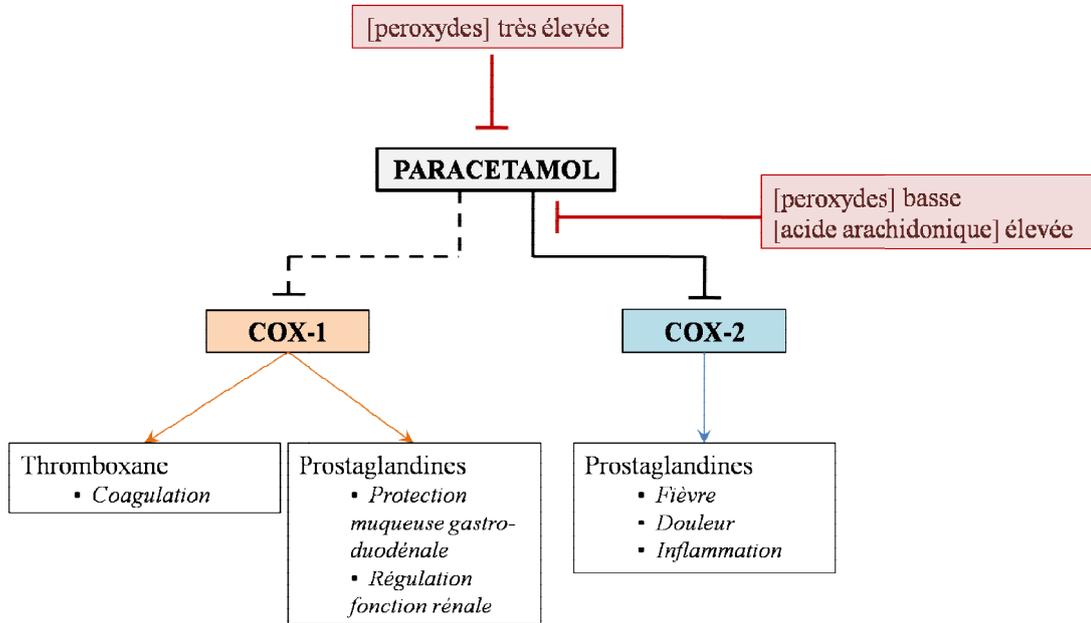


Figure 8 : Action du paracétamol sur les COX-1 et 2. Le paracétamol a une action inhibitrice préférentielle sur la COX-2, et très faiblement sur la COX-1, permettant ainsi une action antalgique et antipyrétique sans les effets indésirables des inhibiteurs de COX « classiques ». Cette action est conditionnée par plusieurs facteurs : concentration de peroxydes ([peroxydes] sur la figure) et d'acide arachidonique ([acide arachidonique] sur le schéma), soit en ne permettant pas l'induction de COX-2 (pas de signal pro-inflammatoire), soit en situation d'inflammation très élevée. D'après (5) et (24).

d- Différences avec les inhibiteurs de COX2

L'effet du paracétamol étant peroxyde-dépendant, cela explique que ses propriétés thérapeutiques diffèrent des inhibiteurs de COX-2. En effet, de la même façon que les inhibiteurs de COX-2, le paracétamol a une action antipyrétique et analgésique, du fait de l'inhibition de la synthèse de prostaglandines par la même voie. Mais le paracétamol n'a pas de propriétés anti-inflammatoires contrairement aux inhibiteurs spécifiques de COX-2 : en effet, le paracétamol n'inhibe pas la COX-2 en situation inflammatoire car les peroxydes sont alors présents dans la cellule à des taux élevés. Les inhibiteurs de COX-2 qui ont eu une action indépendante du stress oxydant ne sont pas soumis à cette limitation (5). Cette différence thérapeutique doit cependant être nuancée : en effet, si le paracétamol est inactif en cas d'inflammation intense (il ne diminue pas les concentrations de PGE2 dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, contrairement aux AINS), il semble efficace dans des cas d'inflammation plus faible

(extraction dentaire par exemple). Cela peut être lié à une différence entre les niveaux d'acides arachidoniques et/ou de peroxydes en fonction de la puissance de l'inflammation. Un bas niveau d'acide arachidonique et/ou de peroxydes lors de faibles inflammations permettrait une action du paracétamol, qui serait bloquée par de plus fortes concentrations lors de situations inflammatoires plus importantes (5).

Le paracétamol ne présente pas d'action anti-agrégante car cette action est dépendante de la COX-1, par contre il existe des doutes sur des effets cardiovasculaires comme pour les COX-2 sélectifs (5), ainsi que sur une aggravation du risque d'ulcère gastro-intestinal (2).

e- Sous-produits de l'inhibition des COX 1 et 2 par le paracétamol

La prise de paracétamol générerait des sous-produits, notamment un radical libre : le paracétamol phénoxy, fruit de l'oxydation du paracétamol par les COX. *In vitro*, ce radical forme un dimère avec un autre radical identique, ou est réduit par la glutathion entraînant la formation d'un disulfure de glutathion. Ces réactions peuvent s'enchaîner formant ainsi des polymères plus longs. La formation de ces dimères et polymères ainsi que leurs éventuels effets ne sont pour le moment pas démontrés *in vivo*. (5)

3- Action sur la COX-3

a- Découverte et propriétés de la COX-3

Une action du paracétamol sur une autre COX a également été évoquée par plusieurs études : il s'agit de la COX-3 qui est en fait un variant d'épissage de la COX-1 (5). Cette COX-3 a été découverte en 2002 dans des cœurs et des cortex cérébraux de chiens. Elle provient d'un épissage alternatif du gène codant pour COX-1. En effet un intron de 90 nucléotides est conservé pendant l'épissage, il en résulte donc logiquement l'insertion de 30 acides aminés supplémentaires dans la protéine COX-3 retrouvée chez le chien (19). Par la suite, COX-3 a été isolée dans le cerveau humain (cortex cérébral et hippocampe) (19). Son expression est particulièrement marquée dans l'hypothalamus, les glandes pituitaires et le plexus choroïdien, qui sont des sites cibles de l'action anti-inflammatoire du paracétamol. La COX-3 est moins puissante et produit moins de PGE2 que COX-1 et 2. Elle pourrait avoir un rôle dans les états inflammatoires chroniques, être impliquée dans la maladie d'Alzheimer (de hauts niveaux de COX-3 sont retrouvés chez les patients atteints d'Alzheimer) et dans le cancer (de fortes doses d'ARNm (acide ribonucléique messager) de la COX-3 ont été observées dans la muqueuse de tumeurs colorectales) (19).

b- Une action antipyrétique centrale par inhibition de la COX3 ?

Pour l'instant, les études sur le rôle que pourrait avoir le paracétamol sur cette enzyme sont discordantes (5). Si COX-3 est co-transférée dans des cellules d'insectes avec COX-1 et 2, le paracétamol inhibe préférentiellement la COX-3 (19). Or il faut rappeler que le paracétamol passe facilement la barrière hémato-encéphalique et a une action centrale. La COX-3 retrouvée au niveau cérébral chez l'humain, pourrait être en partie à l'origine de cette action centrale, notamment pour une action antipyrétique (Figure 9). En effet, les prostaglandines libérées par l'endothélium cérébral sont importantes pour le développement de la fièvre : les pyrogènes augmentent les concentrations de PGE2 dans le liquide cérébro-spinal ce qui entraîne la fièvre. Le paracétamol réduit la production de PGE2 dans les micro-vaisseaux cérébraux canins. Or la présence de hauts niveaux de COX-3 et le grand nombre de cellules endothéliales sensibles au paracétamol dans les modèles canins suggère un nouveau mécanisme antipyrétique central, impliquant la COX-3, par le paracétamol (19). Néanmoins, la fièvre semble liée à COX-2 et non à COX-1 car l'IL1 β (InterLeukine 1 β) et le LPS (LipoPolySaccharide) produisent une fièvre chez les souris sans COX-1, mais pas chez les souris sans COX-2 (5). L'effet antipyrétique ne pourrait donc pas être dû à COX-3 qui est un variant de COX-1 (5). Confortant ces dernières observations, l'effet antipyrétique du paracétamol semble dû uniquement au blocage de COX-2, le paracétamol n'ayant pas d'effet sur la fièvre chez les souris sans COX-2 (5).

4- Action sur les systèmes sérotoninergiques et endo-cannabinoïdes

Le système endocannabinoïde serait impliqué dans l'action du paracétamol, comme pour les autres inhibiteurs de COX-2 (Figure 9). En effet, lorsque l'action du système endocannabinoïde est réduite, l'activité du paracétamol l'est aussi. Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer ce phénomène, notamment un mécanisme qui pourrait passer par l'arrêt de l'oxydation des endocannabinoïdes par la COX-2 (26).

Enfin il a été découvert que l'action du paracétamol était bloquée par les antagonistes sérotoninergiques tels que les sétrons. Le paracétamol renforcerait donc les voies inhibitrices ascendantes de la douleur par un mécanisme central (26).

De plus l'action du paracétamol est synergique avec la neostigmine (anticholinestérase) et diminuée par la clonidine (agoniste α_2), il existe donc des questionnements sur une éventuelle influence des systèmes cholinergique et noradrénergique (5). Les antagonistes opioïdes inhibent également l'effet antalgique du paracétamol (5).

5- Action sur d'autres peroxydases

Le paracétamol n'inhibe pas que les COX mais également d'autres peroxydases. Son action est surtout connue sur la Leucocyte-derived Species Myeloperoxydase, libérée par les neutrophiles, monocytes et macrophages tissulaires activés sur le site de l'inflammation en réponse aux stimuli pro-inflammatoires. Cette myéloperoxydase conduit alors à la formation de HOCl, HOBr et HOSCN qui sont cytotoxiques pour les bactéries mais induisent aussi des dommages tissulaires chez l'hôte. L'oxydation du paracétamol par cette myéloperoxydase diminue la synthèse de ces composés (Figure 9) (5).

6- AM404 et son rôle éventuel

Le *N*-arachidonylphenolamine (AM404) est un conjugué d'acide arachidonique et de *p*-aminophénol possédant des propriétés analgésiques. L'AM404 est un métabolite du paracétamol résultant d'une conjugaison du paracétamol à l'acide arachidonique par l'hydrolase des amides des acides gras (FAAH = Fatty Acid Amid Hydrolase). Il a été remarqué la présence de *p*-aminophénol et d'AM404 *in vivo* (chez des rats) après une prise de paracétamol (5). L'AM404 serait principalement retrouvé dans le cerveau (29).

Les propriétés analgésiques de ce composé sont supposées depuis qu'une expérience a démontré que le paracétamol perdait ses actions antalgiques chez des souris privées du gène codant pour FAAH (FAAH^{-/-}) (29).

Si l'action du paracétamol était uniquement médiée par l'AM404, cette action serait centrale ; en effet, un inhibiteur central de FAAH inhibe l'action du paracétamol alors qu'un inhibiteur périphérique de l'enzyme la maintient (29).

Ce composé pourrait avoir une action sur les récepteurs CB1 (cannabinoïdes 1) (5). Cet AM404 activerait la synthèse de TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) et inhiberait la recapture cellulaire et la dégradation d'anandamide (neurotransmetteur cannabinoïde endogène) : tout cela augmenterait le niveau de cannabinoïdes endogènes (26).

L'inactivation du gène TRPV1, de même que son blocage pharmacologique chez l'animal a montré une inhibition des effets antinocicepteurs du paracétamol. Cette action sur TRPV1 serait dépendante de l'AM404 puisqu'elle serait abolie en cas de déficit en FAAH.

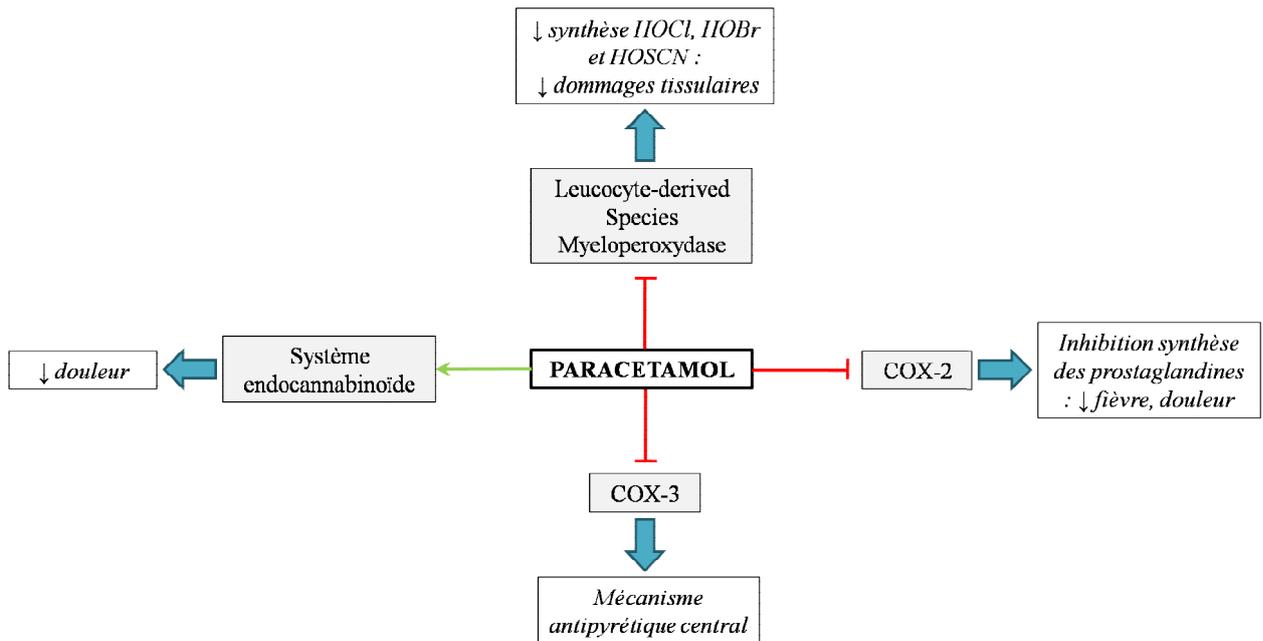


Figure 9 : Différentes voies d'action supposées du paracétamol. Le paracétamol inhiberait différentes enzymes : la COX-2, ce qui diminuerait la fièvre et la douleur, la COX-3, ce qui constituerait un mécanisme antipyrétique central, et la Leucocyte-derived Species Myeloperoxydase ce qui diminuerait les dommages tissulaires. Enfin le paracétamol aurait une action positive sur le système endocannabinoïde, diminuant ainsi la douleur. La figure comprend les voies pour lesquelles les données de la littérature sont les plus fournies. D'après (5).

F) Pharmacocinétique

1- Absorption

L'absorption dans l'intestin grêle est rapide avec un pic de concentration plasmatique après ingestion à 30 minutes pour une solution (6), 30 à 60 minutes pour les comprimés, gélules et poudres, et 15 minutes pour les comprimés effervescents (17). Par voie rectale, l'absorption est moins rapide et le pic n'apparaît qu'après 2 à 3 heures (17). Ce pic n'excède généralement pas 20 mg/L à dose pharmacologique. Il existe un effet de premier passage hépatique pour 20% de la dose ingérée. (6)

2- Distribution

Le paracétamol a une distribution rapide, dans les 2 à 4 heures, avec un volume de distribution 0.9 L/kg (6). Il est distribué dans tout le corps humain sans fixation aux protéines tissulaires (5), les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma (17). La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable (5).

3- Métabolisation

A dose thérapeutique, le paracétamol est à 85% conjugué à l'acide glucuronique (52-57%) et au sulfate (30-44%), qui sont les métabolites majeurs du paracétamol (30) et sont excrétés dans l'urine (31). Une petite partie du paracétamol (5 à 10% à dose thérapeutique (30)) est oxydée par le cytochrome P450 (CYP), surtout les CYP2E1, CYP3A4 et CYP1A2 formant ainsi un métabolite électrophile : le *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) (31). Ce NAPQI est majoritairement conjugué au glutathion et excrété dans les urines. Toutefois, une petite fraction de ce métabolite peut réagir avec les groupements cystéine des protéines, ce qui conduit à la formation d'adduits (Figure 10). Ces adduits aux protéines ont peu de conséquences car ils sont éliminés par autophagie (31).

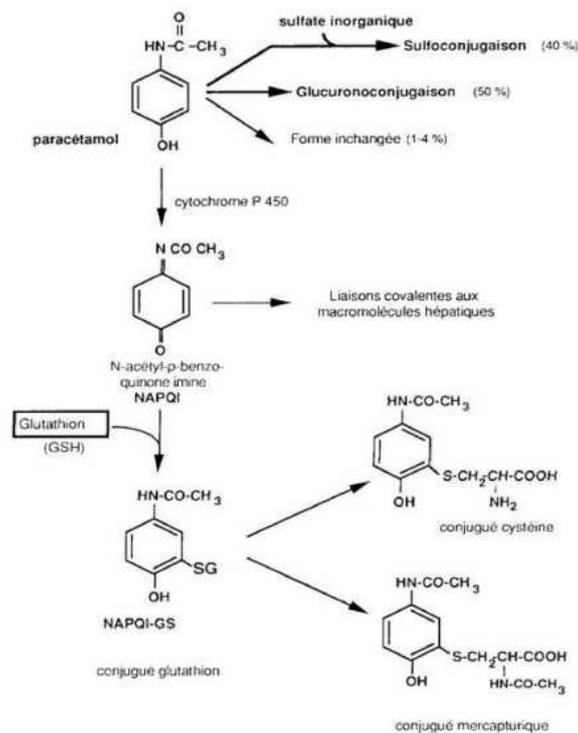


Figure 10 : Voies de métabolisation du paracétamol. Le paracétamol est majoritairement éliminé par glucuroconjugaison (50%) et sulfoconjugaison (40%). Une partie de la dose (5-10%) est oxydée par le cytochrome P450 pour former un métabolite toxique, le NAPQI, majoritairement conjugué au glutathion et éliminé dans les urines à dose thérapeutique, mais dont une petite fraction peut former des adduits aux protéines. Enfin une part mineure du paracétamol est éliminée sous forme inchangée. (6)

4- Elimination

Le NAPQI conjugué au glutathion est éliminé sous forme mercapturique dans les urines. Les dérivés glucuronide et sulfate ont également une élimination urinaire. Moins de 5% du paracétamol est éliminé sous forme inchangée. L'élimination est brève : la demie vie d'élimination est de l'ordre de 1,5 à 3 heures (6), les formes orales étant éliminées plus

rapidement (demi vie d'élimination d'environ 2h) que les formes rectales (demi-vie d'élimination de 4-5 heures) (17). 90% de la dose est éliminée par le rein en 24 heures (17).

G) Règlements

1- Française

En France, il existe différents statuts pour les médicaments. Ce sont ces statuts qui détermineront le mode de délivrance de ce médicament :

- Prescription médicale obligatoire
- Prescription médicale facultative, c'est-à-dire délivrables en pharmacie sans nécessiter d'ordonnance parmi lesquels nous pouvons retrouver :
 - Les médicaments semi-éthiques qui sont éligibles au remboursement en cas de prescription médicale et ne sont pas accessibles au public
 - Les médicaments grand public qui ne sont pas remboursables. Si la communication à leur sujet est permise auprès du grand public, ils ne sont pas en libre accès
 - Les médicaments conseil qui ne sont ni remboursables, ni accessibles en libre accès. De plus il n'y a pas de communication auprès du grand public sur ces médicaments, ils sont uniquement promus par le pharmacien
 - Le médicament officinal qui est accessible en libre accès

En France, le paracétamol seul est classé comme médicament à prescription médicale facultative, disponible en vente libre en officine et sur internet (uniquement sur les sites rattachés à une officine physique). Certaines spécialités sont accessibles en libre accès, d'autres sont des médicaments semi-éthiques donc accessibles au remboursement (4).

Le paracétamol est disponible seul sous diverses formes : comprimé sec, effervescent, gélule, sachet, suppositoire, granulés, solution ; pour les spécialités pédiatriques il existe les sachets, les sirops et les suppositoires. La quantité de paracétamol par boîte ne doit pas excéder 8 grammes, et ce depuis 1982 (32).

De nombreuses spécialités contiennent du paracétamol en association (ANNEXE 1), pouvant amener les patients à des surdosages en raison de la non-identification du paracétamol dans le produit. Ces spécialités peuvent répondre à différents statuts.

2- Britannique

Au Royaume-Uni, l'équivalent de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) qui

fait partie du Département de la Santé et est responsable de l'admission, de la surveillance et de la sécurité des produits pharmaceutiques. La loi de 1968 appelée Medicines Act constitue le cadre légal des médicaments, qui sont classés dans 3 catégories (33) :

- « Prescription-only medication » : médicaments délivrés uniquement sur prescription
- « Pharmacy sales medication » : médicaments qui ne peuvent être délivrés qu'en pharmacie mais ne nécessitent pas de prescription
- « General Sales List medication » (GSL) : médicaments pouvant être vendus en dehors des pharmacies

Pour l'inscription sur la liste des GSL, les médicaments doivent parfois répondre à des exigences en termes de nombre d'unités délivrées au public. C'est notamment le cas du paracétamol (33).

En 1998, le nombre de comprimés par conditionnements vendus en grandes surfaces comme en pharmacie a été diminué. Cette mesure a fait suite aux recommandations de l'ancienne agence du médicament britannique, la UK Medicines Control Agency (devenue depuis Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) afin de diminuer le nombre de transplantation hépatiques dues au paracétamol (34). Les conditionnements ont alors été restreints à 32 comprimés de 500 mg par boîte dans les pharmacies (soit 16g) (35). En grandes surfaces, depuis 1998, les conditionnements suivants de paracétamol peuvent être délivrés au public (33) :

- 16 comprimés secs ou gélules de 500 mg pour les adultes ou 120 mg pour les enfants
- 30 comprimés effervescents de 500 mg ou 120 mg pour les enfants
- 10 unités de poudre ou granulés de 1000 mg (adulte) ou de 240 mg (enfant)
- 160 mL de liquide à 5% de paracétamol

Depuis 2009, une nouvelle consigne a donc été mise en place par la MHPRA invitant les pharmaciens et autres vendeurs à ne pas vendre plus de 2 boîtes à la fois (9) et à ne pas faire de promotion invitant les consommateurs à acheter plusieurs boîtes en une seule fois (36). La même année la vente de plus de 100 comprimés de 500 mg de paracétamol en une fois a été interdite (36).

En 2009, les spécialités pour traiter la toux et le rhume chez les moins de 12 ans contenant du paracétamol ont été retirées de la GSL et placées sur la liste des pharmacy only (9).

De la même façon qu'en France, de nombreuses spécialités contiennent du paracétamol en association, ces spécialités pouvant répondre à différentes législations (GSL, pharmacy only ou prescription only) (ANNEXE 2).

II) Toxicité du paracétamol

A) Toxicité aigüe

1- Hépatotoxicité

Le paracétamol expose à un risque hépatotoxique à dose thérapeutique dans les populations à risque (insuffisance hépatique, alcoolisme chronique,...), les autres cas de toxicité correspondant à des surdosages (4). En effet, si une cytolyse et une nécrose hépatocytaire peuvent survenir suite à une prise de paracétamol, celles-ci sont dose-dépendantes (38).

a- Mécanisme hépatotoxique

➤ Formation de NAPQI et d'adduits protéiques

Lors d'une prise de paracétamol à haute dose, les voies de la sulfonylation et de la glucuronylation sont saturées. Il y a alors formation d'une grande quantité de NAPQI, qui se conjugue au glutathion jusqu'à causer une déplétion des stocks de glutathion (31). En effet, le glutathion sous forme réduite (GSH) est présent dans les hépatocytes, et sa vitesse de synthèse est limitée par la disponibilité de la cystéine et l'activité de la glutamate-cystéine ligase. La vitesse de formation de NAPQI peut alors dépasser les capacités de régénération du GSH (30). Quand le stock de glutathion devient inférieur à 30%, le NAPQI forme des adduits aux protéines hépatocytaires et mitochondriales (Figure 11) (39). Cette formation d'adduits peut se produire avant l'épuisement total des stocks de glutathion et même parfois à dose thérapeutique (mais en quantité limitée) (31).

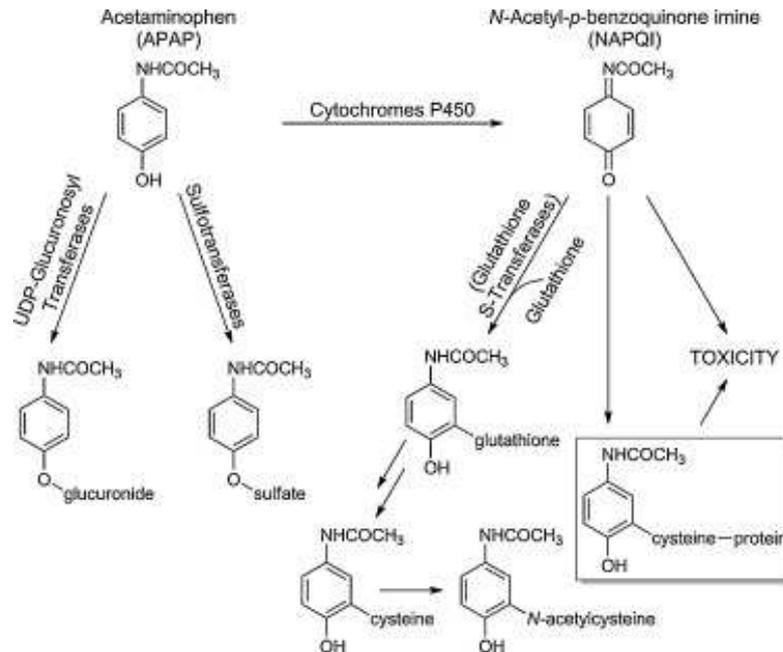


Figure 11 : Voies de métabolisation du paracétamol, formation de NAPQI puis d'adduits protéiques. A haute dose les voies de la glucuronoconjugaison et sulfoconjugaison sont saturées, il y a donc formation d'une grande quantité de NAPQI par le cytochrome P450. Le NAPQI se conjugue au glutathion jusqu'à déplétion des stocks de glutathion, puis forme des adduits toxiques aux cystéines des protéines mitochondriales et hépatocytaires. (40)

Ces adduits protéiques mitochondriaux sont en grande partie responsables de la toxicité car ils affectent des fonctions importantes de la mitochondrie. Parmi les protéines touchées se trouvent notamment la glutathion peroxydase (GPx) et la sous-unité α de l'ATP (adénosine triphosphate) synthase (31). La modification de la structure de la GPx est responsable d'une diminution de son activité, abaissant ainsi les capacités anti-oxydantes de la mitochondrie (Figure 12). L'adduit à la sous-unité α de l'ATP synthase entraîne l'arrêt de la production d'ATP (Figure 12) (41).

Il a également été démontré que des adduits sur l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) synthase inhibaient son activité enzymatique. Enfin dans des cultures d'hépatocytes des adduits sur des protéines mitochondriales comme PARK7 (parkinson disease protein 7), proxiredoxine 6 et VDAC2 (voltage-dependant anion-selective channel protein 2) ont été identifiés. Le rôle de la spécificité de ces adduits dans la physiopathologie n'est pas encore compris (31).

➤ Stress oxydant mitochondrial

L'intoxication par le paracétamol s'accompagne d'une augmentation du stress oxydant qui est liée d'une part à la diminution des taux de GSH et de l'activité de la GPx et d'autre part à

l'augmentation de production de l'anion superoxyde. Ainsi des études ont montré une augmentation de l'activité du complexe I de la chaîne de transport des électrons qui est un site majeur de production d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) dans la mitochondrie en présence de paracétamol (Figure 12).

La fuite d'électrons induite lors du fonctionnement de la chaîne respiratoire forme avec l'oxygène l'anion superoxyde, qui peut se dismuter en peroxyde d'hydrogène (30) ou réagir dans la mitochondrie avec le NO (monoxyde d'azote) pour former le radical peroxydinitrite. Ce dernier est capable de former des adduits sur les résidus tyrosine (Figure 12) (31). L'élévation de la production de superoxyde et sa réaction avec le NO a lieu seulement dans la mitochondrie. Cette formation précoce de nitrotyrosine dans les mitochondries hépatocytaires est responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol. La source du NO responsable de la production de peroxydinitrite suite à une intoxication par le paracétamol n'a pas encore été identifiée, mais celle-ci semble indépendante de iNOS (NO synthase inductible). Il a tout de même été découvert que l'inhibition de nNOS (NO synthase neuronale), présent dans les hépatocytes, diminuait la sévérité des lésions hépatiques. (31)

Le stress oxydant mitochondrial active la MAP kinase (mitogen activated protein kinase) JNK (c-Jun N terminal kinase) qui une fois activée est transférée dans la mitochondrie, amplifie encore la libération d'ERO. Il en résulte une augmentation du stress oxydant et de la formation de peroxydinitrite (Figure 12). (31)

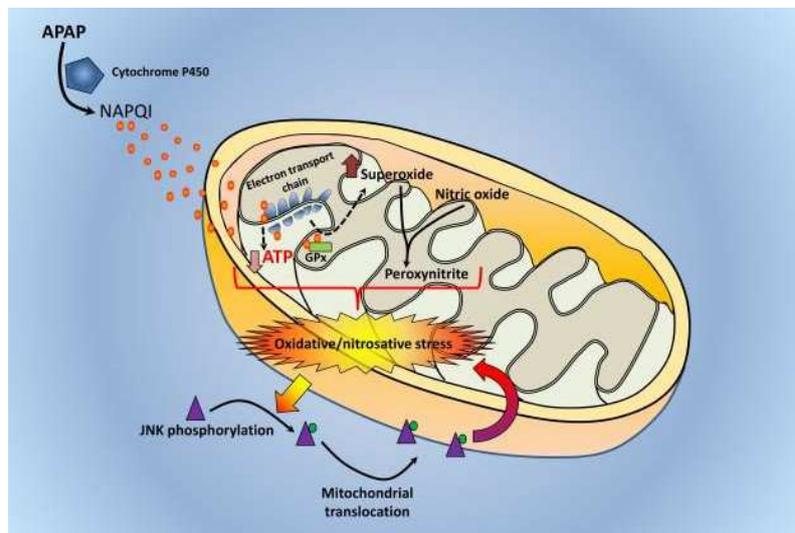


Figure 12 : Stress oxydant mitochondrial induit par le NAPQI. Le NAPQI augmente l'activité du complexe I de la chaîne de transport des électrons, augmentant la libération d'électrons qui réagissent avec l'oxygène pour former l'anion superoxyde. Cet anion peut réagir avec le NO dans la mitochondrie pour former le radical peroxydinitrite. De plus, le NAPQI diminue l'activité de la GPx. Le stress oxydant active JNK, qui est transférée dans la mitochondrie, augmentant à nouveau la production d'ERO. (41)

➤ Mort cellulaire

Le stress oxydant mitochondrial provoque une translocation de Bax (Bcl-2 associated protein X) du cytosol dans la mitochondrie. Lors d'une surdose de paracétamol, il se produit aussi une élévation de Drp-1 (dynamic related protein 1) qui est transloquée dans la mitochondrie, provoquant un phénomène de fission mitochondriale. L'interaction de Drp-1 avec Bax influence ce phénomène. Les mitochondries endommagées peuvent en effet être recyclées par fission ou fusion, ou alors être éliminées par mitophagie. La mitophagie, qui est une élimination de la mitochondrie défectueuse par autophagie, est protectrice contre les dommages induits par le paracétamol (31).

La fission a un rôle négatif dans l'intoxication par le paracétamol, puisque associée au stress oxydant mitochondrial elle conduit à l'ouverture des pores de perméabilité mitochondriale (31). Cette ouverture entraîne la libération d'AIF (Apoptosis-Inducing Factor), la fragmentation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) nucléaire et la nécrose hépatocytaire (42). La mort cellulaire lors d'une intoxication par le paracétamol ne semble pas être une apoptose puisqu'une activation de la voie des caspases n'est pas observée mais une mort cellulaire proche de la nécroptose qui est une nécrose programmée (43).

➤ Stress oxydant dans le réticulum endoplasmique

Des études chez la souris ont montré qu'à forte dose le paracétamol pouvait provoquer un stress dans le réticulum endoplasmique. Ce stress du réticulum interviendrait tardivement et serait impliqué dans la mort cellulaire induite par le paracétamol, même si pour le moment son rôle précis n'est pas élucidé (31).

b- Risque hépatique pré-existant

Selon certains auteurs, l'hépatotoxicité du paracétamol serait amplifiée lors d'une pathologie hépatique déjà existante, d'un stock faible de glutathion ou d'alcoolisme (30).

Des cas de toxicité hépatique chez des patients alcooliques suite à une ingestion de dose thérapeutique de paracétamol ont même été rapportés, bien qu'ils restent rares. En effet, l'ingestion chronique d'alcool, en plus d'être inductrice du CYP2E1, provoque une déplétion des stocks de glutathion. Cela dit, ces cas restent anecdotiques et la majorité des études ont démontré que la consommation chronique d'alcool n'influence ni la survenue d'une hépatotoxicité du

paracétamol, ni la sévérité des symptômes ou le pronostic en cas de toxicité. A l'inverse, la consommation aiguë d'alcool aurait un effet protecteur vis-à-vis des intoxications par le paracétamol, par compétition sur le CYP2E1, ce qui n'a pour le moment pas été prouvé cliniquement. L'hypothèse que les effets d'un alcoolisme chronique pourraient être contrebalancés par la consommation récente d'alcool a été émise. Si on suit cette théorie les alcooliques seraient plus à risque d'intoxication par le paracétamol au moment d'une période de sevrage car les effets de l'alcoolisme chronique seraient toujours effectifs (déplétion des stocks de glutathion et induction du CYP2E1) perdraient le « bénéfice » de l'alcoolisation récente (compétition au niveau de CYP2E1). Cette hypothèse nécessite d'être validée par d'autres études (30).

La malnutrition diminuerait la glucuronoconjugaison et la sulfoconjugaison, et causerait une déplétion des stocks de glutathion, augmentant ainsi la toxicité hépatique du paracétamol. Le jeûne n'agirait pas de la même façon, il induirait en effet une augmentation de l'activité des CYP2E1, mais d'après les études cliniques (qui sont pour le moment peu nombreuses), il n'influencerait pas la toxicité du paracétamol (30).

La stéatose hépatique non alcoolique peut augmenter la production d'ERO, réduire les stocks de GSH et induire le CYP 2E1. Les rares études sur le sujet semblent donc logiquement démontrer une augmentation de l'hépatotoxicité du paracétamol en cas de stéatose hépatique non alcoolique (30).

Si l'obésité peut être accompagnée d'une augmentation de l'activité du CYP 2E1, elle n'induirait pas d'augmentation de la toxicité hépatique du paracétamol car en cas d'obésité, l'absorption intestinale baisse, et la glucuronidation, la clairance et le volume de distribution augmentent (30).

2- Néphrotoxicité

Si les atteintes hépatiques à la suite d'intoxications par le paracétamol sont bien connues et documentées, ce n'est pas le cas des dommages rénaux. Pourtant, dans 1 à 2% des cas, l'intoxication par le paracétamol cause une atteinte rénale sous la forme d'une nécrose tubulaire aiguë. Le pronostic en est généralement bon si la prise en charge est rapide. Le début des manifestations de cette atteinte est situé entre le 2^e et le 7^e jour suivant la prise de paracétamol.

Selon certaines études il n'existerait pas de lien entre la dose ingérée et l'apparition d'une atteinte rénale, qui peut même apparaître indépendamment d'une toxicité hépatique. Si le mécanisme de cette néphrotoxicité reste pour le moment inexpliqué, il serait donc différent de celui induisant l'hépatotoxicité (44). Autre argument allant dans ce sens, il a été observé que lors d'une surdose de paracétamol les stocks de glutathion diminuaient dans le foie mais pas au niveau rénal (45).

Cette toxicité serait due à une métabolisation du paracétamol par les cytochromes P450 des cellules rénales, produisant ainsi une quinone-imine (différente de NAPQI) qui en se liant au glutathion formerait un métabolite néphrotoxique (44). Une autre théorie avance une possible apoptose des cellules tubulaires (44). Cette apoptose est étayée par des expériences sur les souris, montrant une activation des caspases 9 et 3 et une diminution de l'expression de Bcl-xL (anti-apoptotique) par le paracétamol (45). L'inhibition des COX pourrait être en partie responsable de la toxicité rénale (45).

B) Données récentes sur la toxicité du paracétamol à long terme : effet chez la femme enceinte ?

D'autres effets indésirables sont soupçonnés, notamment une reprotoxicité en cas d'exposition intra-utérine. En effet, le paracétamol aurait des effets anti-androgènes, augmentant le risque de naissance d'enfants de sexe masculin présentant des caractères sexuels féminisés, notamment une cryptorchidie (46). D'après certaines études, le risque de retard du développement neuropsychique et en particulier de déficit de l'attention est augmenté chez les enfants exposés *in utero*. Pour l'instant, les recherches sur les risques de l'exposition par le paracétamol pendant la grossesse sont contradictoires (47).

III) Prise en charge de l'intoxication aiguë par le paracétamol

A) Clinique des surdosages

La clinique de l'intoxication aiguë au paracétamol se décline en différents stades se succédant au fur et à mesure des heures suivant l'intoxication (39) :

- **Stade I (dans les 24 premières heures) : Stade prélésionnel (39)**

Le patient peut être asymptomatique ou présenter des symptômes relativement faibles, tels qu'une salivation, des nausées et vomissements, une anorexie (surtout chez l'enfant) (48).

Au niveau biologique, les ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase) commencent à augmenter après les 12 heures suivant l'ingestion (48). Exceptionnellement, l'ingestion de quantités particulièrement élevées avec des concentrations plasmatiques très fortes (>800 mg/L) peut entraîner la survenue précoce de troubles de la conscience et d'une acidose lactique, mais qui dans ce cas sont secondaires à la toxicité mitochondriale et non liées à l'hépatotoxicité (6).

- **Stade II (8 à 72h) :**

Il y a résolution des symptômes initiaux (48) qui laissent place à une hépatite aiguë toxique (39) se traduisant par des douleurs à l'hypochondre droit, une tachycardie, hypotension, des nausées, vomissements, une anorexie (48).

Cela s'accompagne d'altérations biologiques (39) avec une poursuite de l'augmentation des ALAT et ASAT et dans les intoxications sévères une augmentation de la bilirubine et de la prothrombine (48).

- **Stade III (du 3^e au 5^e jour) :**

L'atteinte hépatique atteint son paroxysme (39), le patient présente une insuffisance hépatocellulaire aiguë et/ou rénale (48) accompagnée d'une défaillance organique (39). Cela peut s'accompagner d'une pancréatite et d'une encéphalopathie hépatique. Les symptômes sont une douleur à l'hypochondre droit, des vomissements, une jaunisse, une coagulopathie, une hypoglycémie, une acidose métabolique (48).

Au niveau biologique les taux d'ASAT et d'ALAT atteignent leur maximum, ainsi que la bilirubine et la prothrombine (48).

- **Stade IV :**

Résolution complète des symptômes et des insuffisances (48).

Les intoxications par le paracétamol induisent donc une hépatite fulminante, qui sans transplantation peut conduire au décès du patient, généralement à la suite d'une défaillance multiviscérale et plus rarement d'un œdème cérébral (6).

B) Prise en charge

1- Identification de l'intoxication

La première phase de la prise en charge repose sur l'identification de l'intoxication comme décrit précédemment et sur le dosage des marqueurs biologiques. (38)

L'interrogatoire du patient n'est pas toujours fiable, surtout en cas d'intoxication volontaire. Pour l'évaluation du risque hépatotoxique, il faudra questionner le patient sur la dose ingérée, l'heure d'ingestion, les motifs, et la formulation précise du produit ingéré. Le risque est faible si la dose est inférieure à 150 mg/kg. La co-intoxication par d'autres substances est fréquente et doit être systématiquement recherchée. (39)

Il faudra également rechercher des signes d'insuffisance hépatocellulaire aiguë et effectuer les dosages suivants : paracétamolémie, glycémie, transaminases, gazométrie, lipase, test de grossesse, INR, ECG (électrocardiogramme), créatinine phosphates. (39)

Les transaminases (ASAT et ALAT) sont peu utiles car si elles signalent bien une atteinte hépatique aiguë elles ne permettent pas de prévoir la gravité de l'intoxication.

D'autres marqueurs, plus spécifiques de la gravité de l'atteinte, ont été identifiés. Il s'agit de la CK18 (cytokératine 18), l'HMGB1 (High-Mobility Group Box), le mi-ARN122 et l'argininosuccinate synthétase. Ces marqueurs présentent deux avantages par rapport aux transaminases : leur élévation est plus précoce et constitue une valeur plus prédictive. Cependant les transaminases restent généralement utilisées en routine (38).

Grâce à la combinaison de 2 micro-ARN (miR-122-5p et miR-483-3p), il est possible de prédire l'hépatotoxicité dès l'admission des patients avec une sensibilité et une aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) meilleure que les transaminases (sensibilité 0.85 et aire sous la courbe ROC 0.97 alors que ALAT = 0.69 et 0.81 seulement) (6).

Le profil des micro-ARN circulants peut aussi être utilisé pour identifier la cause de l'hépatite (31). Le dosage des adduits protéiques formés par NAPQI est possible (6). CK18 prédit la nécessité de recourir à une greffe hépatique. Les différents biomarqueurs de la toxicité du paracétamol sont comparés en ANNEXE 3 (6).

Parmi ces marqueurs il faut distinguer 2 catégories. Tout d'abord les biomarqueurs de diagnostic précoce d'hépatotoxicité qui sont les métabolites du paracétamol et adduits protéiques, les micro-ARN122, le CK18, la GLDH (glutamate déshydrogénase) et l'ALAT, ainsi que l'HMGB1 provenant des hépatocytes. Ces marqueurs apparaissent entre la 8^e et la 24^e heure suivant

l'intoxication et donnent des indications sur les modalités du traitement par acétylcystéine. Les autres biomarqueurs sont des biomarqueurs de prédiction du devenir en cas d'hépatotoxicité (guérison, greffe ou décès) apparaissant 24h après le début de l'intoxication (Figure 13).

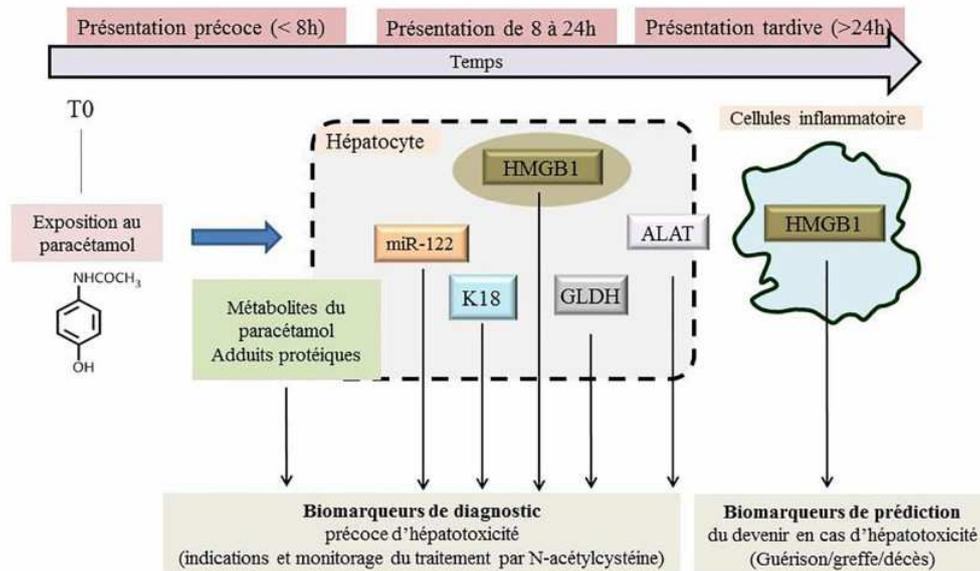


Figure 13 : Voies de synthèse des biomarqueurs de toxicité hépatique du paracétamol et leur intérêt dans le diagnostic précoce (conditionnant le traitement) ou prédictif. ALAT = alanine-aminotransférase, HMGB1 = High Mobility Group Box-1, K18 = kératine 18, mi-ARN 122 = micro-ARN 122, GLDH = glutamate-déshydrogénase (6)

2- Décontamination digestive

Le charbon activé (à la dose de 50 mg en une prise) est théoriquement indiqué dans l'heure voire les 2 heures suivant l'ingestion massive (dose ingérée >10 g ou >200 mg/kg). Dans ce cas le charbon réduit la biodisponibilité du paracétamol (6). L'administration de charbon activé est cependant contre-indiqué si le patient présente des troubles de la conscience ou des voies aériennes non sécurisées en raison du risque d'aspiration bronchique (39). Le lavage gastrique et les vomissements provoqués ne sont pas indiqués (6).

3- Stratification du risque hépatotoxique

Le risque hépatique dépend beaucoup de la dose ingérée, car la cytolysse et nécrose hépatocytaire est dose-dépendante (39). Ce risque augmente en cas d'augmentation de l'activité des cytochromes P450 (prise d'inducteurs enzymatiques), de diminution des capacités de glucuroconjugaison (hépatopathies chroniques), de déficit en glutathion (dénutrition, alcoolisme chronique) (39), d'hépatopathie sous-jacente (38).

Le normogramme de Rumack et Matthew (Figure 14) constitue le principal outil d'évaluation du risque en cas d'intoxication aiguë. Il se compose de 3 zones : risque probable, possible et non

toxique. La ligne supérieure correspondant au seuil de 200 μ g/mL a été abaissée de 25% par précaution (après une demande de la FDA (Food and Drug Administration)). Cette ligne située à H4 du nomogramme varie selon les pays : 100 mg/L en Grande-Bretagne et 150 mg/L en France, Etats-Unis, Canada, Australie... (38) Plus cette ligne H4 d'instauration du traitement est abaissée, plus le nombre de patients traités est important avec un risque supérieur d'effets secondaires (38). Au contraire plus elle est rehaussée plus le risque de ne pas traiter des sujets vulnérables exposés au d'hépatotoxicité augmente (38).

Le 1^{er} dosage doit être fait au moins 4 heures après la prise toxique. Entre 4 et 8 heures, un dosage au dessus du seuil critique (zone probable ou possible) est une indication pour commencer un traitement par *N*-acétylcystéine (NAC). Si la paracétamolémie se situe sous le seuil critique, la prise en charge dépend de l'état du patient et des éventuelles comorbidités (39). Si le patient se présente plus de 8 heures après la prise, le traitement par NAC est débuté systématiquement avant tout dosage toxicologique car le risque est alors très élevé ; dans ce cas l'antidote est interrompu si la paracétamolémie négative (39).

Lors d'une présentation tardive plus de 24 heures après la prise une paracétamolémie <10 μ g/mL n'exclut pas une hépatotoxicité (39).

Il y a 3 conditions à l'utilisation du nomogramme : le surdosage fait suite à une ingestion unique, il faut connaître exactement l'heure d'ingestion et disposer d'une paracétamolémie mesurée au-delà de H4. Si une de ces conditions n'est pas vérifiée, il faudra systématiquement administrer la NAC car le risque d'hépatotoxicité est supérieur aux risques d'effets indésirables encourus par la prise de ce traitement. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire et de décès après une ingestion répétée est supérieur au risque en cas d'ingestion unique, même si la dose totale ingérée est la même. Si un surdosage par doses répétées est suspecté, il faut mesurer la paracétamolémie et les ALAT (6).

4- Administration de l'antidote *N*-acétylcystéine (NAC)

La NAC est un précurseur du glutathion aux propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Elle provoque une vaso-dilatation hépatique locale qui améliore l'oxygénation tissulaire et est néphroprotectrice dans une moindre mesure.

La NAC est prescrite dans les cas suivants (Figure 15) :

- paracétamolémie en zone toxique 4 heures après l'ingestion d'une dose unique (39)
- Ingestion supérieure à 10 g ou supérieure à 150 mg/kg et dosage ne pouvant être obtenu dans les 8 heures suivant l'ingestion (39)
- Patient déclarant la prise de paracétamol, non datable mais présentant une évidence d'atteinte hépatique (39)
- Prise de paracétamol non datable et paracétamolémie >10 µg/mL (39)
- Femme enceinte avec prise d'une dose potentiellement toxique (39)
- ALAT sont supérieurs à 50UI/L chez un patient traité au-delà de H8 (6)

L'administration de NAC sera systématique si l'ingestion est supérieure à 10 g (ou 200 mg/kg) dans les 24 heures précédentes, ou supérieure à 6g/24h (ou 150 mg/kg) dans les 48 heures précédentes, ou >4g/24h (ou 100 mg/kg) pendant plus de 24 heures en présence de nausées, vomissements ou douleurs abdominales (6).

Il existe 2 protocoles :

- **Protocole intra-veineux en 21 heures** : Succession de 3 doses : 150 mg/kg sur 1 heure puis 50 mg/kg sur 4 heures puis 100 mg/kg sur 16 heures. Ce protocole devra être poursuivi pendant 16 heures supplémentaires en cas de paracétamolémie résiduelle ou d'hépatotoxicité persistante à la fin de la 3^e dose. Chez la femme enceinte ou le patient avec une hépatite fulminante, la 2^e dose de *N*-acétylcystéine IV (intraveineuse) est maintenue pendant une durée minimale de 48 heures. L'avantage de la voie IV est d'avoir une biodisponibilité rapide mais le protocole doit être interrompu à 2 reprises pour l'administration séquentielle des 3 doses, provoquant un retard thérapeutique. En cas d'administration parentérale, le risque majeur est une réaction anaphylactoïde non IgE (immunoglobuline E) dépendante d'intensité légère. Si cette réaction survient il convient d'interrompre temporairement la perfusion jusqu'à disparition des symptômes. En cas de réaction sévère, la perfusion sera arrêtée au profit d'un traitement par voie orale dès la normalisation de l'état clinique du patient. Le risque de réaction

anaphylactoïde dépend de facteurs favorisants que sont un terrain allergique et une paracétamolémie basse au moment de l'injection, mais aussi de la concentration de NAC et très souvent de la vitesse de perfusion (39). Il est donc possible de ralentir voire de supprimer la dose de charge ou de raccourcir le schéma (100 mg/kg en 2 heures puis 200 mg/kg en 10 heures) (38).

- **Protocole *N*-acétylcystéine oral en 72 heures :** dose de charge de 140 mg/kg puis 17*70mg/kg toutes les 4 heures. La forme orale présente le désavantage d'être émétisante, 23% des patients présentant des nausées et vomissements après la prise. Si ces vomissements surviennent moins de 60 minutes après la prise, il faudra réadministrer la dose ou envisager un passage à la voie IV (39).

Une étude a montré que les 2 protocoles (oral et IV) ne présentaient pas de différences statistiques en termes d'hépatotoxicité (12.6% en voie orale, 13.2% en IV). La rapidité d'instauration de l'antidote semblait par contre déterminante car le groupe traité précocement était associé à une hépatotoxicité plus faible que le groupe pour lequel l'administration de l'antidote avait été tardive (>10 heures) (26% VS 5.7%).

Une durée de 21 heures du traitement par NAC serait insuffisante selon plusieurs études. 5.2% des patients présentent une hépatotoxicité en fin d'administration nécessitant la poursuite du traitement pendant plusieurs jours. Il existe des risques de toxicité tardive en cas d'âge avancé, de dose ingérée importante, de prise concomitante avec d'autres substances. Si la paracétamolémie élevée persiste et/ou en cas d'élévation des transaminases il est conseillé de poursuivre l'administration de NAC après la 21^e heure et de mesurer régulièrement la paracétamolémie et les paramètres hépatiques. Des auteurs proposent d'interrompre le traitement oral après 36 heures en cas de normalisation de la paracétamolémie et des transaminases. (39)

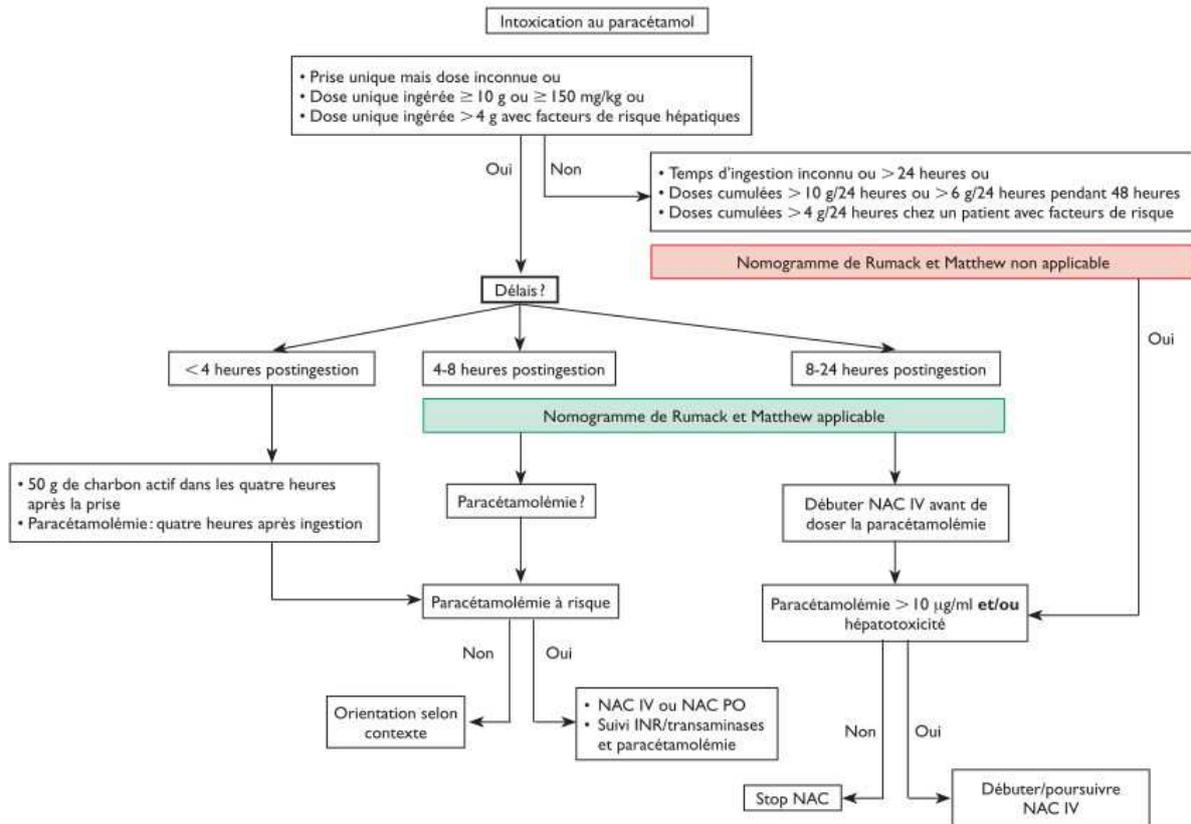


Figure 15 : Arbre décisionnel des recommandations pour la prise en charge des intoxications par le paracétamol. NAC = *N*-acétylcystéine, INR = International Normalized Ratio. (39)

Le paracétamol est un composé hémodialysable, ce qui rend possible son épuration extra-rénale. Dans ce cas, il faudra doubler la dose de *N*-acétylcystéine (6). Cette hémodialyse est recommandée dans les cas suivants :

- Paracétamolémie >1000 mg/L et *N*-acétylcystéine non administrée (6)
- Présence d'un trouble de la conscience, d'une acidose lactique et d'une paracétamolémie >700 mg/L avec *N*-acétylcystéine non administrée (6)
- Présence d'un trouble de la conscience, d'une acidose lactique et d'une paracétamolémie >900 mg/L même avec *N*-acétylcystéine administrée (6)

Enfin dans les cas les plus critiques une transplantation hépatique est nécessaire. En France, dans les cas d'une hépatite fulminante au paracétamol, les critères du King's College modifiés sont utilisés pour recommander le recours à la transplantation hépatique (6). D'après ces critères, les cas suivants nécessitent une transplantation hépatique :

- Critères du King's College :
 - pH artériel $< 7,3$ quel que soit le grade de l'encéphalopathie
 - ou**
 - temps de prothrombine > 100 secondes (ou INR > 7) et créatininémie $> 3,4$ (300 $\mu\text{mol/L}$) et encéphalopathie hépatique de grade III ou IV (6)
- Critères modifiés du King's College :
 - critères précédents **et** lactates initiaux $> 3,5$ mmol/L
 - ou**
 - critères précédents **et** lactates après remplissage $> 3,0$ mmol/L (6)

La transplantation réduit très nettement le risque de décès : celui-ci survient dans 70% des cas s'il n'y a pas de transplantation, chiffre abaissé à 35% des cas après transplantation (6).

Concernant la néphrotoxicité du paracétamol, le rôle de la *N*-acétylcystéine dans le traitement de cette toxicité rénale est discuté, elle pourrait même aggraver les dommages rénaux. Cela renforcerait l'hypothèse mécanistique impliquant la quinone-imine, ainsi la *N*-acétylcystéine en augmentant la production de glutathion augmenterait sa liaison avec la quinone-imine et la production de composé néphrotoxique (44).

Lors d'une intoxication par le paracétamol, il pourrait s'avérer judicieux de réaliser systématiquement un contrôle de la créatininémie (44). Cependant, l'atteinte rénale étant retardée par rapport à la prise de paracétamol, cette augmentation de la créatinine sérique n'apparaît que 2 jours après l'intoxication, et son pic est situé en moyenne 7 jours après la prise. Il conviendra donc de mesurer la créatininémie non pas seulement au début de la prise en charge comme c'est généralement le cas, mais également 48 heures après l'ingestion, voire plus, afin de ne pas passer à côté d'un diagnostic d'atteinte rénale en raison d'une mesure trop précoce (45).

PARTIE 2 : Données sur les intoxications aiguës et étude de cas de patients hospitalisés pour intoxication par le paracétamol au CHU de Rennes

I) Intoxications en France et au Royaume-Uni

A) Etat des lieux et écarts entre les intoxications dans ces 2 pays

En moyenne le nombre de morts dues au paracétamol est estimé entre 200 et 300 par an au Royaume-Uni (49), et chaque année ce sont plus de 90 000 personnes qui se présentent aux services de soin pour une surdose de paracétamol.

En France, la part du paracétamol dans les intoxications médicamenteuses est en augmentation. En effet, si elle était de 5,4% en 1992-1993, elle est passée en 2001-2002 à 7,3% soit 67 personnes (50). Au Royaume-Uni le nombre d'intoxications par le paracétamol est généralement plus élevé et représente 6 à 10% des morts par empoisonnement médicamenteux (34).

Si dans les pays européens, les insuffisances hépatiques aiguës sont majoritairement liées au paracétamol (4), l'étude SALT a montré qu'en France 18% des cas ayant conduit à une transplantation sont liés à une surdose de ce médicament contre 28% au Royaume-Uni (7). Le risque relatif d'insuffisance hépatique aiguë conduisant à une transplantation était donc doublé au Royaume-Uni par rapport à la France (63 contre 31), soit un risque relatif de 2.14 /million d'habitants/an au Royaume-Uni et de 0.97 /million d'habitants/an en France (7).

Parmi les overdoses de l'étude SALT, 63% étaient intentionnelles (7), le reste des surdoses étant majoritairement des erreurs de dosage lors d'une utilisation thérapeutique et des ingestions accidentelles chez les enfants de moins de 5 ans (51). Au Royaume-Uni, une grande majorité des surdoses de paracétamol sont intentionnelles (5), seuls 8% des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë déclaraient une surdose involontaire (51), et les tentatives de suicide impliquant le paracétamol sont plus élevées que dans le reste de l'Europe (52). En France, d'après une étude menée par le CRPV (centre régional de pharmacovigilance) de Bordeaux sur

les cas de décès dûs au paracétamol dans la période 2006-2015, la part des suicides était moins importante puisque seule la moitié des 129 cas étaient des tentatives de suicide (32).

Au Royaume-Uni, l'intoxication médicamenteuse est la méthode la plus utilisée par les adolescents lors de leurs tentatives de suicide et le paracétamol est en cause dans 58.2% des cas (53). En France, le paracétamol reste majoritaire lors des tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse : en effet, une étude menée au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Caen sur 58 adolescents admis pour une intoxication médicamenteuse volontaire a montré que le paracétamol était le médicament le plus utilisé, même si son utilisation était moins fréquente qu'au Royaume-Uni puisqu'il n'était en cause que dans 44,8% des cas (54). Néanmoins, l'intoxication médicamenteuse en tant que tentative de suicide semble moins utilisée en France, puisque chez les filles de 14 à 19 ans, l'intoxication médicamenteuse est la 3^e méthode la plus utilisée dans les tentatives de suicide (18% des cas).

B) Causes possibles

L'étude SALT a eu pour effet de mettre en lumière ces écarts entre la France et le Royaume-Uni et d'exclure dès lors certaines causes pouvant être attribuées aux différences entre les pays. En effet, s'agissant de 2 pays européens, la génétique n'influe que peu sur la sévérité des dommages hépatiques (et donc le nombre d'hospitalisations). La consommation d'alcool, légèrement plus forte en France qu'au Royaume-Uni, ne semble pas non plus être impliquée dans cette augmentation (7).

A ce jour, les causes des écarts ne sont toujours pas connues, toutefois certaines raisons, plus ou moins probables, sont conjecturées.

1- Nombre de comprimés par boîte

L'une des causes de cet écart entre la France et le Royaume-Uni pourrait être la quantité de paracétamol délivrée par boîte (7).

A la suite de la loi appliquée au Royaume-Uni en 1998 pour limiter le nombre de comprimés par conditionnement (maximum 16g de paracétamol par boîte délivrée en pharmacie, et maximum 8g par boîte délivrée en dehors des pharmacies), des études ont été menées. Si certaines suggéraient un effet positif, tant sur le nombre de morts dues au paracétamol que sur le nombre de comprimés consommés lors de surdosages et le nombre de transplantations hépatiques (34) ; d'autres avancent que cette diminution n'est que la conséquence d'une réduction globale du nombre de suicides par intoxication médicamenteuse volontaire (55). Une étude sur l'impact de cette réglementation, menée de 1993 (avant la loi) à 2009 (soit 11 ans après la loi) a donné des

résultats significatifs de par la longue durée du recueil des données. Ces résultats sont les suivants (34) :

- **Réduction du nombre de morts** (Figure 16) : Deux méthodes ont été utilisées : une dans laquelle il a été estimé que le nombre de morts aurait continué à augmenter au même rythme qu'entre 1993 à 1998, l'autre en estimant que le nombre de morts aurait stagné. Ces 2 méthodes concluent à une diminution du nombre de morts par intoxication médicamenteuse au paracétamol, comprise entre 35% et 43% selon la méthode employée. Pour les intoxications volontaires, ce déclin est estimé à 17 morts en moins par trimestre. Au total, on estime donc que la réglementation aurait permis d'éviter environ 990 morts de 1998 à 2009.

Certains auteurs ont estimé que cette diminution du nombre de morts était plus due à une diminution globale du nombre de morts par intoxication médicamenteuse et du déclin du nombre de suicides sur la période.

Or si nous pouvons noter qu'une diminution globale du nombre de morts par intoxication médicamenteuse a eu lieu sur cette période, celle-ci n'est estimée qu'à 25% soit moins que les 35 à 43% estimés pour le paracétamol. De plus le seuil de cette diminution globale n'est pas net mais progressif contrairement au seuil de diminution observé en 1998 avec le paracétamol.

Quand la réduction du nombre de morts par intoxication par le paracétamol est ajustée avec le déclin total du nombre de morts par empoisonnement médicamenteux, la tendance change très peu. De même, si la réduction du nombre de morts par intoxication par le paracétamol est ajustée par le déclin du nombre de suicides, cela n'influence que peu la courbe de tendances.

Tout cela concorde dans le sens d'une diminution du nombre de morts par intoxication par le paracétamol bel et bien impactée par le changement de législation et peu dépendante du déclin global des intoxications médicamenteuses et des suicides (34).

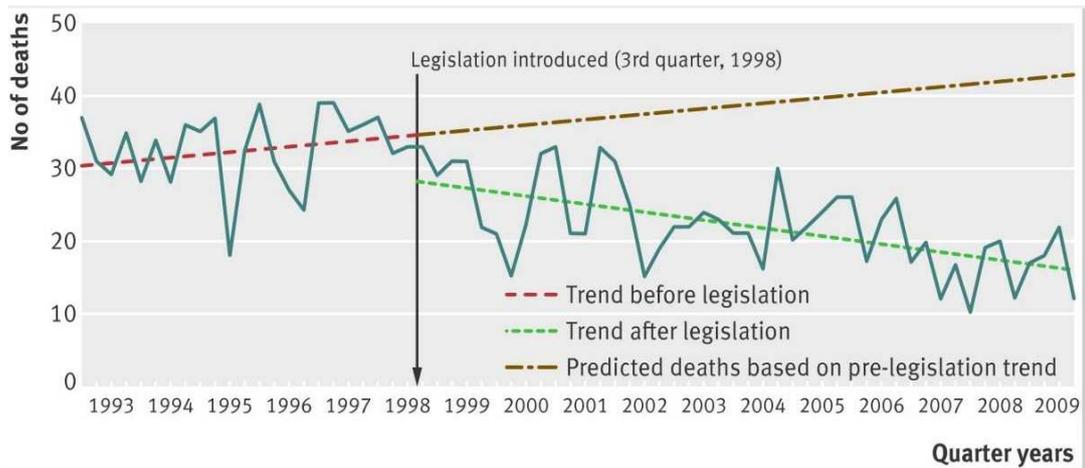


Figure 16 : Suicides et morts à cause indéterminée impliquant le paracétamol des personnes âgées de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles entre 1993 et 2009. Les lignes pointillées représentent les tendances : augmentation légère du nombre de morts avant la loi de 1998 limitant la quantité de paracétamol par boîte (en rouge), puis baisse jusqu'en 2009 (en vert). La tendance prédictive (suivant la tendance amorcée avant 1998) pour la période 1998-2009 est donnée par la ligne bordeaux. (34)

- Impact incertain sur les transplantations hépatiques** (Figure 17, Figure 18) : selon la méthode utilisée, est constatée soit une diminution du nombre de transplantations hépatiques après 1998, soit une absence de diminution significative (en considérant que le nombre d'intoxications ne suit pas la tendance instaurée de 1993 à 1998). La diminution est toutefois dans l'étude estimée à 61% et 482 cas sur la période observée. Cette réduction est aussi influencée par la diminution du seuil amenant à la chirurgie en 2005. Elle peut aussi s'expliquer par la prise en charge de plus en plus précoce et efficace des patients arrivant à l'hôpital (34)

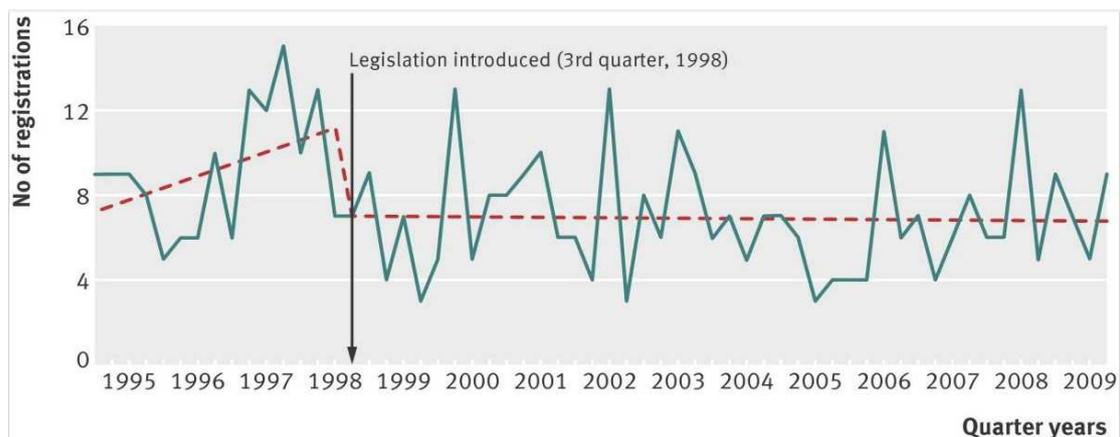


Figure 17 : Enregistrements sur la liste d'attente des transplantations hépatiques dues au paracétamol chez les personnes âgées de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles entre 1995 et 2009. La ligne pointillée représente la tendance : en augmentation avant la loi de 1998 limitant la quantité de paracétamol par boîte, puis diminution brutale en 1998 suivie d'une stagnation jusqu'en 2009. (34)

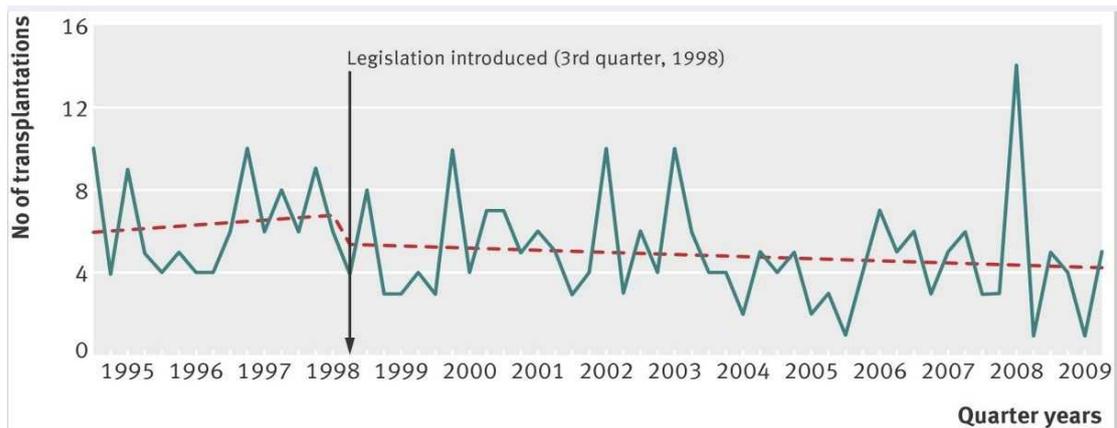


Figure 18 : Transplantations hépatiques dues au paracétamol, chez les personnes âgées de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles entre 1995 et 2009. La ligne pointillée rouge représente la tendance, en augmentation avant la loi de 1998 limitant la quantité de paracétamol par boîte, puis diminution brutale au moment de la loi suivie d'une légère diminution jusqu'en 2009. (34)

- **Pas de diminution du nombre de personnes se présentant à l'hôpital pour overdose non mortelle** (34)

On en conclut donc à un impact majeur de la quantité de paracétamol par boîte sur le nombre de comprimés pris lors de la surdose et donc la gravité, mais moins sur le nombre de surdoses en lui-même.

2- Diminution du nombre de boîtes remises au public

Les actes de suicide impliquant le paracétamol semblent commis de manière impulsive (34), et au moyen de comprimés déjà stockés au domicile dans au moins la moitié des cas (56). Dans une étude portant sur des tentatives de suicide impliquant le paracétamol, 30% des personnes avaient pris tous les comprimés disponibles au domicile, et 30% plus de la moitié (57).

La solution pourrait alors être une baisse du stockage de paracétamol dans les armoires à pharmacies, par exemple par une limitation stricte du nombre de boîtes délivrées par personne, mais le risque serait de déplacer le geste suicidaire vers des moyens à mortalité plus élevée (la mortalité lors des intoxications médicamenteuses volontaires étant d'environ 1%) (54). Nous pouvons néanmoins rappeler que la réduction du nombre de comprimés par conditionnement au Royaume-Uni en 1998 a permis une diminution des morts par intoxication volontaire (34).

3- Formes de paracétamol en association

Aux Etats-Unis, il a été démontré que les surdoses accidentelles augmentaient plus que les intoxications volontaires. Cela serait dû aux formes combinant le paracétamol avec d'autres principes actifs (5). Une étude britannique montre en effet que 30% des surdoses sont liées à une

association de paracétamol avec un autre principe actif, beaucoup de patients ne décelant pas la présence de paracétamol dans ces spécialités (57).

4- Rôle du pharmacien et monopole pharmaceutique

Le rôle du pharmacien doit être central dans les surdosages de paracétamol, tant sur prescription que dans la délivrance en OTC.

En effet, son utilité est démontrée à l'hôpital où les services avec un pharmacien dans l'unité comptent 3 fois moins de prescriptions supra-thérapeutiques (58). Le pharmacien doit être particulièrement vigilant lors des délivrances de prescriptions de paracétamol à 4g/jour, notamment vis-à-vis des patients de moins de 50 kg et des patients insuffisants hépatiques. Parmi les causes évoquées pour expliquer l'administration de surdoses de paracétamol aux patients hospitalisés, il a été relevé une sous-intervention des pharmaciens, en particulier pour corriger les surdoses chez les patients de moins de 50 kg (59).

Il apparaît que dans les pays ne vendant pas de paracétamol en dehors des pharmacies, le nombre d'appels aux centres anti-poisons sont inférieurs. En effet, au Royaume-Uni, les appels concernant le paracétamol représentent 14.3% des appels pour intoxication médicamenteuse aux centres anti-poisons contre 5.3% en France (52).

5- Volume de vente

Il existe une relation entre le volume de ventes d'un médicament et l'implication de ce médicament dans les intoxications (56). En Angleterre, la diminution des suicides par tranquillisants, sédatifs et hypnotiques a fait suite à la diminution de leur prescription (56). En Australie, la réduction des quantités de barbituriques pouvant être distribués en une fois a entraîné le déclin de leur implication dans les suicides (56). Cela se vérifie également pour le paracétamol. Nous pouvons ainsi citer l'exemple du Danemark où le paracétamol n'est passé en OTC qu'en 1984, entraînant dans les 2 années suivantes une multiplication des ventes par 47 et une multiplication par 8 des admissions pour overdose (56). Le nombre de suicides par usage de paracétamol est également passé de 1 à 3-4 par an (56). Pourtant, les ventes de paracétamol sont plus faibles au Royaume-Uni qu'en France, avec 34.9 tonnes de paracétamol/an au Royaume-Uni contre 51.5 en France (7).

6- Prescriptions de surdoses

A l'hôpital, une étude française a montré que 14% des prescriptions contenant du paracétamol étaient en surdosage selon les recommandations de l'ANSM et du Martindale (58). Toujours en France, dans une étude de Arques-Armoiry et al., les prescriptions de paracétamol en surdose ont

représenté 4.8% du total des interventions pharmaceutiques pratiquées sur un an, entre octobre 2007 et septembre 2008 (60). Cela rejoint les résultats d'une étude menée au Royaume-Uni, où le paracétamol est le 3^e médicament qui est le plus sujet à erreur et représentait 3.2% des erreurs analysées (61).

Une étude menée dans 60 hôpitaux français met en lumière des causes possibles à ces surdoses, que sont les prescriptions de 4g/jour sans tenir compte du poids du patient et la co-prescription d'au moins 2 médicaments contenant du paracétamol (59). Selon une étude américaine, sans équivalent en France, les médecins auraient du mal à connaître les doses maximales de paracétamol et la toxicité en résultant, et il leur est difficile d'identifier les produits contenant du paracétamol (59).

Néanmoins, aucune donnée ne semble démontrer qu'il y ait une différence entre les prescriptions en surdosage entre la France et le Royaume-Uni et donc que cette cause d'intoxication ait un quelconque impact sur les écarts mis en évidence.

II) Profil des patients : étude de cas de patients hospitalisés pour intoxication par le paracétamol au CHU de Rennes

A) Introduction

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, les intoxications aiguës au paracétamol sont plus fréquentes au Royaume-Uni qu'en France. Dès lors, nous pouvons rechercher les raisons de cet écart. Parmi celles-ci, le nombre de comprimés par boîte et l'absence de monopole pharmaceutique sont suspectées d'être en cause.

Si dans les pays anglo-saxons et notamment au Royaume-Uni des études ont été menées sur les patients victimes d'intoxications par le paracétamol, ce type de données est très peu répandu en France. Or, des différences dans les profils de patients et les caractéristiques de l'intoxication pourraient permettre d'expliquer, du moins en partie, les différences constatées entre la France et le Royaume-Uni.

Nous avons donc entrepris, avec le service toxicologie du CHU de Rennes, de compiler les données de patients ayant effectué un dosage sanguin de paracétamol signant une intoxication aiguë entre novembre 2017 et novembre 2018.

B) Méthode

Nous avons pu réaliser une étude rétrospective en retrouvant *a posteriori* les noms de tous les patients pour lesquels le service de toxicologie du CHU de Rennes avait réalisé un dosage de la paracétamolémie entre le 22 novembre 2017 et le 29 novembre 2018. Les dosages avaient été effectués par technique immuno-enzymatique.

Les patients avec une paracétamolémie supérieure à 50 µg/mL ont été retenus. En effet, en dessous de ce seuil, les dosages correspondent plus à des posologies usuelles et ne sont pas classés comme intoxications, à moins que d'autres éléments ne viennent appuyer le diagnostic d'intoxication aiguë (anamnèse du patient, pathologie hépatique sous-jacente, prise de paracétamol rapprochée en temps par rapport à la présentation aux urgences...).

Nous avons ensuite étudié les dossiers remplis par les soignants lors du séjour aux urgences de ces patients, afin de recueillir à la fois l'avis des professionnels de santé et l'anamnèse du patient. Les patients dont le dossier des urgences était vide et dont l'anamnèse et/ou l'avis des professionnels de santé n'ont pas permis d'extraire des données suffisantes n'ont pas été retenus.

C) Résultats

Au total, nous avons analysé les données de 100 patients présentant une intoxication médicamenteuse par le paracétamol. Parmi ces 100 patients, 11 présentaient une intoxication médicamenteuse non-intentionnelle (soit 11%), et 89 patients (soit 89%) présentaient une intoxication médicamenteuse volontaire.

L'âge moyen des patients était de 25.9 ans, avec une médiane de 21 ans et un écart-type de 14.2 ans. Concernant les patients présentant une intoxication accidentelle, leur âge moyen était de 21.8 ans avec une médiane de 19 ans et un écart-type de 10.9 ans. Les patients présentant une intoxication médicamenteuse volontaire avaient une moyenne d'âge de 27.3 ans et un âge médian de 21 ans, avec un écart type de 14.6 ans. Ces écarts-types de valeur élevée nous renseignent sur l'hétérogénéité de la population en termes d'âge.

Parmi ces patients, 78% étaient des femmes soit 69 femmes parmi les intoxications médicamenteuses volontaires et 9 femmes parmi les intoxications médicamenteuses involontaires.

La dose ingérée était en moyenne de 13.3 g (médiane de 10.0 g et écart type de 8.4 g). Pour 5 patients, cette dose ingérée était inconnue, ces 5 patients appartenaient tous au groupe des intoxications intentionnelles. Pour les intoxications non-intentionnelles, cette moyenne était de

8.8 g (médiane de 8g et écart-type de 3.9 g) et pour les intoxications intentionnelles elle était de 13.9 g (médiane de 10.25 g et écart-type de 8.7 g).

Le délai entre la prise de paracétamol et la prise en charge du patient était inconnue pour 17 patients, dont 16 dans le groupe des intoxications volontaires et 1 dans les intoxications médicamenteuses non-intentionnelles. Concernant ceux pour qui le délai entre la dernière prise de paracétamol et la prise en charge était connu, la moyenne était de 3.3 heures avec une médiane de 2 heures et un écart-type de 3.6 heures. Dans le groupe des intoxications non-intentionnelles, le délai moyen de prise en charge était de 4.1 heures (médiane de 3.25 heures et écart-type de 2.4 heures). Dans les intoxications intentionnelles, le délai moyen était de 3.2 heures (médiane de 2 heures et écart-type de 3.7 heures).

Le profil des patients est détaillé dans le Tableau I.

	Total des intoxications N=100	Intoxications intentionnelles N=89 sur 100 (89%)	Intoxications non-intentionnelles N=11 sur 100 (11%)
Hommes	22 (22%)	20 (22%)	2 (18%)
Femmes	78 (78%)	69 (78%)	9 (82%)
Age moyen (années)	25.9	21.8	27.3
Dose moyenne ingérée (grammes)	13.3 (inconnue pour 5 patients)	13.9 (inconnue pour 5 patients)	8.8
Délai moyen entre la prise et la prise en charge (heures)	3.3 (inconnue pour 17 patients)	3.2 (inconnue pour 16 patients)	4.1 (inconnue pour 1 patient)

Tableau I : Profil des patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019

Parmi la totalité des patients, 63 avaient au moins une pathologie psychiatrique actuelle ou antécédente. Les patients souffrant d'au moins une affection psychiatrique actuelle ou passée sont au nombre de 6 soit 55% parmi les patients victimes d'une intoxication non-intentionnelle et de 57 soit 64% parmi les patients victimes d'intoxication volontaire. Le profil psychologique des patients est détaillé dans le Tableau II.

	Nombre de cas N=100	Intoxications intentionnelles N=89 sur 100 (89%)	Intoxications non-intentionnelles N=11 sur 100 (11%)
Dépression	30 (30%)	29 (33%)	1 (9%)
Antécédents de tentative de suicide	29 (29%)	27 (30%)	2 (18%)
Antécédents de tentative de suicide par intoxication médicamenteuse	20 (20%)	19 (21%)	1 (9%)
Scarifications	14 (14%)	12 (13%)	2 (18%)
Troubles du comportement alimentaire	9 (9%)	7 (8%)	2 (18%)
Troubles anxieux	8 (8%)	8 (9%)	0 (0%)
Schizophrénie	6 (6%)	6 (7%)	0 (0%)
Addiction	6 (6%)	5 (6%)	1 (9%)
Bipolarité	3 (3%)	3 (3%)	0 (0%)
Troubles du sommeil	2 (2%)	1 (1%)	1 (9%)
Burn out	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)

Tableau II : Profil psychiatrique des patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019

Un mot, écrit par les équipes soignantes, revenait souvent dans les dossiers de patients : il s'agissait du mot « impulsif », pouvant décrire le comportement des patients ou leur geste. L'impulsivité était notée pour 42 patients (42%), dont 40 dans le groupe des intoxications intentionnelles (45% des intoxications intentionnelles) et 2 dans le groupe des intoxications non-intentionnelles (18% dans le groupe des intoxications non intentionnelles).

12% des patients souffraient de douleurs chroniques et 5% de douleurs aiguës. Dans le groupe des intoxications intentionnelles, 10% des personnes étaient atteints de douleurs chroniques et 1% de douleurs aiguës. 27% des patients appartenant au groupe des intoxications non-intentionnelles souffraient de douleurs chroniques, et 36% de douleurs aiguës (Tableau III).

	Nombre de cas N=100	Intoxications intentionnelles N=89 sur 100 (89%)	Intoxications non-intentionnelles N=11 sur 100 (11%)
Douleur chronique	12 (12%)	9 (10%)	3 (27%)
Douleur aiguë	5 (5%)	1 (1%)	4 (36%)
Total	17 (17%)	10 (11%)	7 (64%)

Tableau III : Douleurs chez les patients victimes d'intoxication au paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019

Au total, 43% des patients avaient pris au moins une autre molécule (en association ou non) en plus du paracétamol, soit 41 patients (46%) parmi les intoxications intentionnelles et 2 (18%) parmi les intoxications non-intentionnelles. 37% des patients avaient pris au moins une molécule non associée au paracétamol en plus du paracétamol (35 soit 39% parmi les intoxications intentionnelles et 2 soit 18% parmi les intoxications non-intentionnelles) (Tableau IV). 16% des patients avaient pris du paracétamol en association (15 soit 17% parmi les intoxications intentionnelles et 1 soit 9% parmi les intoxications non-intentionnelles) (Tableau V).

	Nombre de cas N=100	Intoxications intentionnelles N=89 sur 100 (89%)	Intoxications non-intentionnelles N=11 sur 100 (11%)
Benzodiazépines	16 (16%)	15 (17%)	1 (9%)
AINS	12 (12%)	11 (12%)	1 (9%)
Antidépresseurs	10 (10%)	10 (11%)	0 (0%)
Inhibiteurs de la pompe à protons	5 (5%)	5 (6%)	0 (0%)
Phloroglucinol	3 (3%)	3 (3%)	0 (0%)
Antibiotiques	3 (3%)	3 (3%)	0 (0%)
Antihypertenseurs	3 (3%)	3 (3%)	0 (0%)
Antipsychotiques	3 (3%)	3 (3%)	0 (0%)
Acétylleucine	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)
Hypnotiques non benzodiazépines	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)
Morphiniques	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)
Anti-inflammatoires stéroïdiens	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Euphytose®	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Lévothyroxine	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Tramadol	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Hypocholestérolémiant	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Contraceptifs	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)

Tableau IV : Médicaments non associés au paracétamol pris par les patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019

	Nombre de cas N=100	Intoxications intentionnelles N=89 sur 100 (89%)	Intoxications non-intentionnelles N=11 sur 100 (11%)
Codéine	12 (12%)	11 (12%)	1 (9%)
Tramadol	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)
Poudre d'opium	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)

Tableau V : Médicaments associés au paracétamol pris par les patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019

1 patient avait en plus pris de la javel. Ce patient faisait partie des intoxications intentionnelles. 21 patients (21%) avaient consommé de l'alcool. Dans les intoxications intentionnelles, 19 patients (21%) avaient consommé de l'alcool. 2 patients (18%) victimes d'intoxication accidentelle avaient consommé de l'alcool au moment de l'intoxication. 4 patients souffraient d'éthylisme chronique, parmi ces 4 patients 3 étaient victimes d'intoxication volontaire et 1 d'intoxication involontaire. Ces 4 personnes avaient consommé de l'alcool au moment de l'intoxication.

Les causes de l'intoxication étaient décrites par les patients et par l'équipe soignante, le patient étant généralement rencontré par un psychiatre (Tableau VI)

	Nombre de cas N=100	Intoxications intentionnelles N=89 sur 100 (89%)	Intoxications non- intentionnelles N=11 sur 100 (11%)
Suicide ¹	47 (47%)	47 (53%)	0 (0%)
Anxiolyse	23 (23%)	23 (26%)	0 (0%)
Appel à l'aide	11 (11%)	11 (12%)	0 (0%)
Chantage vis-à-vis d'un ex-conjoint	7 (7%)	7 (8%)	0 (0%)
Antalgie	7 (7%)	0 (0%)	7 (64%)
Sédatif	4 (4%)	1 (1%)	3 (27%)
Confusion	1 (1%)	0 (0%)	1 (9%)

Tableau VI : Intention ayant conduit à la prise de paracétamol chez les patients victimes d'intoxication par le paracétamol admis au CHU de Rennes entre novembre 2018 et novembre 2019

9 patients (9%) ont déclaré qu'ils ne pensaient pas que la dose prise était suffisante pour mourir.

Seuls 12 patients ont indiqué dans l'anamnèse la provenance du paracétamol qu'ils avaient pris :

¹ N'ont été classés comme tentatives de suicide que les cas pour lesquels l'équipe soignante avait décelé et notifié une volonté mortifère chez le patient. Les autres cas d'intoxications involontaires sont donc des patients qui avaient conscience de prendre une dose importante et potentiellement dangereuse voire mortelle, mais sans réelle volonté de mourir (faire face à une anxiété passagère, chantage vis-à-vis d'un ex-conjoint, appel à l'aide).

- Pour la plupart d'entre eux, les comprimés provenaient de l'armoire à pharmacie. En effet, 7 patients victimes d'intoxication médicamenteuse intentionnelle ont déclaré que les comprimés avaient été trouvés dans la pharmacie familiale
- Pour 3 personnes du groupe « intoxication intentionnelle », les comprimés avaient été prescrits par un médecin. Parmi eux, on note qu'une personne vivant en EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes) avait gardé les comprimés donnés depuis plusieurs jours afin de les prendre tous en même temps
- Une personne ayant réalisé une intoxication médicamenteuse volontaire avait acheté les comprimés à la pharmacie (3 boîtes) avant de les prendre
- Un enfant de 6 ans victime d'intoxication accidentelle les avait trouvés par terre à son domicile. Les comprimés étaient tombés de la poche du père, l'enfant les a ingérés en pensant qu'il s'agissait de bonbons

D) Discussion

1- Âge et sex-ratio

L'âge moyen de nos patients était de 25.9 ans et leur âge médian était de 21 ans, avec un fort écart-type signant une hétérogénéité parmi les âges des patients. Une étude menée au Royaume-Uni par Craig et al. entre 1992 et 2008 sur 663 patients admis suite à une intoxication par le paracétamol montre un âge médian plus élevé, de 34 ans (62). Dans l'étude européenne SALT, la moyenne d'âge était de 33.6 ans (7).

Dans l'étude de Craig et al., la majorité des cas était des femmes (52.5%) (62), ce qui coïncide avec les résultats de l'étude SALT dans laquelle 61% des patients étaient des femmes (7). Dans une autre étude britannique de Hawton et al., 66% des patients étaient de sexe féminin (57). Dans notre échantillon, 78% étaient des femmes.

75.4% des intoxications de l'étude de Craig et al. étaient intentionnelles (62), c'est aussi le cas de la majorité de nos patients (89%). Nous constatons légèrement moins d'intoxications accidentelles dans notre échantillon que dans les études anglo-saxonnes.

Les patients de notre échantillon semblent donc plus jeunes et moins à même de subir une intoxication accidentelle que les patients britanniques. Notre population semble également plus féminisée.

2- Dose ingérée

Selon plusieurs études, la dose moyenne ingérée en cas d'intoxication intentionnelle est plus forte qu'en cas d'overdose non intentionnelle (63).

Dans l'étude britannique de Craig et al., la dose moyenne de paracétamol ingérée était de 27,5 g en cas d'intoxication volontaire et de 11 g en cas d'intoxication accidentelle (62). Une autre étude britannique concorde avec ces constatations ; dans cette même étude la dose ingérée dans ces cas était plutôt de l'ordre du double de celle prise dans les intoxications involontaires (51).

De façon intéressante, la dose ingérée par nos patients était plus faible : 13.9 g en moyenne pour les intoxications intentionnelles et 8.8 g pour les intoxications non-intentionnelles.

La dose ingérée par notre population de patients semblait donc plus faible que celle ingérée par les patients britanniques, surtout en cas d'intoxication volontaire.

3- Délai entre l'intoxication et la prise en charge

Plusieurs études ont montré que les patients victimes de surdose involontaire semblent se présenter à l'hôpital ou au centre antipoison plus tard que ceux commettant une tentative de suicide entraînant un retard dans la prise en charge et donc plus de risques, mais aussi une hospitalisation plus longue (51).

Nous retrouvons bien dans notre échantillon un écart d'environ une heure entre les intoxications volontaires avec une moyenne de 3.2 heures et les intoxications accidentelles avec une moyenne de 4.1 heures. Cependant, la prise en charge était réalisée beaucoup plus tôt dans notre échantillon que dans l'échantillon de Craig et al., pour qui le délai médian de prise en charge après l'ingestion était de 23 heures (62), alors que notre médiane est de 2 heures.

Nos patients étaient pris en charge plus rapidement et surtout se présentaient plus vite aux urgences que les patients des études britanniques.

En Grande-Bretagne un rapport a étudié en 2014 la distance entre le domicile du patient et le service d'urgence le plus proche. La distance moyenne était de 7.2 km et 80% des patients vivaient à moins de 12 km du service d'urgences le plus proche. Parmi les patients dont le cas était assez sérieux pour être admis en hospitalisation, 9% vivaient à plus de 20 km des urgences et 3% à plus de 30 km (64). En ce qui concerne le temps d'attente aux urgences au Royaume-Uni, il ne cesse d'augmenter : en effet, en mars 2018 15.4% des patients avaient été vus plus de 4 heures après leur arrivée. En cas d'urgence majeure, les performances des services d'urgence britanniques sont encore moins bonnes puisque seuls 76.4% des patients avaient été pris en charge 4 heures après leur arrivée (65). En France, d'après une enquête du ministère de la santé datant de 2015, 4.78% des français vivaient à plus de 30 minutes de route du service d'urgence le

plus proche. Si nous nous focalisons sur la région Bretagne, la distance moyenne pour aller aux urgences était de 20 minutes dans le Finistère et le Morbihan et de 21 minutes dans l'Ille-et-Vilaine et les Côtes d'Armor. En France lors d'une enquête de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) réalisée en juin 2013, 7 patients sur 10 avaient été pris en charge dans l'heure suivant leur arrivée aux urgences. Moins de 3% des patients avaient attendu plus de 4 heures avant leur prise en charge. Si la distance entre le domicile du patient et les services d'urgences semble similaire en France et au Royaume-Uni, le temps d'attente pour une prise en charge semble plus élevé au Royaume-Uni, ce qui peut peut-être expliquer en partie la différence de délai entre l'intoxication et le prise en charge constatée sur notre cohorte de patients.

4- Profil psychiatrique

Les patients que nous avons étudiés souffraient ou avaient souffert de pathologies psychiatriques pour 63% d'entre eux. Cette part était plus forte chez les patients victimes d'intoxication volontaire que chez les patients victimes d'intoxication accidentelle. Le trouble psychiatrique le plus retrouvé dans les intoxications intentionnelles était la dépression, suivie des scarifications et des troubles anxieux. Chez les patients victimes d'intoxications accidentelles nous retrouvons surtout des scarifications et des troubles du comportement alimentaire.

Les antécédents de tentative de suicide étaient fréquents puisqu'ils concernaient 29% des patients, et 20% avaient des antécédents de tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire. Ces patients étaient plus nombreux parmi les intoxications volontaires.

Les patients semblaient également impulsifs puisque ce critère était présent chez 42% d'entre eux, là encore plutôt parmi les intoxications volontaires.

Les antécédents de pathologie psychiatrique sont un point important puisque 42.3% des patients de l'étude de Craig et al. avaient des antécédents de troubles psychiatriques. Ces troubles psychiatriques sont majoritairement retrouvés chez les personnes présentant des intoxications intentionnelles (46.2% contre 24.5% dans le groupe des intoxications non intentionnelles) (62). Les patients souffrant de pathologies psychiatriques représentaient 66% des cas dans l'étude de Pezzia et al. menée aux Etats-Unis de 2007 à 2013, ce qui représentait selon les auteurs une part plus importante que dans la population générale. Les patients souffrant d'affections psychiatriques représentaient 77% des intoxications intentionnelles (63). Parmi nos patients, 63% avaient des antécédents de troubles psychiatriques ou des troubles psychiatriques en cours, ces patients étant également majoritairement situés dans les intoxications volontaires (64% des

intoxications volontaires contre 55% des intoxications involontaires), soit un nombre plus élevé que l'étude sur les patients britanniques mais semblant concorder avec les études internationales. Dans l'étude de Craig et al. au Royaume-Uni, 39.1% des patients avaient déjà été victimes d'une intoxication médicamenteuse (62), et 48% dans l'étude de Hawton et al. (57). Cela est un peu plus élevé que dans notre échantillon, chez qui seuls 20% des patients avaient un antécédent de tentative de suicide par intoxication médicamenteuse.

Le profil psychiatrique de nos patients semblait donc présenter les mêmes caractéristiques que ceux des études britanniques, malgré quelques écarts. Ces écarts semblent se retrouver dans les études internationales sur le sujet, pouvant s'assimiler à la définition donnée aux troubles psychiatriques en question : l'étude de Craig et al. ne mentionne en effet pas quelles pathologies sont comprises dans les troubles cités. Il semble toutefois que les récurrences d'intoxications médicamenteuses étaient plus faibles dans notre échantillon que dans les études britanniques, ce qui peut être expliqué par le plus faible nombre d'intoxications par le paracétamol de façon globale.

5- Douleurs

17% de nos patients souffraient de douleurs. Ces patients se retrouvaient majoritairement dans les intoxications accidentelles puisque les douleurs concernaient 64% des patients victimes de ce type d'intoxication.

6- Consommation simultanée d'alcool et autres médicaments

43% des patients avaient pris une autre molécule en plus du paracétamol. Les molécules les plus retrouvées étaient les benzodiazépines, les AINS et les antidépresseurs. Les molécules appartenant à la sphère psychiatrique sont retrouvées sans surprise plus fréquemment dans le groupe des intoxications volontaires. Parmi les molécules prises dans des formes associées au paracétamol nous retrouvons très majoritairement la codéine, suivie du tramadol et de la poudre d'opium. Les patients victimes d'intoxication accidentelle avaient pour la grande majorité pris seulement du paracétamol. Pour ceux qui parmi ces patients avaient pris d'autres molécules, une prise d'autres antalgiques était surtout retrouvée.

Dans l'étude de Craig et al., 44.7% des patients avaient consommé de l'alcool de façon concomitante à l'intoxication (62). Dans l'étude de Hawton et al., 33% des patients avaient consommé de l'alcool dans les 6 heures précédant l'intoxication (57). Parmi nos patients, seuls 21% avaient consommé de l'alcool, la majorité appartenant au groupe des intoxications intentionnelles comme c'était le cas dans les études britanniques. La consommation d'alcool

pouvait être festive, auquel cas la prise de paracétamol faisait suite à un événement survenu au cours d'une soirée alcoolisée. Dans d'autres cas, il s'agissait de patients présentant une consommation chronique d'alcool. Enfin, certains patients recherchaient un effet cocktail en ajoutant la consommation d'alcool à cette prise de médicaments.

L'étude d'Hawton et al. menée en 1997 sur 88 intoxications par le paracétamol au Royaume-Uni a montré que dans 30% des cas les surdoses étaient dues à des médicaments contenant une association de paracétamol et d'une autre substance, associés ou non avec le paracétamol seul. Sur ces patients, 69% ont avoué ignorer que le médicament qu'ils prenaient contenait du paracétamol (57). Cependant les intoxications impliquant du paracétamol en association seraient en augmentation, leur part dans les intoxications par le paracétamol pourrait donc s'être accrue depuis cette étude (5). L'étude de Craig et al. montre elle une utilisation de paracétamol seul pour l'intoxication chez 48.1% des intoxications intentionnelles et 45.3% des intoxications accidentelles (62).

Nos patients étaient plus enclins à avoir consommé du paracétamol seul que ceux de cette dernière étude, surtout dans le cas des intoxications involontaires puisque 82% des patients appartenant à ce groupe avaient ingéré le paracétamol seul. Pour les intoxications volontaires, l'écart avec l'étude de Craig et al., bien qu'existant est moins important puisque 54% de nos patients pour lesquels l'intoxication était volontaire avaient uniquement pris du paracétamol.

Comme dans l'étude de Craig et al., les intoxications par du paracétamol associé à une autre molécule dans notre échantillon concernaient des associations de paracétamol et de codéine ou dérivés. De la même façon, parmi les patients de Craig et al. ayant pris un médicament hors association en plus du paracétamol, les molécules les plus retrouvées étaient comme dans notre échantillon les AINS et les benzodiazépines. Nous retrouvons dans notre échantillon l'usage de ces mêmes molécules, nous pouvons toutefois noter que l'usage d'antidépresseurs semble plus développé parmi nos patients (10%). Cet usage d'antidépresseur est rapporté par l'étude britannique de Hawton et al. puisqu'il concernait 7% des patients de l'étude (57).

La consommation d'alcool au moment de l'intoxication semblait donc moins forte chez nos patients que chez les patients britanniques. Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, la consommation aigüe pourrait avoir une action protectrice pour le foie vis-à-vis du paracétamol puisqu'il exercerait une compétition sur le CYP2E1. Si l'alcoolisme chronique est sensé avoir un effet négatif sur le devenir de l'intoxication, on ne note pas de facteurs de gravité particulière chez les 4 patients souffrant d'éthylisme chronique.

Nos patients victimes d'intoxications accidentelles avaient moins utilisé les spécialités contenant du paracétamol en association que les patients des études britanniques. Pour les intoxications volontaires, cet écart devient minime.

7- Intentions ayant conduit à la prise de paracétamol

Le groupe « intoxication non intentionnelle » de l'étude de Pezzia et al., rapportait la présence de douleurs chroniques (d'où une utilisation accrue des opioïdes). Ces douleurs pouvaient être associées à des facteurs psychosociaux et/ou à un mauvais état de santé général. La majorité des patients rapportant une surdose non intentionnelle décrivait une intention de diminuer leurs douleurs (63). Les surdoses non-intentionnelles sont donc généralement dues à un traitement de la douleur mal conduit chez un patient ayant une mauvaise connaissance de la posologie du paracétamol ; ou encore à une association de spécialités contenant du paracétamol (36). Les surdoses intentionnelles étaient très souvent réalisées dans un but de suicide (63), quand l'intoxication n'était pas clairement mortifère il s'agissait généralement d'un appel à l'aide ou d'une façon d'échapper à un conflit (62).

C'est également les conclusions auxquelles étaient arrivées les études britanniques de Craig et al. et Hawton et al. (62). Notre échantillon montre aussi que l'intention majoritaire parmi les intoxications volontaires était le suicide, et que les patients victimes d'intoxications involontaires avaient pour but de calmer une douleur.

Dans l'étude américaine de Pezzia et al., un score a été calculé pour évaluer l'impulsivité² des 2 groupes : il s'agit du Barratt Impulsiveness Scale (test composé de 30 items décrivant des comportements communs impulsifs ou non impulsifs, le score étant calculé sur la base des réponses du patient qui doit donner la fréquence à laquelle il adopte ces comportements). Ce test a montré une impulsivité équivalente dans les 2 groupes, mais supérieure à celle de la population générale (63). Chez nos patients, l'impulsivité avait été notée soit par déclaration du patient, soit lors du ressenti de l'équipe soignante, pour 42% des patients, majoritairement dans les intoxications intentionnelles. Cela est intéressant puisque ce critère nous renseigne beaucoup sur la personnalité des patients et leur geste, qui serait donc réalisé de façon peu réfléchi.

Les intentions ayant conduit à la prise de paracétamol semblait donc les mêmes chez nos patients et chez ceux des études britanniques.

² Selon le MeSH (Medical Subject Headings), un comportement impulsif désigne une action réalisée sans délai, réflexion, sens volontaire ou contrôle apparent, en réponse à un stimulus

8- Moyen d'obtention du paracétamol

Dans l'étude de Hawton et al., 41% des patients ont déclaré avoir acheté le paracétamol dans le but de l'utiliser pour une tentative de suicide. Ces patients se l'étaient procuré à un moment très proche de l'acte suicidaire, 41% l'ayant obtenu dans l'heure précédente et 17% dans les 24 heures précédentes. Là encore, le geste suicidaire semblait impulsif, 41% l'ayant sérieusement envisagé moins d'une heure avant la prise, 33% entre 1 et 3 heures avant, et 6% dans les 24 heures précédentes. Cette étude a aussi montré que 40% des patients avaient obtenu le paracétamol dans une pharmacie, 29% l'ayant eu via une autre boutique (le reste des patients se l'était procuré sur prescription médicale ou par un membre de la famille) (57). Si tous nos patients n'ont pas indiqué la provenance du paracétamol pris, la majorité de ceux ayant donné cette information l'avait trouvé dans l'armoire à pharmacie familiale. L'achat en pharmacie peu de temps avant l'intoxication semblait une pratique moins importante, puisqu'elle ne concernait qu'un patient ayant déclaré la source du paracétamol pris. En deuxième position venait la prescription médicale.

E) Conclusion

Notre échantillon comportait plus de femmes et semblait plus jeune que les patients des études britanniques. Nous notons également une part moins importante d'intoxications accidentelles dans notre échantillon. Cela peut s'expliquer par une meilleure connaissance du paracétamol dans notre population, possiblement grâce au maintien du monopole en France permettant d'avoir accès à un conseil pharmaceutique à la délivrance de paracétamol. De plus, les associations de paracétamol et d'autres molécules semblaient moins répandues chez nos patients, pouvant démontrer soit une meilleure connaissance des médicaments contenant du paracétamol, soit un effet du passage de la codéine et ses dérivés sur la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire en France, réduisant ainsi son accès.

Les patients étudiés au CHU de Rennes semblaient avoir pris une dose moins forte de paracétamol que les patients des études britanniques, en particulier dans le cas des intoxications volontaires. Cela peut notamment s'expliquer par le fait que la quantité de paracétamol par boîte soit plus forte au Royaume-Uni. En effet, les patients semblent commettre un acte impulsif au moment de l'intoxication, surtout pour les intoxications intentionnelles, et semblent pour cela utiliser le paracétamol présent au domicile ou acheté juste avant en pharmacie : plus la quantité fournie ou disponible est importante, plus l'intoxication sera forte.

Le fait que nos patients semblaient se procurer le paracétamol majoritairement dans les armoires à pharmacie familiales contrairement aux études britanniques ou le moyen d'obtention privilégié était l'achat en pharmacie avant l'intoxication est intéressant. Néanmoins les patients ayant indiqué le moyen d'obtention du paracétamol sont trop peu nombreux pour pouvoir en tirer des conclusions fiables, cela nécessite d'être plus amplement étudié.

La durée entre la prise en charge du patient et l'intoxication est très variable entre nos patients et les patients britanniques, les causes de cet écart méritent d'être éclaircies.

Parmi les limites du travail effectué au CHU de Rennes, nous pouvons citer la difficulté de classer les patients parmi le groupe des intoxications volontaires ou non, d'autant plus que les patients étaient à l'hôpital systématiquement classés en « intoxication volontaire » dès lors qu'ils prenaient une dose supérieure aux posologies usuelles. On dénote aussi malheureusement peu de mention du moyen par lequel le patient s'est procuré le paracétamol. Pour les intoxications les plus graves, les patients étaient le plus souvent envoyés en réanimation, où le recueil d'information était moins détaillé qu'aux urgences, parfois en raison de l'état de conscience du patient.

III) Intoxications chez les enfants et adolescents

Chez les enfants et adolescents, les surdoses de paracétamol se partagent entre les ingestions volontaires (surtout chez les adolescents, et impliquant en majorité les filles) et les ingestions accidentelles (surtout chez les jeunes enfants). Selon une étude menée aux Etats-Unis sur des surdoses de paracétamol impliquant des enfants et adolescents, 53% étaient accidentelles et 44% étaient volontaires, le reste résultait d'erreurs thérapeutiques. Ces erreurs sont donc très faiblement représentées dans cette catégorie de population (51).

Les intoxications médicamenteuses chez les adolescents de façon générale semblent impliquer des jeunes avec des antécédents psychiatriques : lors d'une étude de Le Vaillant et al. qui suivait 58 adolescents hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire (CH) de Caen pour une intoxication médicamenteuse volontaire, 78% avaient un suivi antérieur psychologique, pédopsychiatrique ou éducatif. 17% étaient déscolarisés et 9% avaient déjà fait une fugue. L'éducation était assurée par les 2 parents dans 50% des cas, par la mère seule dans 28% des cas, et par le père seul dans 11% des cas. 31% des patients souffraient d'une poly-intoxication et dans 64% des cas le traitement appartenait à la famille. L'intoxication médicamenteuse volontaire avait dans la plupart des cas été réalisée au domicile. Ces intoxications étaient en majorité dues au paracétamol (54).

IV) Conséquences économiques

A) Coût des soins liés aux intoxications

Sur les adolescents étudiés par Le Vaillant et al. au CHU de Caen, 75% ont eu des complications biologiques liées au paracétamol (54).

En 1995, le coût de prise en charge d'un patient aux Etats-Unis était évalué à 2172\$ (soit environ 1950€³). Ce chiffre a tendance à se réduire, notamment grâce à la diminution du nombre de jours d'hospitalisation. Au Royaume-Uni, ce pourrait être moins cher même si seule une petite étude a été menée à Tayside et le coût par patient avait été estimé à £181 (soit 197€³), portant le coût total des intoxications au paracétamol au Royaume-Uni à 8 millions de livres par an. Cependant ce coût excluait les soins spécialisés pour les atteintes hépatiques aiguës et les transplantations hépatiques (51).

Ce coût est différent selon les pays en raison du seuil de traitement par NAC ; en effet un sur-traitement des overdoses augmentent les coûts, mais un sous-traitement augmente le recours à la transplantation (6).

B) Prix du paracétamol

Sur le prix du paracétamol, force est de constater que celui-ci est moins cher Outre-Manche. Au Royaume-Uni, le paracétamol sur prescription coûte 70 millions de livres par an (soit 76.35 millions d'euros³) à la NHS (National Health Service), soit un coût moyen de £3,23 (soit 3,52€³) par prescription. Cela fait scandale au Royaume-Uni, où il est possible d'acheter une boîte de 16 comprimés de paracétamol pour seulement £0,19 (soit 0,21€³), et le gouvernement envisage des mesures pour diminuer la part de paracétamol sur prescription (66). Il existe également une grande différence de prix entre les génériques et les spécialités, par exemple le paracétamol générique coûte £0,19 (soit 0,21€³) alors que le Panadol® est vendu au prix de £1,45 (soit 1,58€³), pour 16 comprimés de 500 mg. Pour 10 comprimés de 650 mg, le Lemsip® coûte £3,39 (soit 3,70€³) et la marque « Boots » le commercialise à £0,69 (soit 0,75€³) (67).

En France, la boîte de 8 comprimés de 1 g de paracétamol coûte 2.18€.

³ Conversions en utilisant le taux de change actuel

PARTIE 3 : Connaissances des patients sur le paracétamol et attitude des pharmaciens : sondage des patients et des pharmaciens

I) Introduction

Une différence en matière de nombre d'intoxications par surdose de paracétamol entre la France et le Royaume-Uni a été mise en évidence, notamment par l'étude SALT. En effet, le risque relatif de transplantation hépatique en lien avec une surdose de paracétamol est doublé au Royaume-Uni par rapport à la France (7).

Comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, nous pouvons avancer plusieurs raisons expliquant cet écart, parmi lesquelles le nombre de comprimés par boîte, supérieur au Royaume-Uni. De plus nous pouvons dans ce sens rappeler la diminution du nombre de morts par surdose de paracétamol après la mise en application de la loi de 1998 au Royaume-Uni, limitant le nombre de comprimés par boîte (34).

Le monopole pharmaceutique est l'une des différences majeures entre la France et le Royaume-Uni concernant la délivrance de paracétamol. Ainsi, il apparaît que dans les pays ne vendant pas de paracétamol en dehors des pharmacies, le nombre d'appels aux centres antipoison pour intoxication médicamenteuse est inférieur (52). Pour rappel, 29% des patients victimes d'une surdose de paracétamol au Royaume-Uni se l'étaient procuré en dehors d'une pharmacie (57).

Parmi ces cas de surdosages de paracétamol, il convient de distinguer les surdoses intentionnelles, souvent commises dans un but de suicide, et non intentionnelles, pour lesquelles les patients avaient pris une forte dose de paracétamol dans un but antalgique (63).

Dans le cadre de cette thèse comparant les modes de délivrance du paracétamol en France et au Royaume-Uni, il était intéressant de comparer les connaissances des patients sur ce médicament des 2 côtés de la Manche. En effet, les patients britanniques, a priori moins conseillés par les vendeurs en dehors des pharmacies, connaissent-ils moins bien le paracétamol que les patients français ? Ou au contraire, sont-ils plus autonomes quant à la gestion de ce médicament ? Le but de tout ceci étant de prédire les risques si le paracétamol venait à être vendu en grande surface en France.

Nous avons étudié des intoxications ayant eu lieu au CHU de Rennes qui nous ont permis de déterminer le fait que les intoxications accidentelles semblaient moins fréquentes en France qu'au Royaume-Uni et que le paracétamol associé était moins impliqué dans les intoxications accidentelles en France. Nous essaierons donc de déterminer si les français ont une meilleure connaissance que les britanniques, ce qui expliquerait ces écarts.

De précédentes études menées en France ont montré que quatre patients sur 5 avaient une connaissance insuffisante du paracétamol, et un patient sur 5 était à risque de surdosage involontaire (4). Pourtant, près de la moitié en consommait plus d'une fois par mois (4).

De plus, le paracétamol étant régulièrement cité en France pour une rupture du monopole pharmaceutique, il était intéressant de connaître l'avis des patients français sur un éventuel passage vers un mode de délivrance inspiré du modèle anglo-saxon. Les britanniques étaient eux interrogés sur leur préférence entre l'achat en pharmacies d'officine ou en grandes surfaces.

En parallèle, les pharmaciens d'officine étaient interrogés sur les conseils donnés aux patients lors de la délivrance de paracétamol, et sur leur évaluation des connaissances de leur patientèle. Si plusieurs études sur le sujet ont été menées au Royaume-Uni, que ce soit auprès des pharmaciens ou des grandes surfaces, ce n'est pas le cas en France. Pourtant, au vu des études portant sur les connaissances des patients français à propos du paracétamol, le conseil pharmaceutique semble indispensable à la sécurité d'utilisation de ce médicament. De plus, comme nous l'avons vu au cours de notre enquête sur les intoxications au CHU de Rennes, les intoxications involontaires sont souvent réalisées au moyen de toute la quantité de paracétamol trouvée dans l'armoire à pharmacie, la personne qui délivre le paracétamol a donc un rôle clé en limitant l'accès à une grande quantité de paracétamol.

II) Matériel et méthode

J'ai réalisé des questionnaires destinés aux français et britanniques afin d'évaluer leur connaissance du paracétamol et des médicaments sans ordonnance qui en contiennent.

Les questionnaires destinés aux français (ANNEXE 4) comprenaient 4 questions propre à chaque personne interrogée (âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle et existence ou non d'une pathologie douloureuse chronique), suivies de 10 questions portant sur les connaissances et habitudes vis-à-vis du paracétamol. Enfin, 4 questions concernaient les conseils reçus lors de la dernière délivrance de paracétamol en pharmacie, et leur avis sur une éventuelle rupture du monopole.

Les questionnaires destinés aux patients britanniques (ANNEXE 5) comprenaient les mêmes questions, mis à part les 4 dernières qui ont été adaptées au mode de délivrance en vigueur au Royaume-Uni. En effet, les personnes interrogées étaient invitées à donner leur avis et préférences sur la délivrance du paracétamol, en pharmacie ou en grande surface.

Les questionnaires destinés aux patients français ont été distribués par 2 méthodes :

- Envoi par e-mail en fichier numérique à toutes les officines de Bretagne par l'Ordre des Pharmaciens
- Envoi de 500 questionnaires papier dans 85 pharmacies réparties sur toute la Bretagne

Les pharmaciens proposaient ensuite à leur clientèle de répondre au questionnaire. Les questionnaires pouvaient être distribués à tout patient se présentant à l'officine pour n'importe quelle demande, que celle-ci soit en lien avec le paracétamol ou non.

Une fiche présentant les réponses au questionnaire était mise à disposition des participants à l'issue du remplissage du questionnaire s'ils le souhaitaient

La plupart des questionnaires en anglais a été transmise à des personnes vivant au Royaume-Uni par mail et par questionnaires papier, non pas via les pharmacies mais par des personnes vivant sur place. Une partie a également été distribuée en version papier par des pharmacies bretonnes à leurs patients britanniques.

Les habitudes de conseil des pharmaciens d'officine français ont été étudiées au moyen d'un autre questionnaire (ANNEXE 6), également distribué en version papier dans 85 officines bretonnes et envoyé par mail à toutes les pharmacies de Bretagne via l'Ordre des Pharmaciens.

Tous ces questionnaires ont été distribués en octobre et novembre 2018 et collectés entre décembre 2018 et février 2019.

III) Résultats

A) Questionnaires destinés aux patients français

212 questionnaires ont été complétés. Parmi ces 212 personnes interrogées 58% étaient des femmes. L'âge moyen était de 45.1 ans et l'âge médian de 43.5 ans (écart type de 18.1 ans). Le plus jeune patient interrogé avait 14 ans et le plus âgé 85 ans. La répartition des âges des

personnes interrogées est représentée sur la Figure 19. Parmi ces personnes, 17% souffraient de douleurs chroniques.

57% des personnes interrogées prenaient du paracétamol moins d'une fois par mois, 30% en prenaient plusieurs fois par mois, 7% plusieurs fois par semaine et 6% tous les jours.

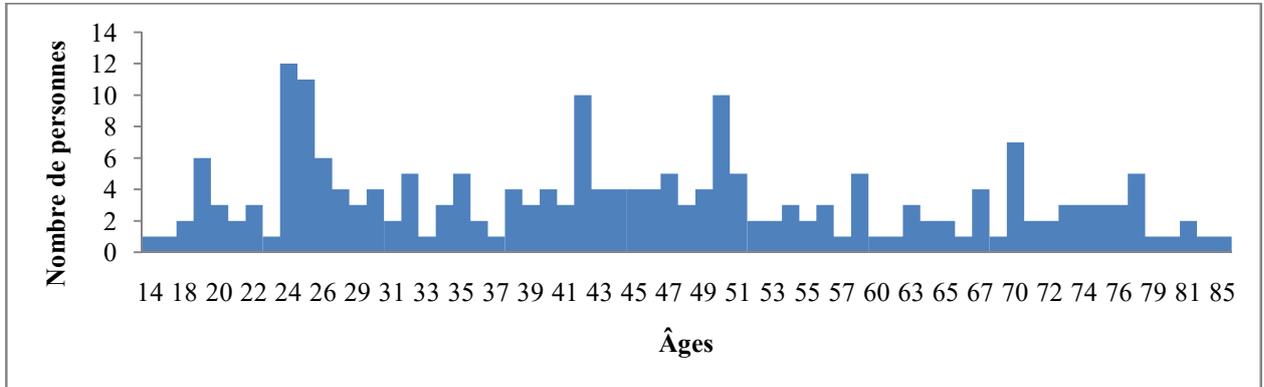


Figure 19 : Répartition des âges des personnes françaises interrogées

Parmi les personnes interrogées, 63% avaient plusieurs boîtes de paracétamol à la maison, 29% n'en gardaient qu'une et enfin 8% n'avaient aucune boîte de paracétamol chez eux.

Quant au risque encouru lors d'une surdose de paracétamol, 32% pensaient qu'il s'agissait d'un problème de foie, 19% d'une augmentation de la fluidité du sang, 15% d'un problème de rein, 11% de douleurs d'estomac et 23% ne savaient pas.

87% pensaient qu'une surdose de paracétamol pouvait avoir des conséquences graves et irréversibles.

38% pensaient avoir une bonne connaissance du paracétamol.

48% avaient reçu un conseil de pharmacien ou du préparateur lors de leur dernière délivrance de paracétamol. Parmi ces 48%, 5% avaient estimé la qualité de ce conseil insuffisante, 47.5% suffisante et 47.5% bonne. 52% n'avaient pas reçu de conseil du pharmacien ou du préparateur. 49% des personnes qui estimaient ne pas avoir une bonne connaissance du paracétamol n'avaient pas reçu de conseil lors de la délivrance.

19% des patients souhaitaient acheter du paracétamol en dehors des officines. Les raisons étaient diverses : 47% avançaient l'aspect pratique de pouvoir acheter le paracétamol en même temps que les courses alimentaires, 26% pensaient que le prix serait plus intéressant, 19% estimaient avoir une connaissance suffisante du paracétamol tandis que 4% trouvaient qu'il s'agissait d'un produit ne présentant pas de danger (les 4% restants étaient des « autres raisons »).

A propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures, 44% des personnes interrogées ont donné la bonne réponse (« 4 grammes »). 69% ont donné une dose correspondant soit à la dose thérapeutique, soit à une dose inférieure (25% ont répondu « 3 grammes » et 44% ont répondu « 4 grammes »). 17% ne savaient pas. Enfin, 14% ont donné une réponse correspondant à une dose supra-thérapeutique (11% ont répondu « 6 grammes » et 3% ont répondu « 5 grammes »), on pouvait donc les considérer comme se mettant en danger potentiel de surdosage. Les réponses des personnes interrogées sont détaillées dans la Figure 20.

On constatait plus de bonnes réponses (« 4 grammes ») chez les classes d'âge moyen (25 à 54 ans) et moins de bonnes réponses chez les 55-64 ans (33%) suivis des plus de 65 ans (36%). Les réponses correspondant à des doses thérapeutiques ou infra-thérapeutiques (3 ou 4 grammes) étaient moins représentées chez les 55-64 ans (61%) que dans les autres classes d'âge (68 à 72%). Il y avait cependant plus de réponses au-delà de la dose maximale journalière (5 ou 6 grammes) chez les personnes d'âge moyen que chez les moins de 25 ans et plus de 55 ans.

Les résultats étaient similaires chez les hommes et chez les femmes.

Il y avait autant de bonnes réponses (« 4 grammes ») chez les personnes souffrant de douleurs chroniques que chez les personnes n'en souffrant pas (44%). Cependant les réponses à dose thérapeutique ou inférieure (3 ou 4 grammes) concernaient plus les personnes souffrant de douleurs chroniques (83%) que les personnes n'en souffrant pas (67%). Enfin si les personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques ont moins donné les réponses « ne sait pas » et « 5 grammes » que les personnes n'en souffrant pas, la réponse « 6 grammes » avait été autant donnée par les 2 catégories (11%).

Quand la fréquence de prise du paracétamol augmentait, le taux de bonnes réponses (« 4 grammes ») augmentait (de 35 à 60%) et le taux de réponses dans la fenêtre supra-thérapeutique (5 ou 6 grammes) diminuait (de 14 à 7%), sauf pour les personnes en prenant tous les jours (46% de bonnes réponses et 15% de réponses supérieures à la dose thérapeutique). La réponse « 6 grammes » était d'ailleurs plus fortement représentée dans la catégorie « tous les jours » que dans les autres catégories.

Plus les personnes interrogées détenaient de boîtes chez elles, plus elles avaient une bonne connaissance de la dose quotidienne maximale de paracétamol et plus les réponses « ne sait pas » diminuaient. Cependant il y avait plus de réponses dans la zone supra-thérapeutique (5 ou 6 grammes) et plus de réponses « 6 grammes » chez les personnes gardant plusieurs boîtes de paracétamol chez elles.

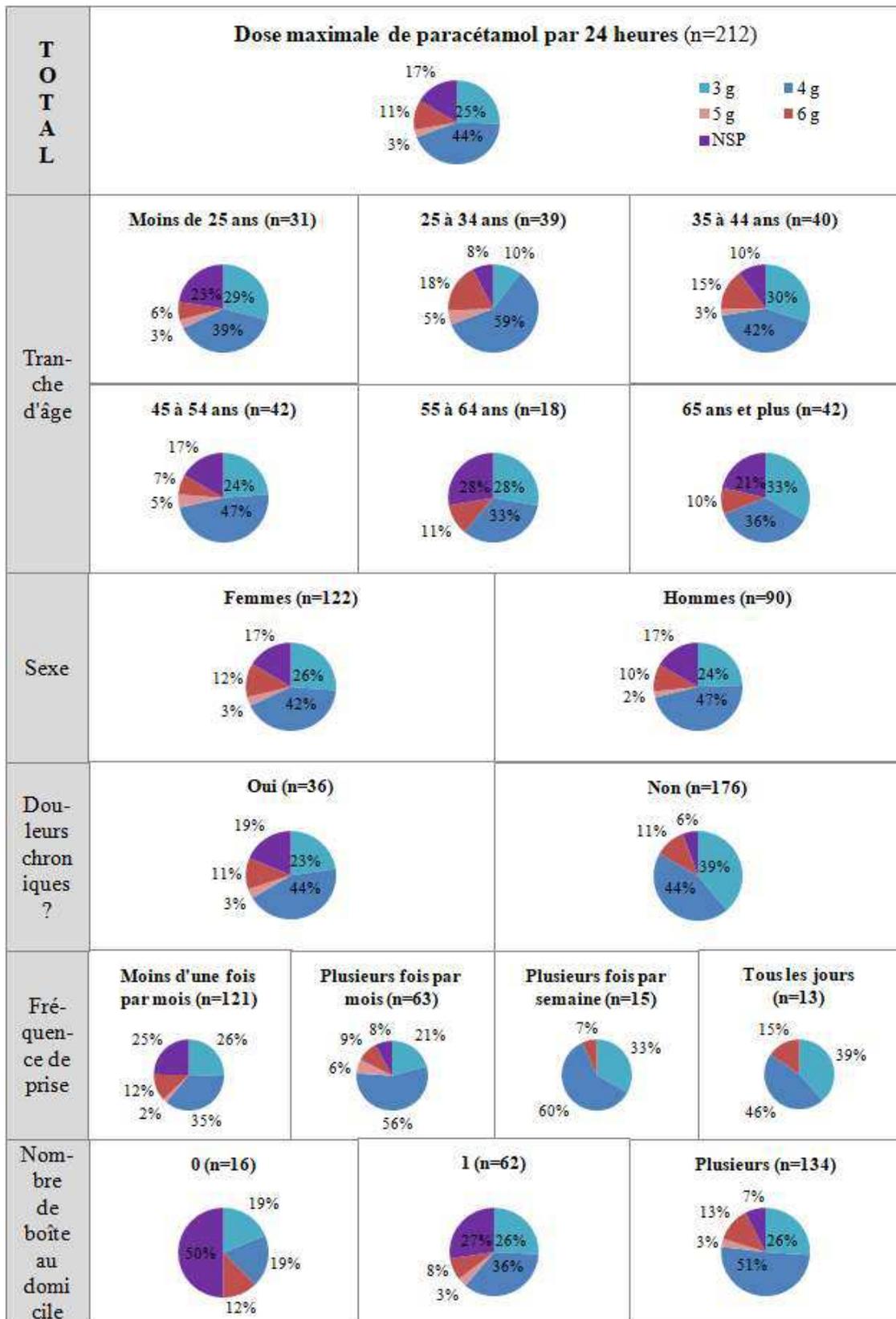


Figure 20: Réponses données par les français interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures, au total et en fonction de l'âge, du sexe, de la présence ou non de douleurs chroniques, de la fréquence de prise de paracétamol et du nombre de boîtes au domicile (NSP : Ne Sait Pas)

A propos de la dose maximale de paracétamol par prise, 82% des personnes ont donné la bonne réponse « 1 gramme ». Aucune personne n'a donné de dose inférieure. 7% des personnes ont donné une dose supérieure à la dose thérapeutique (6% « 2 grammes » et 1% « pas de dose maximale »). 11% ne savaient pas quelle était la dose maximale par prise. Les réponses concernant la quantité maximale de paracétamol par prise données par les français interrogés sont détaillées dans la Figure 21.

Les bonnes réponses (« 1 gramme ») représentaient une part quasiment identique chez les 25 à 54 ans (87 à 94%) mais diminuaient fortement chez les moins de 25 ans (68%) et les 65 ans et plus (71%). Les réponses supérieures à la dose thérapeutique (« 2 grammes » et « pas de dose maximale ») représentaient également une part plus importante chez les moins de 25 ans (10%) et les 65 ans et plus (12%). La réponse « ne sait pas » était plus représentée dans ces tranches d'âge (22% des moins de 25 ans et 17% des 65 ans et plus) que dans les autres (5 à 10%).

Les réponses étaient sensiblement identiques chez les hommes et chez les femmes.

La part de bonnes réponses (« 1 gramme ») augmentait et la part de « ne sait pas » diminuait chez les personnes souffrant de douleurs chroniques. Or si aucune personne souffrant de douleurs chroniques n'avait donné la réponse « pas de dose maximale », le taux de réponses dans la fenêtre supra-thérapeutique (« 2 grammes » et « pas de dose maximale ») était légèrement supérieur à celui des personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques (8% contre 7%).

Les bonnes réponses (« 1 gramme ») étaient de plus en plus données suivant la fréquence d'utilisation du paracétamol (76% pour la catégorie « moins d'une fois par mois » à 100% pour la catégorie « plusieurs fois par semaine ») sauf dans la catégorie « tous les jours » (77%). La part de personnes ayant répondu « ne sait pas » diminuait quand la fréquence de prise augmentait. Les réponses en zone supra-thérapeutique (« 2 grammes » et « pas de dose maximale ») étaient plus fréquentes chez les personnes prenant du paracétamol tous les jours (15% « 2 grammes » et 8% « pas de dose maximale »).

Plus le nombre de boîtes gardées au domicile augmentait, plus la part des bonnes réponses (« 1 gramme ») augmentait (de 69 à 86%) et plus la part des personnes répondant « ne sait pas » diminuait (de 31 à 6%). Cependant les réponses concernant des doses supérieures à la dose thérapeutique (« 2 grammes » et « pas de dose maximale ») augmentaient quand le nombre de boîtes gardées au domicile augmentait (de 0% à 8%).

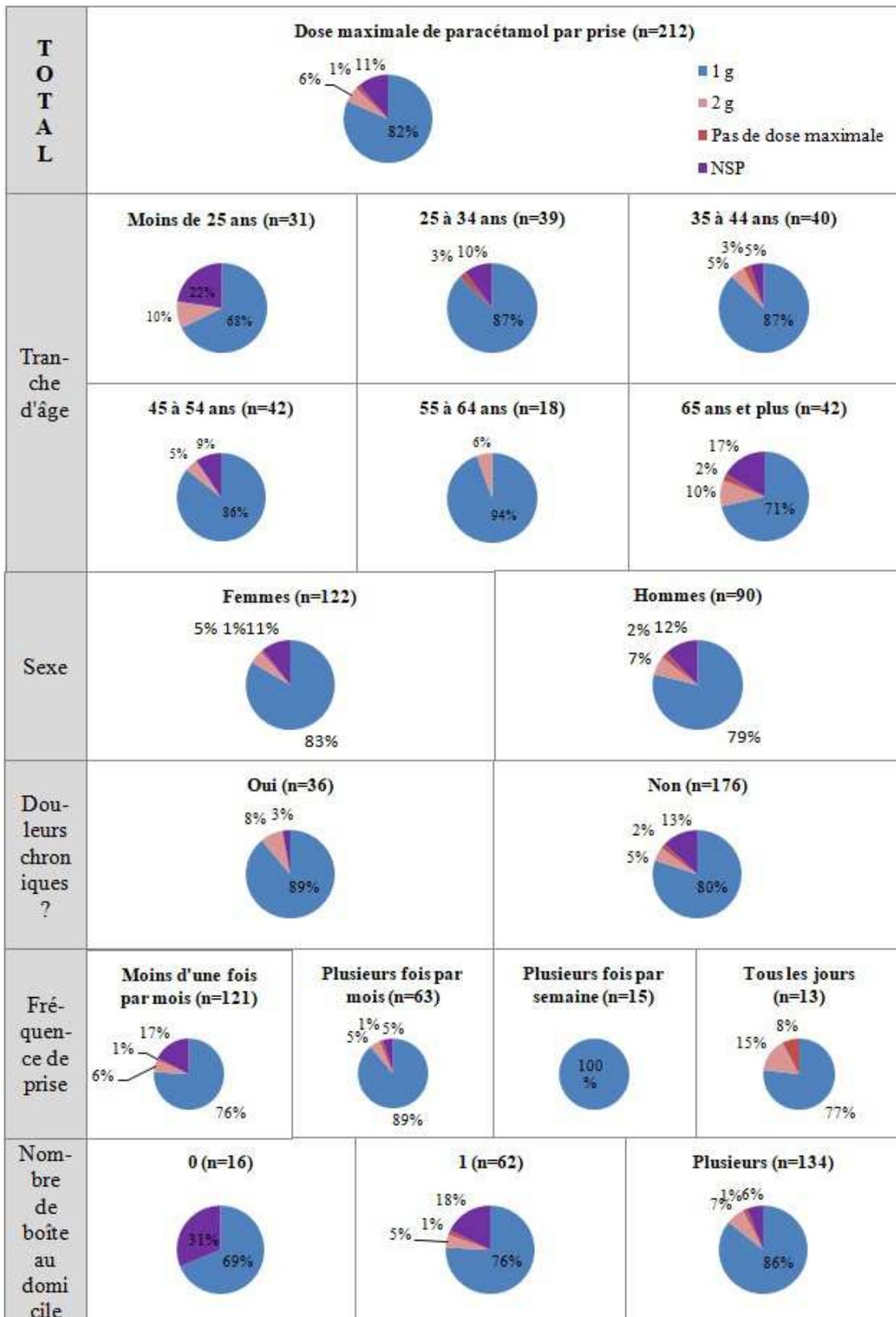


Figure 21 : Réponses données par les français interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par prise, au total et en fonction de l'âge, du sexe, de la présence ou non de douleurs chroniques, de la fréquence de prise de paracétamol et du nombre de boîtes au domicile (NSP : Ne Sait Pas)

A propos du délai entre 2 prises de paracétamol, 68% des personnes interrogées ont donné la bonne réponse (« 4 à 6 heures »). 15% donnaient un délai plus long entre 2 prises (« 6 à 8 heures »). 13% étaient considérés comme à risque potentiel de surdosage du fait d'une réponse donnant un délai entre 2 prises plus court que le délai thérapeutique (12% ont répondu « 2 à 4 heures », 1% « moins de 2 heures »). 4% ne savaient pas quel était le délai entre 2 prises de paracétamol. Les réponses des français interrogés sont détaillées dans la Figure 22.

La part de bonnes réponses (« 4 à 6 heures ») ainsi que de personnes ayant donné un délai supérieur (« 6 à 8 heures ») au délai thérapeutique était inférieur chez les moins de 25 ans (61% soit 45% pour « 4 à 6 heures » et 16% pour « 6 à 8 heures »). Les moins de 25 ans avaient également une part de réponses donnant un délai inférieur au délai thérapeutique plus importante que les autres catégories d'âge (29% soit 26% de « 2 à 4 heures » et 3% de « moins de 2 heures »). Au contraire, les 35-44 ans avaient donné plus de réponses dans un délai thérapeutique ou supérieur (93% soit 68% de « 4 à 6 heures » et 25% de « 6 à 8 heures ») et moins de réponses dans un délai inférieur (2% de « 2 à 4 heures »).

Les réponses des femmes et des hommes étaient sensiblement identiques.

Les personnes souffrant de douleurs chroniques avaient plus donné de bonnes réponses (« 4 à 6 heures ») que les personnes n'en souffrant pas (78% contre 66%). La part de réponses indiquant un délai inférieur au délai thérapeutique était sensiblement la même chez les personnes souffrant de douleurs chroniques (14% de « 2 à 4 heures ») et chez ceux n'en souffrant pas (13% soit 12% de « 2 à 4 heures » et 1% de « moins de 2 heures »). La part de personnes ayant répondu « ne sait pas » était plus importante chez les personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques.

Les réponses « 4 à 6 heures » et « 6 à 8 heures » étaient autant représentées dans toutes les catégories de fréquences de prise de paracétamol, quoi que légèrement inférieures chez les personnes en prenant moins d'une fois par mois (81% soit 68% de « 4 à 6 heures » et 13% de « 6 à 8 heures »). Les réponses dans un délai inférieur au délai thérapeutique (« moins de 2 heures » et « 2 à 4 heures ») étaient plus courantes chez les personnes prenant du paracétamol plusieurs fois par semaine (7% de « 2 à 4 heures »). La part de bonnes réponses augmentait avec la fréquence, sauf chez les personnes prenant du paracétamol tous les jours.

Les parts de bonnes réponses étaient environ identiques selon le nombre de boîtes de paracétamol gardées au domicile. La part de réponses inférieures au délai thérapeutique était supérieure chez les personnes gardant une boîte de paracétamol (16% soit 14% de « 2 à 4 heures » et 2% de « moins de 2 heures »). La part de personnes ayant répondu « ne sait pas » diminue avec le nombre de boîtes gardées au domicile.

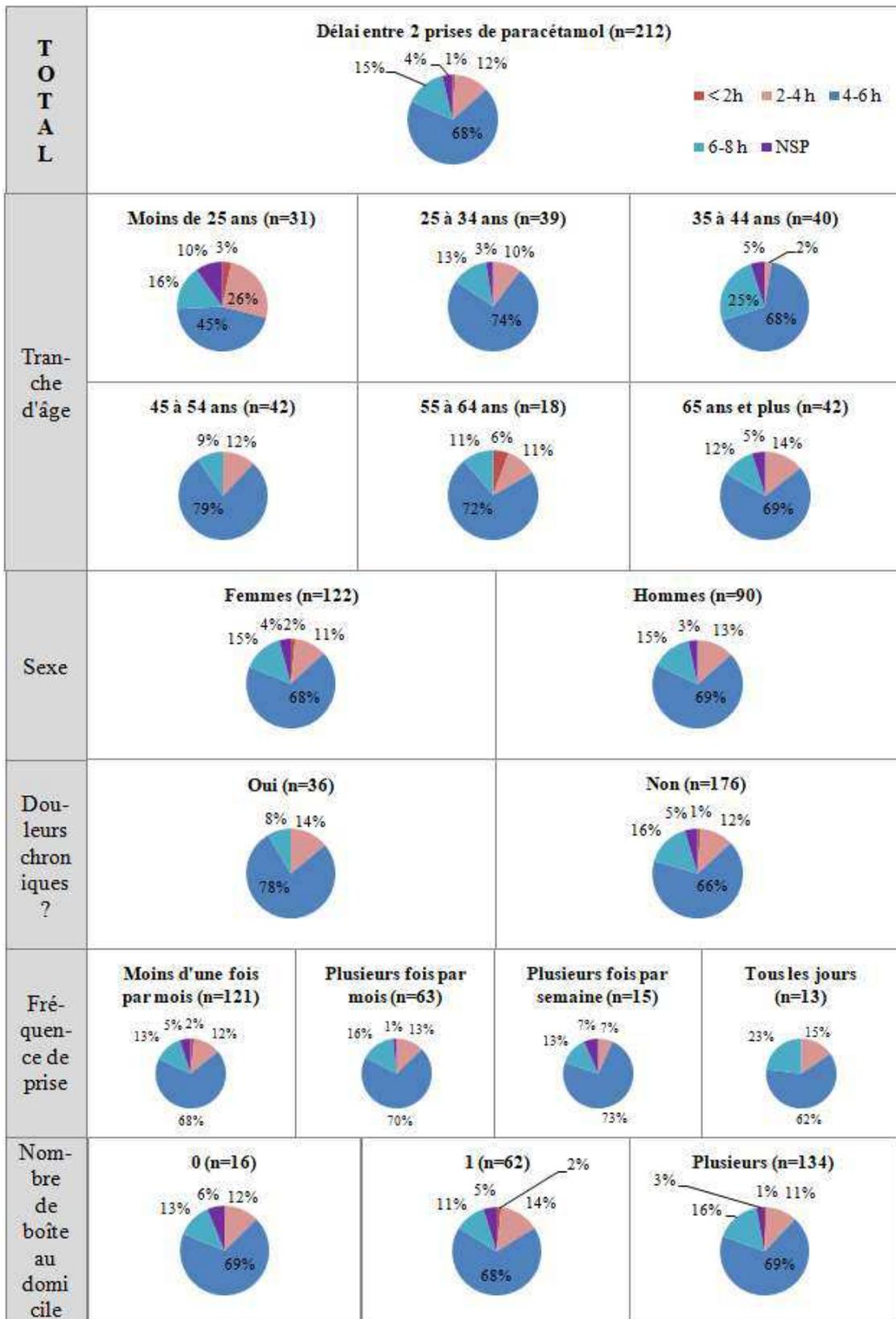


Figure 22 : Réponses données par les français interrogés à propos du délai minimal entre 2 prises de paracétamol, au total et en fonction de l'âge, du sexe, de la présence ou non de douleurs chroniques, de la fréquence de prise de paracétamol et du nombre de boîtes au domicile (NSP : Ne Sait Pas)

Les spécialités contenant du paracétamol seul étaient plus utilisées (de 94% de personnes en ayant déjà pris pour le Doliprane® à 65% pour le Dafalgan®) que le paracétamol associé (de 33% pour l'Humex® rhume à 26% pour le Fervex®) et que les médicaments ne contenant pas de paracétamol (de 50% pour l'Aspirine® à 37% pour l'Aspégic® et l'Advil®) (Figure 23).

Sur les spécialités ne contenant qu'un principe actif, les personnes identifiaient bien la présence ou non de paracétamol dans le médicament (75% savaient que l'Efferalgan® contenait du paracétamol, 83% que le Nurofen® n'en contenait pas). Par contre la présence de paracétamol dans les spécialités contenant du paracétamol en association était peu connue (22% savaient que le Fervex® et l'Humex® rhume contenait du paracétamol, 25% savaient que l'Actifed® en contenait) (Figure 24, Figure 25).

De la même façon, les personnes ayant déjà pris la spécialité en question identifiaient moins la présence de paracétamol dans les médicaments où celui-ci était associé (de 35% pour l'Humex® rhume à 51% pour l'Actifed®) que dans les médicaments contenant un principe actif seul (de 97% pour le Doliprane® à 62% pour l'Aspirine®) (Figure 26, Figure 27).

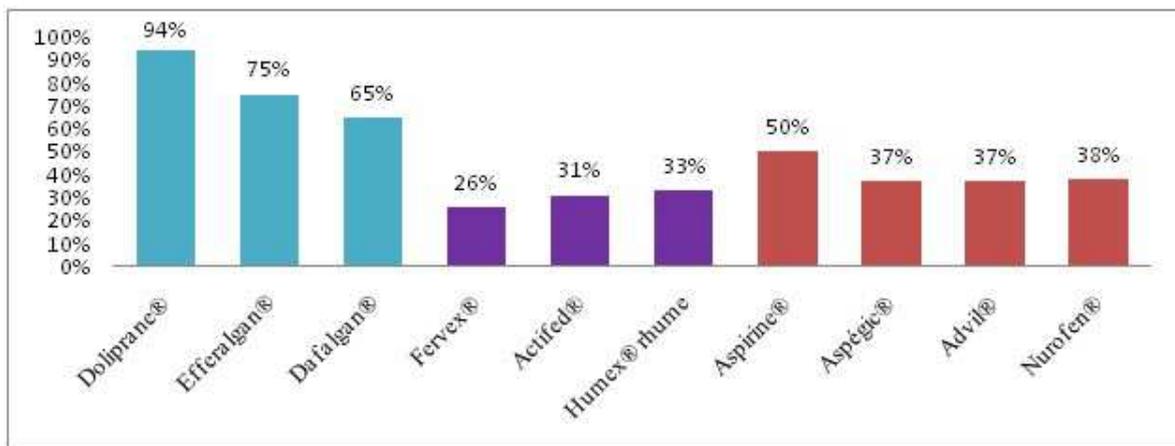


Figure 23 : Pourcentage des français interrogés ayant pris la spécialité citée

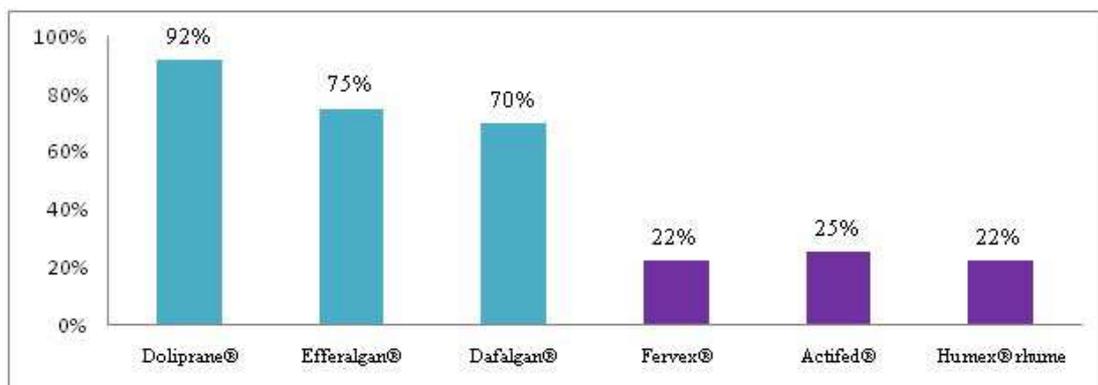


Figure 24 : Pourcentage des français interrogés sachant que la spécialité contenait du paracétamol

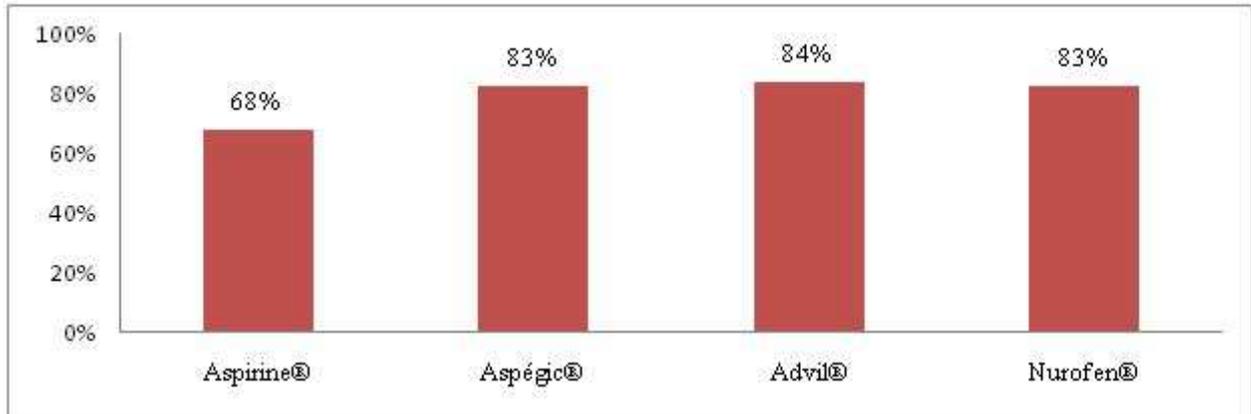


Figure 25 : Pourcentage des français interrogés sachant que la spécialité ne contenait pas de paracétamol

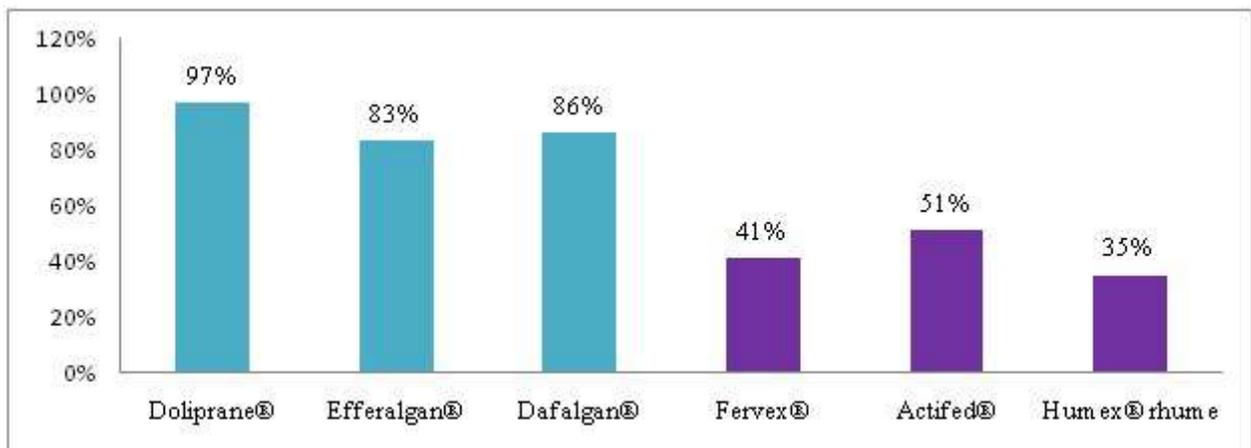


Figure 26 : Pourcentage des français interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle contenait du paracétamol

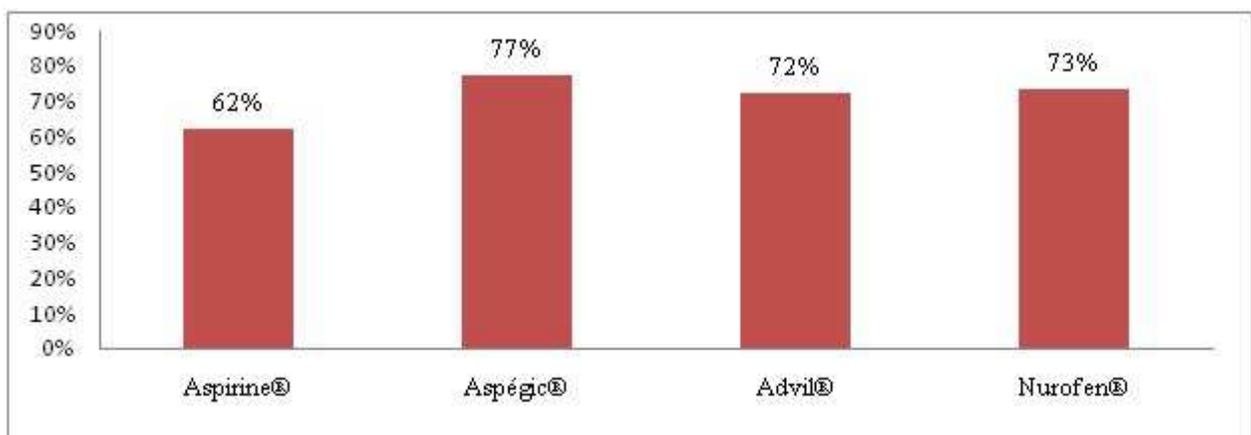


Figure 27 : Pourcentage des français interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle ne contenait pas de paracétamol

B) Questionnaires destinés aux patients britanniques

54 questionnaires ont été complétés. 63% des personnes interrogées étaient des femmes. Le plus jeune patient interrogé avait 41 ans et le plus âgé 78 ans. La répartition des âges des personnes interrogées est représentée sur la Figure 28. Parmi ces personnes, 22% souffraient de douleurs chroniques.

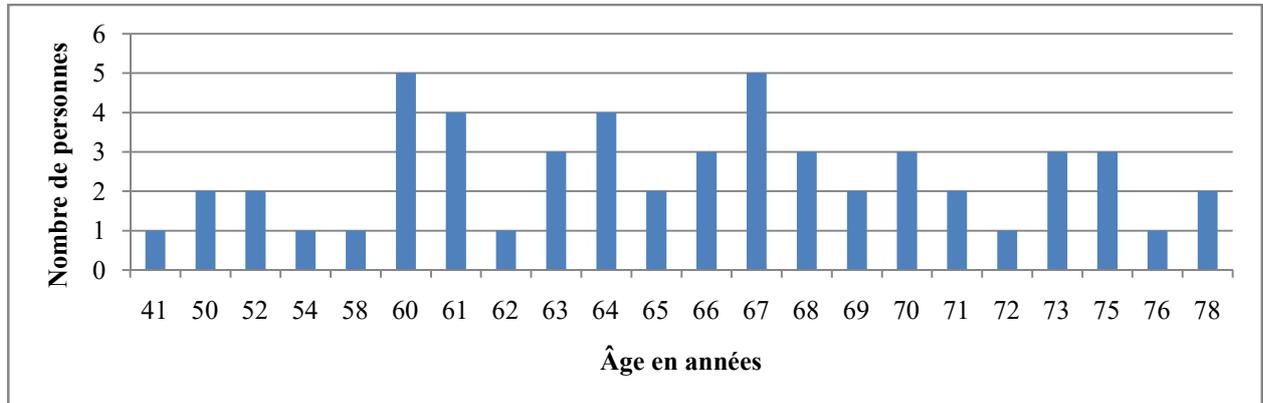


Figure 28 : Répartition des âges des personnes britanniques interrogées

52% des personnes interrogées prenaient du paracétamol moins d'une fois par mois, 24% en prenaient plusieurs fois par mois, 9% plusieurs fois par semaine et 15% tous les jours.

Parmi les personnes interrogées, 57% avaient plusieurs boîtes de paracétamol à la maison, 28% n'en gardaient qu'une et enfin 15% n'avaient aucune boîte de paracétamol chez eux.

Quant au risque encouru lors d'une surdose de paracétamol, 28% pensaient qu'il s'agissait d'un problème de foie, 5% d'une augmentation de la fluidité du sang, 43% d'un problème de rein, 5% de douleurs d'estomac et 17% ne savaient pas.

89% pensaient qu'une surdose de paracétamol pouvait avoir des conséquences graves et irréversibles.

37% pensaient avoir une bonne connaissance du paracétamol.

54% préféraient acheter le paracétamol en pharmacie, et 46% en grandes surfaces.

Parmi les personnes ayant effectué le dernier achat de paracétamol en pharmacie, 46% n'avaient reçu aucun conseil de pharmacien ou du préparateur, 2% avaient reçu un conseil de qualité insuffisante, 39% de qualité suffisante et 13% avaient reçu un conseil de très bonne qualité.

Parmi les personnes ayant effectué le dernier achat de paracétamol en grandes surfaces, 85% n'avaient reçu aucun conseil du vendeur, 7% avaient reçu un conseil de qualité insuffisante, 6% de qualité suffisante et 2% avaient reçu un conseil de très bonne qualité.

Les personnes préférant acheter le paracétamol en grandes surfaces trouvaient cela moins cher pour 49%, plus facile pour 39%, tandis que 10% estimaient connaître assez bien le paracétamol

et ne pas avoir besoin de conseils, enfin pour 2% de ces personnes le paracétamol était un produit sûr et sa vente en grande surface ne présentait pas de danger.

A propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures, 35% des personnes interrogées avaient donné la bonne réponse (« 4 grammes »). 13% avaient répondu « 3 grammes » soit une dose inférieure à la dose thérapeutique. 6% avaient répondu « 5 grammes ». Enfin 46% ne savaient pas. Les réponses données par le panel britannique interrogé sont détaillées Figure 29.

Les parts de bonnes réponses et de réponses infra-thérapeutiques (3 ou 4 grammes) diminuaient quand l'âge des personnes augmentait (60% de « 4 grammes » et 0% de « 3 grammes » pour les 45-54 ans et 27% de « 4 grammes » et 17% de « 3 grammes » pour les 65 ans et plus). La part de personnes ayant répondu « 5 grammes » diminuait aussi quand l'âge augmentait (20% des 45-54 ans à 3% des 65 ans et plus). Par contre les personnes répondaient plus fréquemment « ne sait pas » quand leur âge augmentait (20% pour les 45-54 ans à 53% des 65 ans et plus).

Les femmes avaient généralement mieux répondu que les hommes, elles avaient donné plus de bonnes réponses (44% contre 20%) et avaient moins répondu « ne sait pas » (41% contre 55%). Par contre, les réponses « 5 grammes » étaient aussi répandues chez les femmes que chez les hommes.

Les personnes souffrant de douleurs chroniques avaient plus donné la réponse « 4 grammes » (75% contre 24% des personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques). Aucune des personnes souffrant de douleurs chroniques n'avait répondu « 5 grammes », au contraire des personnes n'en souffrant pas (7%). La part de réponses « ne sait pas » était très supérieure chez les personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques (57% contre 8%).

La part de bonnes réponses (« 4 grammes ») augmentait lorsque la fréquence de prise du paracétamol augmentait (21% pour les personnes en prenant moins d'une fois par mois à 60% pour les personnes en prenant plusieurs fois par semaine), sauf pour les personnes en prenant tous les jours (50%). La part de la réponse « 5 grammes » diminuait aussi quand la fréquence augmentait (7% pour les personnes en prenant moins d'une fois par mois, 0% pour les personnes en prenant plusieurs fois par mois à plusieurs fois par semaine) sauf pour les personnes en prenant tous les jours (13%).

La part de personnes ayant répondu « 5 grammes » était très supérieure chez les personnes ne gardant pas de boîtes de paracétamol (23% contre 0% chez les personnes gardant 1 boîte et 3% chez les personnes en gardant plusieurs). Les parts de bonnes réponses et de réponses inférieures à la dose thérapeutique (3 ou 4 grammes) augmentaient quand le nombre de boîtes gardées au

domicile augmentaient. Les personnes ayant répondu « ne sait pas » représentaient une part moins importante chez les personnes gardant plusieurs boîtes de paracétamol (32%).

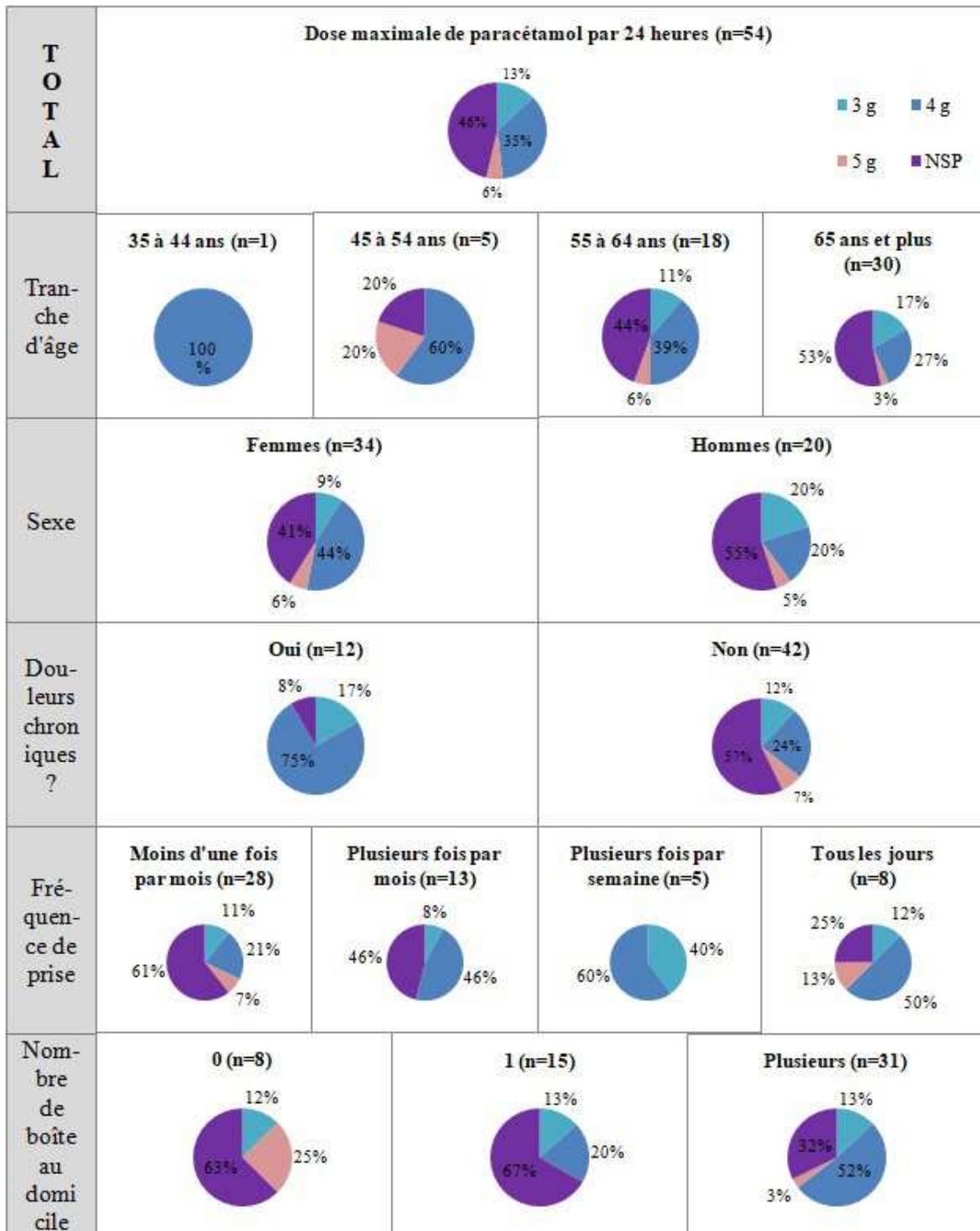


Figure 29 : Réponses données par les britanniques interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures, au total et en fonction de l'âge, du sexe, de la présence ou non de douleurs chroniques, de la fréquence de prise de paracétamol et du nombre de boîtes au domicile (NSP : Ne Sait Pas)

A propos de la dose maximale de paracétamol par prise, 48% des personnes interrogées avaient donné la bonne réponse, soit 1 gramme. 11% avaient donné une réponse inférieure à cette dose soit 500 milligrammes. 2% des personnes avaient répondu 2 grammes, et 39% ne savaient pas. Les réponses données par les britanniques interrogés sont détaillées dans la Figure 30.

La part des réponses « 500 milligrammes » et « 1 gramme » diminuait quand l'âge augmentait (80% des 55-64 ans à 57% des 65 ans et plus). Cependant les personnes ayant répondu « 2 grammes » se situaient exclusivement dans le groupe des 65 ans et plus.

Les femmes avaient donné plus de bonnes réponses que les hommes (53% contre 40%) et avaient moins répondu « ne sait pas » (32% contre 50%) et « 2 grammes » (0% contre 5%).

Il y avait plus de bonnes réponses chez les personnes souffrant de douleurs chroniques (92% contre 36% des personnes n'en souffrant pas). Les personnes souffrant de douleurs chroniques n'ont pas donné la réponse « 2 grammes » contrairement à 2% des personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques. La réponse « ne sait pas » était également moins retrouvée chez les personnes souffrant de douleurs chroniques (8% des personnes souffrant de douleurs chroniques avaient donné cette réponse contre 48% des personnes n'en souffrant pas).

La part de bonnes réponses (« 1 gramme ») augmentait et la part de « ne sait pas » diminuait quand la fréquence de prise de paracétamol augmentait, sauf pour la catégorie « tous les jours ». Les personnes ayant répondu « 2 grammes » se situaient toutes dans la catégorie « plusieurs fois par mois ».

Les parts cumulées de réponses correspondant à la dose thérapeutique ou à une dose inférieure (500 milligrammes et 1 gramme) augmentaient quand le nombre de boîtes gardées au domicile augmentait. De même, la part de personnes ayant répondu « ne sait pas » diminuait quand le nombre de boîtes gardées augmentait (75% pour les personnes ne gardant pas de paracétamol à 23% pour les personnes gardant plusieurs boîtes). Pourtant, les personnes ayant donné la réponse « 2 grammes » se situaient toutes parmi celles gardant plusieurs boîtes de paracétamol chez elles.

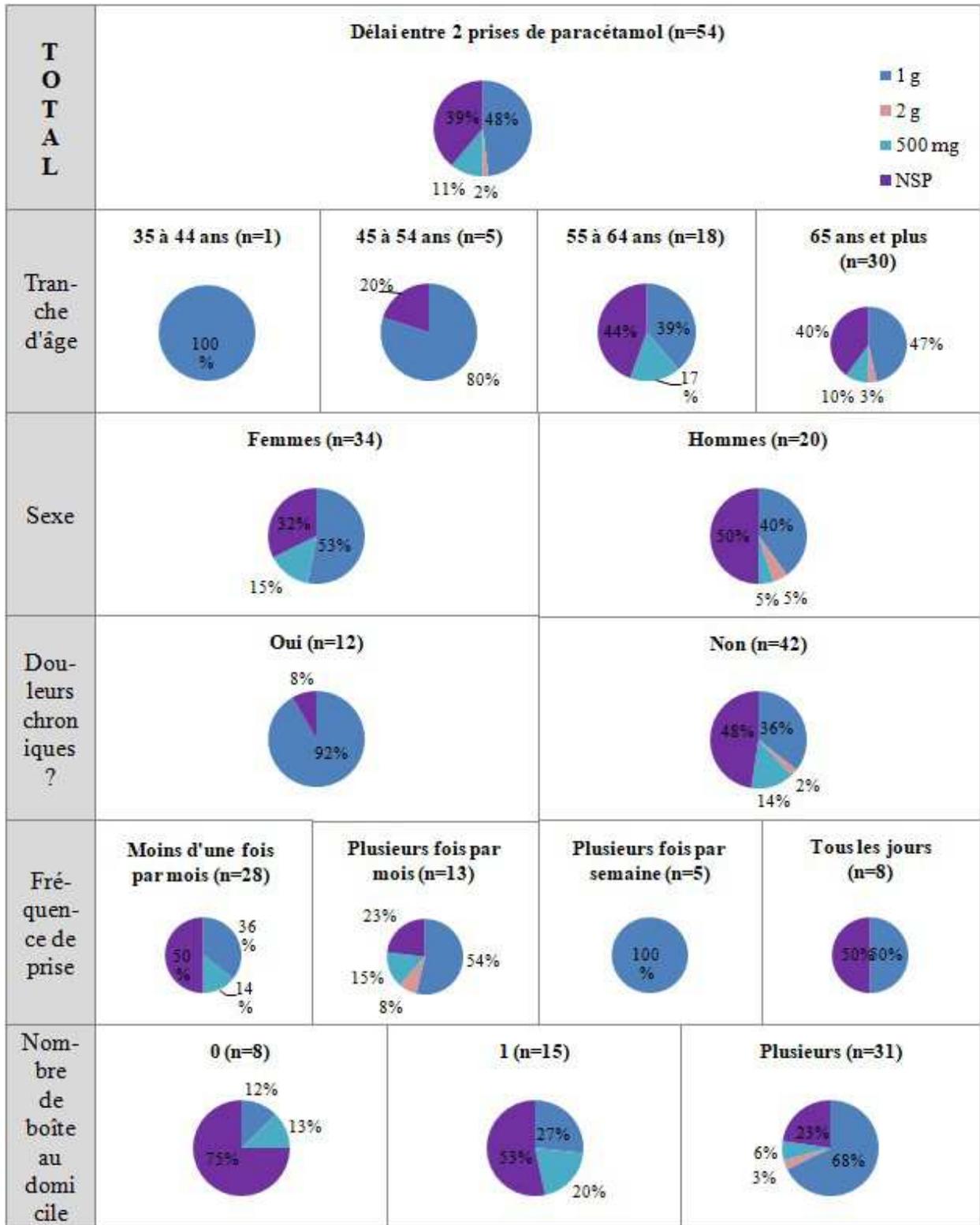


Figure 30 : Réponses données par les britanniques interrogés à propos de la dose maximale de paracétamol par prise au total et en fonction de l'âge, du sexe, de la présence ou non de douleurs chroniques, de la fréquence de prise de paracétamol et du nombre de boîtes au domicile (NSP : Ne Sait Pas)

A propos du délai entre 2 prises de paracétamol, 57% des britanniques interrogés avaient donné la bonne réponse, soit « 4 à 6 heures ». 8% des personnes avaient répondu « 6 à 8 heures ». Enfin 13% des personnes pouvaient être considérées comme potentiellement à risque de surdosage puisque 11% avaient répondu « 2 à 4 heures » et 2% avaient répondu « moins de 2 heures ». 22% avaient répondu « ne sait pas ». Les réponses données par notre échantillon sont détaillées dans la Figure 31.

Les bonnes réponses (« 4 à 6 heures ») avaient tendance à être moins données par les personnes quand leur âge augmentait, malgré une remontée chez les 65 ans et plus. A l'inverse, les réponses en-deçà du délai thérapeutique (« moins de 2 heures » et « 2 à 4 heures ») augmentaient avec l'âge, sauf chez les 65 ans et plus.

Les femmes avaient donné plus de bonnes réponses (« 4 à 6 heures ») que les hommes (65% contre 45%). Les réponses en-dessous du délai thérapeutique étaient environ aussi représentées chez les femmes que chez les hommes, même si seuls des hommes avaient donné la réponse « moins de 2 heures » (5%). Les hommes avaient une part de « ne sait pas » supérieure à celle des femmes (30% contre 17%).

Les bonnes réponses (« 4 à 6 heures ») étaient plus représentées chez les personnes souffrant de douleurs chroniques que chez les personnes n'en souffrant pas (92% contre 48%). De plus, les personnes souffrant de douleurs chroniques avaient moins donné les réponses « ne sait pas » (8% contre 26%) et n'avaient pas donné les réponses « 2 à 4 heures » (contrairement à 14% des personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques) et « moins de 2 heures » (contrairement à 2% des personnes ne souffrant pas de douleurs chroniques).

Les bonnes réponses (« 4 à 6 heures ») augmentaient et la part de personnes répondant « ne sait pas » diminuait quand la fréquence de prise de paracétamol augmentait, sauf pour les personnes en prenant tous les jours. Les personnes ayant donné un délai inférieur au délai thérapeutique (« moins de 2 heures » et « 2 à 4 heures ») se situaient tous dans les catégories « moins d'une fois par mois » et « plusieurs fois par mois ».

La part de bonnes réponses (4 à 6 heures) augmentait quand le nombre de boîtes de paracétamol gardées diminuait. Cependant les personnes ayant répondu « moins de 2 heures » se situent toutes dans le groupe gardant plusieurs boîtes de paracétamol (3%).

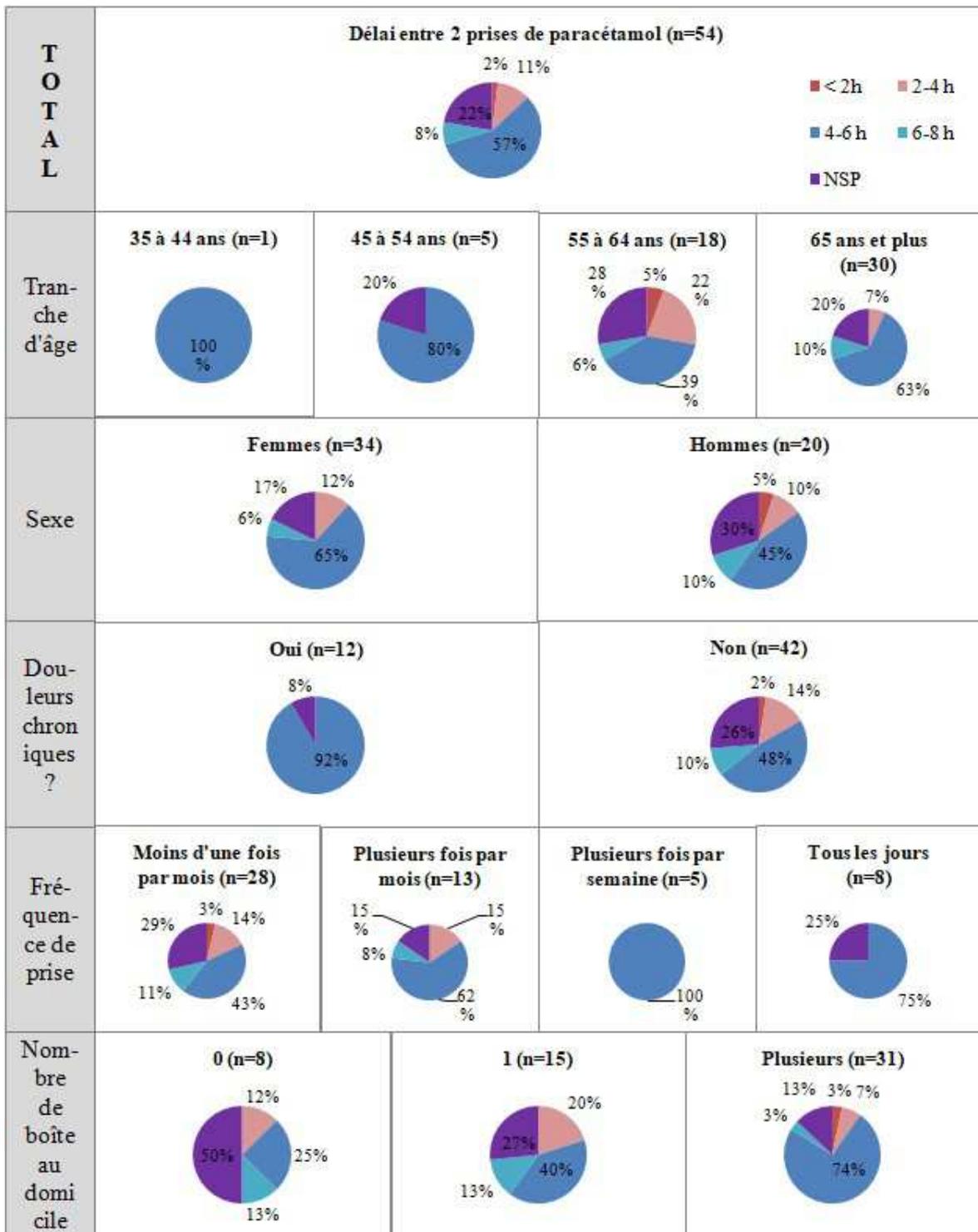


Figure 31 : Réponses données par les britanniques interrogés à propos du délai minimal entre 2 prises de paracétamol, au total et en fonction de l'âge, du sexe, de la présence ou non de douleurs chroniques, de la fréquence de prise de paracétamol et du nombre de boîtes au domicile (NSP : Ne Sait Pas)

Les bonnes réponses sur le paracétamol étaient quasiment équivalentes selon que les personnes préfèrent acheter le paracétamol dans les grandes surfaces ou dans les pharmacies (Figure 32). Par contre, sur le délai entre les prises, les réponses concernant un délai inférieur au délai

thérapeutique (« moins de 2 heures » et « 2 à 4 heures »), et donc la potentielle mise en danger, étaient supérieures chez les personnes achetant le paracétamol en grandes surfaces (20% des personnes préférant acheter le paracétamol en grandes surfaces avaient répondu « 2 à 4 heures » et 4% avaient répondu « moins de 2 heures », contre respectivement 3% et 0% des personnes préférant se procurer le paracétamol en pharmacie). Sur la dose maximale par prise, seules des personnes préférant se procurer le paracétamol en grandes surfaces avaient donné une dose supérieure à la dose thérapeutique. Par contre, à propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures seules des personnes préférant acheter le paracétamol en pharmacie avaient donné une dose supra-thérapeutique.

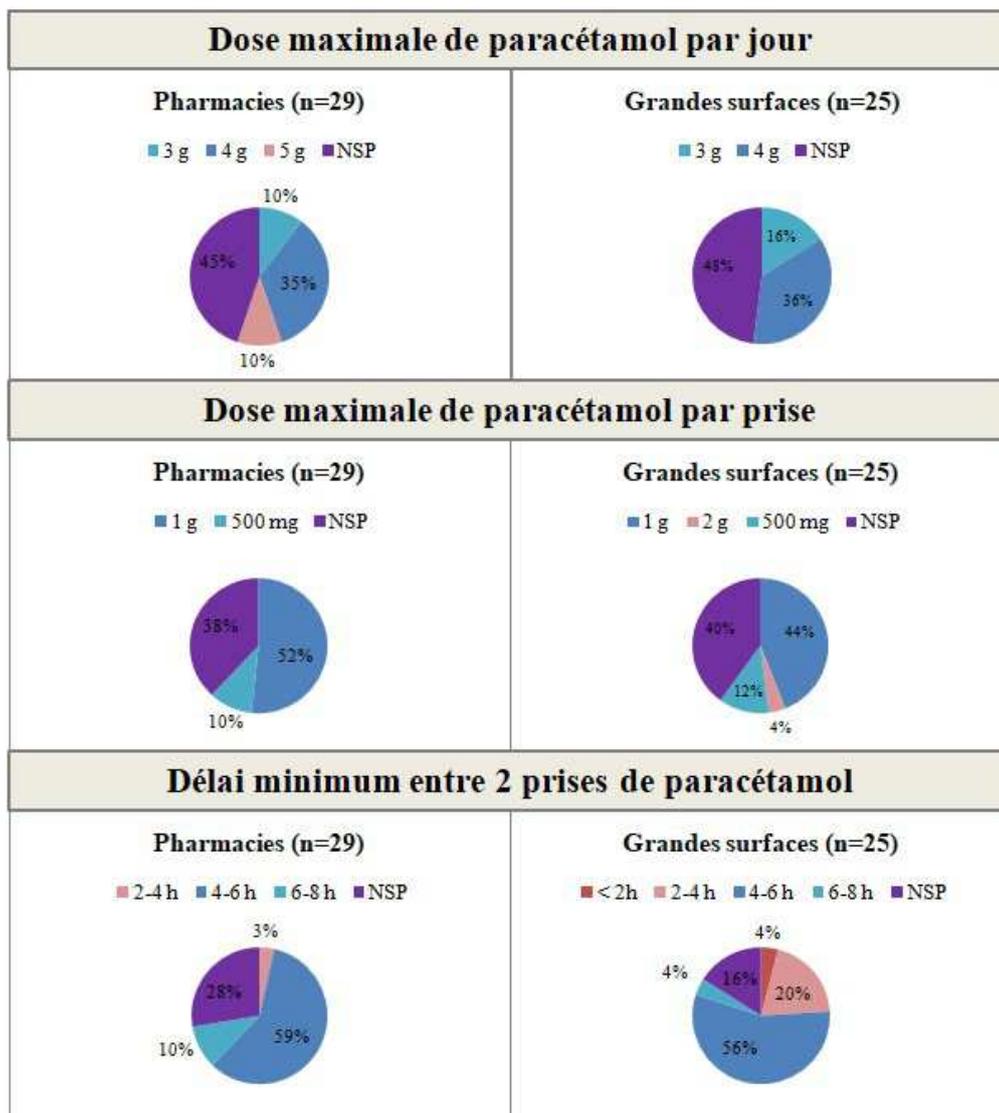


Figure 32 : Réponses des britanniques interrogés en fonction de s'ils préfèrent acheter le paracétamol en pharmacie ou en grandes surfaces, à propos de la dose maximale de paracétamol par 24 heures, de la dose maximale de paracétamol par prise et du délai minimum entre 2 prises de paracétamol

Il s'est avéré que les personnes interrogées connaissaient assez peu les spécialités proposées dans le questionnaire. En effet, la spécialité qui avait plus été prise par les personnes interrogées était l'Aspirine® et n'avait été prise que par 53% des personnes interrogées (Figure 33). La spécialité contenant du paracétamol seul la plus expérimentée par les personnes ayant répondu était le Panadol® (45%). Seules 2% des personnes avaient pris du Calpol® (paracétamol seul) et aucune n'avait pris de Combogesic® (paracétamol + ibuprofène).

Les spécialités ne contenant pas de paracétamol semblaient mieux connues par les personnes interrogées, en effet si 92% reconnaissaient l'absence de paracétamol dans l'Aspirine®, seuls 53% savaient que le Panadol® contenait du paracétamol. Pour les spécialités en association, celles contenant du paracétamol semblaient également moins connues puisque si 77% savaient que l'Anadin® (acide acétylsalicylique + caféine) ne contenait pas de paracétamol, seuls 34% savaient que l'Anadin® extra (aspirine + paracétamol + caféine) et 43% savaient que le Beechams® all-in-one (paracétamol + guaifénésine + phényléphrine) en contenaient (Figure 34, Figure 35, Figure 36, Figure 37).

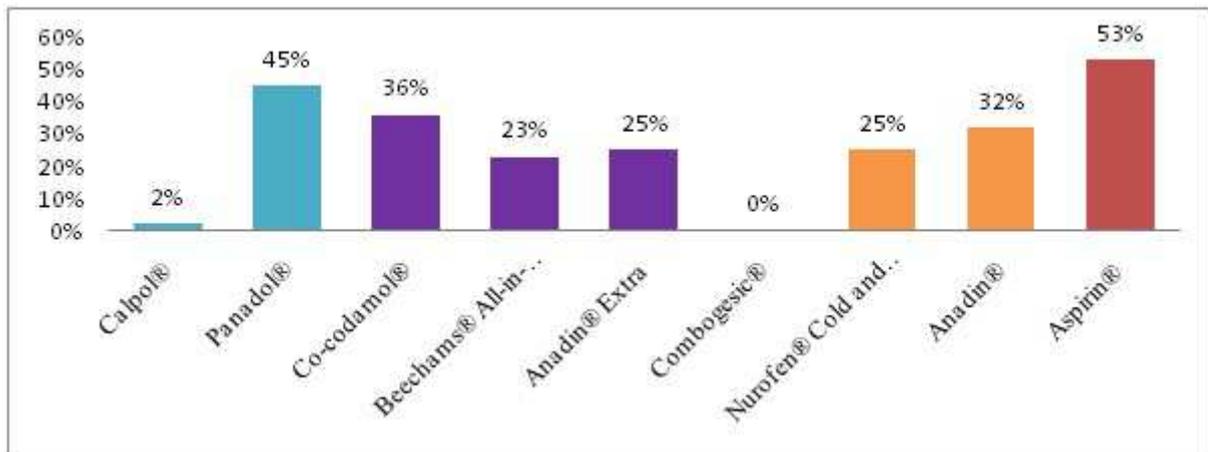


Figure 33 : Pourcentage des britanniques interrogés ayant déjà pris la spécialité citée

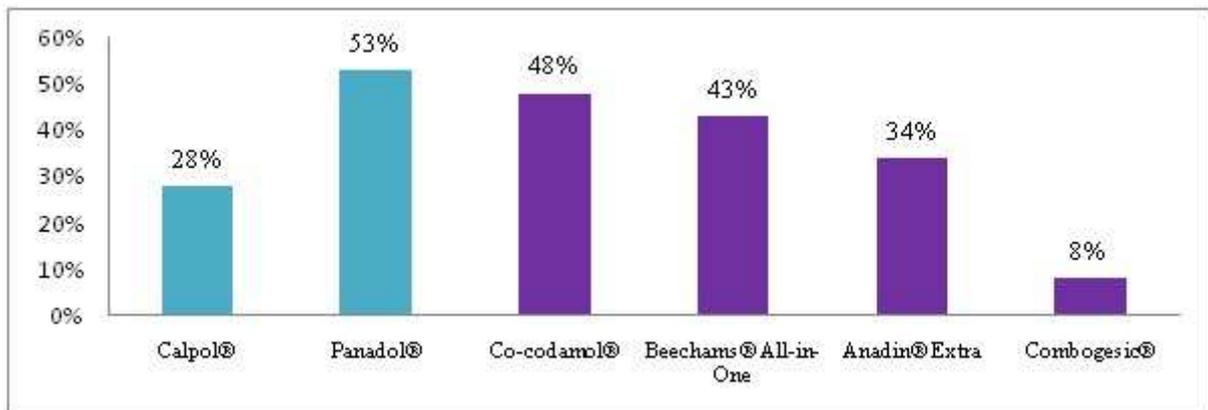


Figure 34 : Pourcentage des britanniques interrogés sachant que la spécialité citée contenait du paracétamol

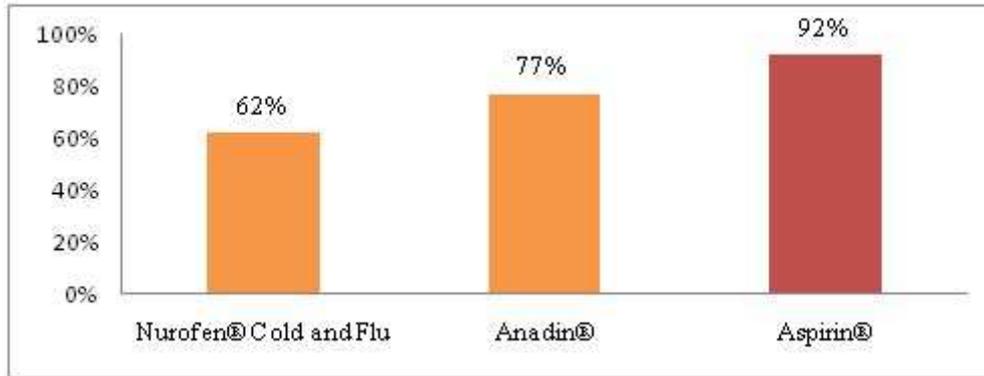


Figure 35 : Pourcentage des britanniques interrogés sachant que la spécialité ne contenait pas de paracétamol

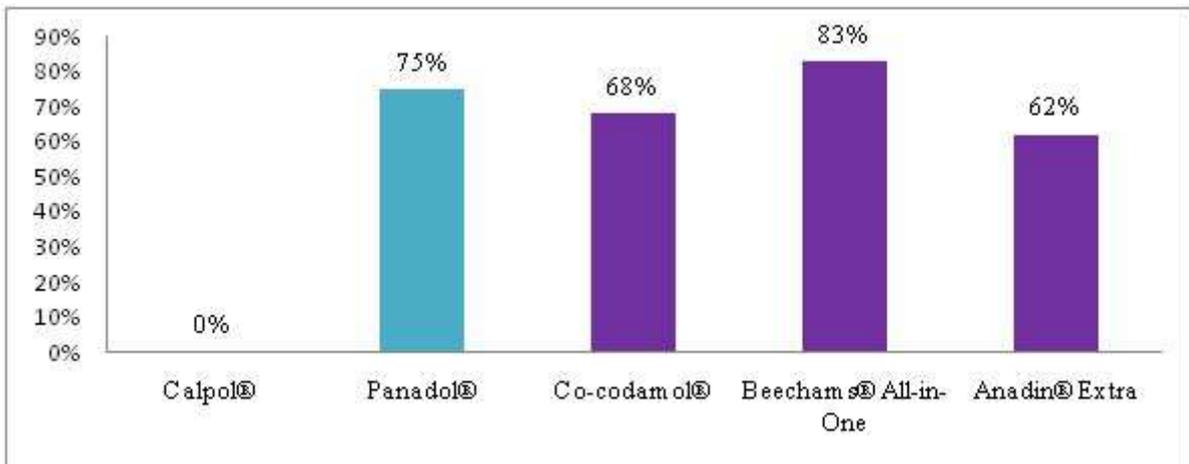


Figure 36 : Pourcentage des britanniques interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle contenait du paracétamol

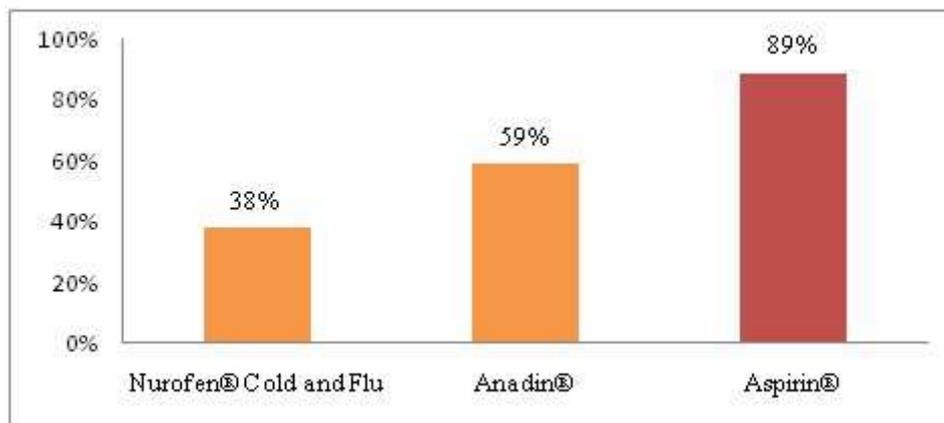


Figure 37 : Pourcentage des britanniques interrogés ayant déjà pris la spécialité citée et sachant qu'elle ne contenait pas de paracétamol

C) Questionnaires destinés aux équipes officinales

136 questionnaires ont été complétés.

Parmi les professionnels ayant répondu, 71 soit 52% étaient préparateurs et 57 soit 42% étaient pharmaciens. 6 apprentis préparateurs (4.5%) et 2 étudiants en pharmacie (1.5%) ont également complété les questionnaires.

Les professionnels étaient invités à donner la fréquence à laquelle ils donnaient différents conseils et posaient certaines questions à un patient inconnu lors d'une demande spontanée de paracétamol. Le conseil le plus donné était l'indication de la présence de paracétamol lors d'une délivrance d'une spécialité associant paracétamol à un autre principe actif : 89% le faisaient toujours et 0% le faisaient rarement et jamais. Viennent ensuite la dose maximale quotidienne (80% le rappelaient toujours) et l'intervalle entre les prises (75% le faisaient toujours) (Figure 38, Figure 39).

Les conseils suivants étaient beaucoup moins donnés que ceux cités précédemment : seuls 34% demandaient toujours la corpulence de leur patient de faible poids, 29% vérifiaient toujours que le patient ne recevait pas déjà un traitement à base de paracétamol et 23% questionnaient toujours sur la raison motivant la demande (Figure 38, Figure 39).

Les conseils les moins donnés par les professionnels étaient l'information sur les risques en cas de surdosage (7% ne le faisaient jamais et seuls 8% la donnaient toujours), le questionnement sur la présence de contre-indications (12% ne les recherchaient jamais, 7% toujours). Enfin 34% ne renseignaient jamais le dossier pharmaceutique du patient. Ces réponses étaient similaires quelle que soit la fonction au sein de l'officine du professionnel interrogé (Figure 38, Figure 39).

Toujours pour la délivrance de paracétamol à un patient inconnu, 11% des professionnels n'auraient donné qu'une boîte alors que 27% en auraient donné maximum 2 et 18% maximum 3. 44% des professionnels auraient quant à eux donné plus de 3 boîtes de paracétamol à leur patient (Figure 39).

Enfin, les professionnels étaient invités à donner leur idée sur la connaissance des patients vis-à-vis du paracétamol. Si 1% seulement la jugeaient excellente, 26% la considéraient comme bonne et 56% comme moyenne. Enfin 17% jugeaient les connaissances des patients vis-à-vis du paracétamol insuffisantes. Les pharmaciens avaient plus tendance à estimer les connaissances des patients comme bonnes puisqu'ils étaient 30% à donner cette réponse contre 23% des préparateurs. Enfin les préparateurs étaient 21% à juger les connaissances des patients insuffisantes contre 12% des pharmaciens (Figure 39).

Le détail des réponses au questionnaire est donné dans le tableau en ANNEXE 7 .

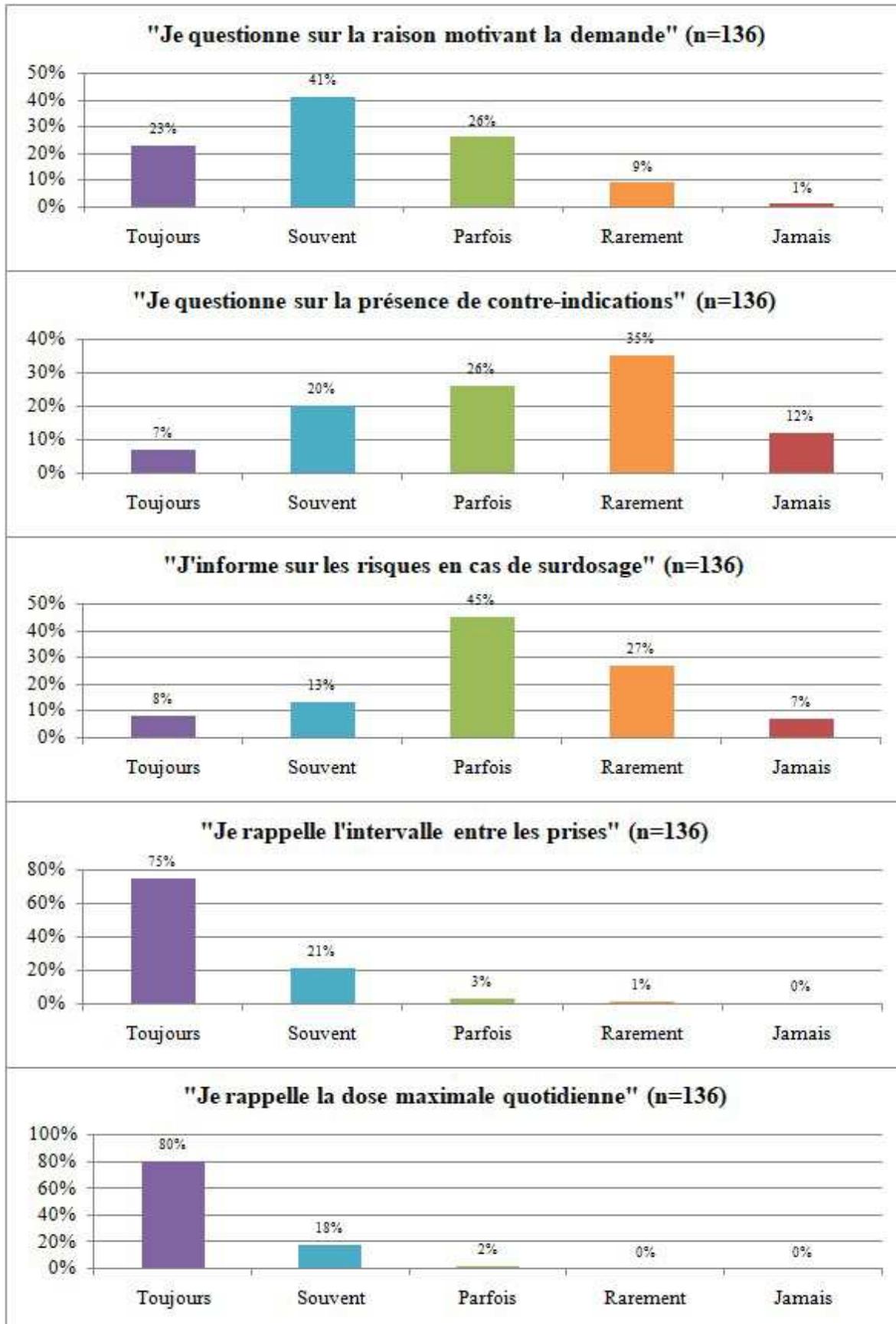


Figure 38 : Fréquences auxquelles les professionnels de l'officine interrogés ont déclaré donner le conseil cité

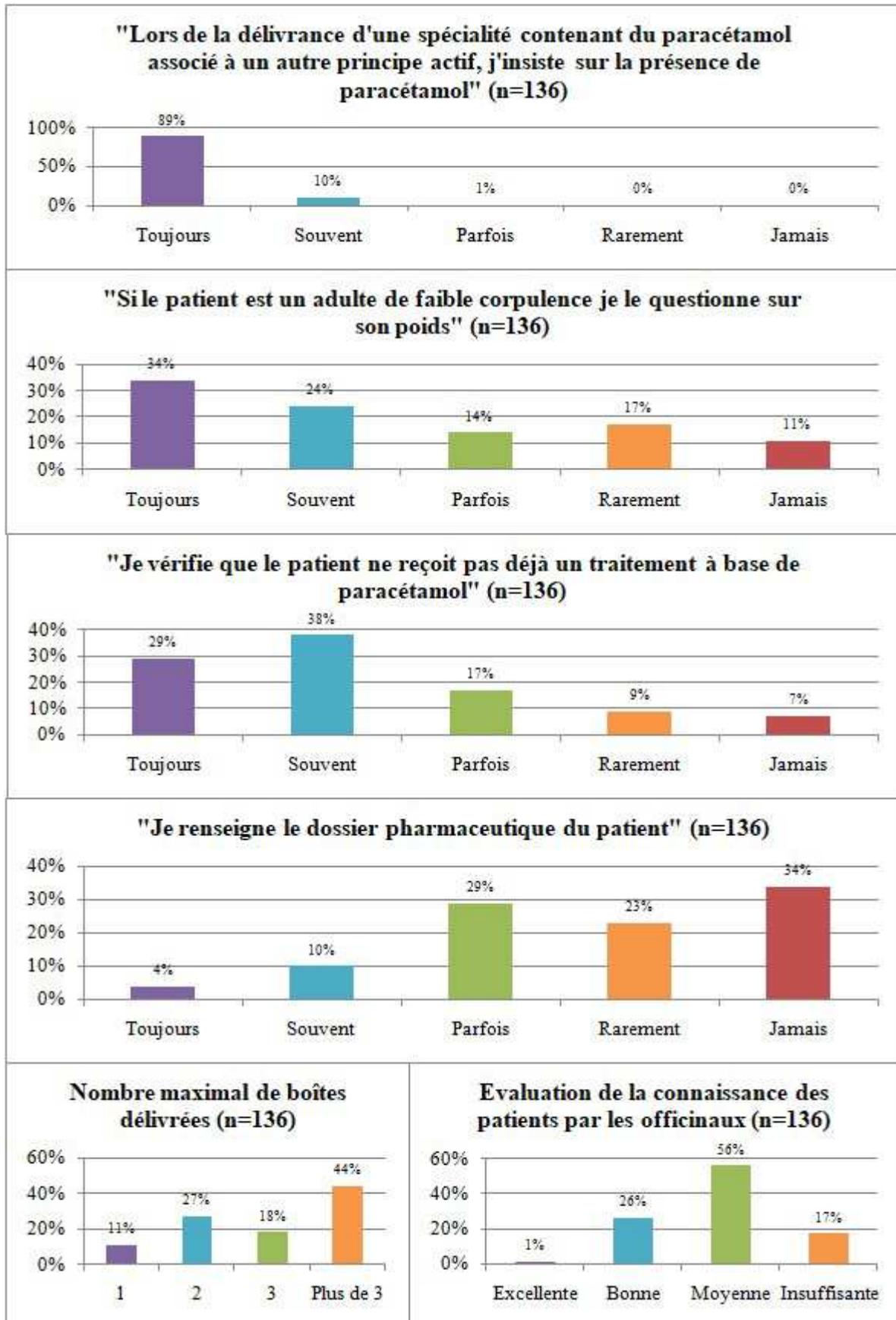


Figure 39 : Fréquences auxquelles les professionnels de l'officine interrogés ont déclaré donner le conseil cité (suite)

IV) Discussion

A) Connaissances des patients français et britanniques sur le paracétamol

Le paramètre qui semblait le mieux maîtrisé par les français interrogés était la dose maximale par prise, le moins bien maîtrisé étant la dose maximale par 24 heures. Du côté des patients britanniques, le paramètre le plus connu était le délai entre 2 prises et le moins maîtrisé la dose maximale par 24 heures. D'après une étude britannique, 53.8% des patients connaissaient la dose maximale recommandée de paracétamol (68), soit bien plus que les 35% de nos patients qui avaient donné la bonne réponse à cet item. Par contre, dans cette même étude, 5% des patients avaient reporté une dose supra-thérapeutique (68), cela se rapproche des 6% de notre étude.

Une étude française par questionnaire menée dans la région de Metz entre mai 2015 et juillet 2016 par Cipolat et al. avait montré un taux de bonnes réponses à propos de la dose maximale quotidienne de paracétamol de 28.4% soit bien moins que nos 44%. Une autre étude menée par Séverin et al. en Lorraine entre novembre 2014 et janvier 2015 sur 302 patients se rapprochait de notre score, puisque 34.4% avaient donné la réponse « 4 grammes » (69). Cette différence peut en partie s'expliquer par le fait que Cipolat et al. avaient dans leur étude proposé la réponse « 2 grammes », très choisie par les répondants, que nous n'avons pas incluse dans notre questionnaire. De plus les études de Cipolat et al. et Séverin et al. ne donnaient pas de proposition précise de dose au dessus de 4 grammes, puisque seules les propositions « plus de 4 grammes » et « pas de dose maximale » étaient proposées, ce qui a pu influencer les personnes ayant répondu (4). Par ailleurs nos résultats sur la partie « dose maximale par prise » se rapprochent de ceux de Cipolat et al. : en effet, 82% des personnes que nous avons interrogées ont donné la bonne réponse, contre 76.6% des personnes interrogées par Cipolat et al. (4). Cela concorde également avec les résultats de l'étude de Séverin et al., en effet, 78.5% connaissaient la dose maximale par prise (69).

Les patients français avaient donné plus de bonnes réponses que les patients britanniques (le plus grand écart étant pour la dose maximale de paracétamol par prise, quand 82% des français interrogés avaient répondu 1 gramme, 48% des britanniques avaient donné la même réponse). La mise en danger, définie comme une posologie supérieure à la posologie thérapeutique ou un délai rapproché entre 2 prises, était légèrement inférieure chez les personnes britanniques (le plus gros écart concernait la dose maximale de paracétamol par 24 heures, 14% des français interrogés

avaient donné une dose supérieure à 4 grammes par jour, contre 6% des personnes britanniques). Les britanniques semblaient par contre moins informés sur la posologie du paracétamol puisque les réponses « ne sait pas » étaient beaucoup plus fréquentes que chez les personnes françaises, et ce même si on ne compare les résultats britanniques qu'aux résultats des français dont l'âge est comparable (c'est-à-dire à partir de 35 ans).

Les connaissances des personnes interrogées semblaient dépendre de l'âge, en effet, qu'il s'agisse des personnes françaises ou britanniques les âges extrêmes avaient de moins bonnes connaissances, surtout les personnes les plus âgées. Cela avait déjà été pointé du doigt par Cipolat et al. dans une étude française puisqu'ils avaient montré que la méconnaissance du paracétamol était plus marquée chez les plus de 55 ans (4).

Si on ne voyait pas de différences selon le sexe chez les français interrogés, les femmes britanniques semblaient avoir plus de connaissances que leurs homologues masculins. Cette différence peut peut-être s'expliquer par le fait que les femmes avaient tendance à préférer les pharmacies pour l'achat du paracétamol (56%) alors que les hommes en achetaient autant en supermarché qu'en officine (50%).

Nous avons justement déterminé que la mise en danger potentielle était supérieure chez les personnes préférant l'achat en supermarché. Cela ne s'explique pas forcément par une moins bonne connaissance puisque les bonnes réponses étaient les mêmes quelque soit l'endroit où la personne se procurait le paracétamol, mais par un effet de banalisation du produit mettant en confiance la personne sur la non dangerosité de celui-ci.

Les personnes souffrant de douleurs chroniques avaient une meilleure connaissance du paracétamol que celles n'en souffrant pas que ce soit chez les français ou chez les britanniques. Par contre, les personnes françaises souffrant de douleurs chroniques avaient une mise en danger parfois supérieure à celles n'en souffrant pas, cet aspect ne se retrouvait pas chez les britanniques.

Les bonnes réponses augmentaient et la mise en danger diminuait avec la fréquence de prise de paracétamol, mais de façon inquiétante les personnes prenant du paracétamol tous les jours semblaient faire exception à cette règle qu'il s'agisse des français ou des britanniques.

Les bonnes réponses augmentaient et les personnes ayant répondu « ne sait pas » diminuaient si le nombre de boîtes gardées par les personnes augmentait, cependant nous pouvons parfois noter une mise en danger supérieure chez les personnes gardant plusieurs boîtes.

Nous avons précédemment fait mention du fait que la plupart des surdoses involontaires de paracétamol résultaient d'une intention de calmer une douleur chez des personnes qui

méconnaissaient la posologie du paracétamol. C'est ce que semblent confirmer ces 3 derniers points, puisqu'en effet les personnes que nous pouvons considérer comme en danger dans nos questionnaires sont les personnes pour qui le paracétamol est familier, que ce soit parce que ces personnes en prennent tous les jours, souffrent de douleurs chroniques ou gardent plusieurs boîtes de paracétamol. Nous pouvons aussi supposer un effet de « banalisation » du paracétamol chez ces personnes.

Le principal risque lié au surdosage de paracétamol était très méconnu par les français comme par les britanniques, puisque respectivement 32% et 28% avaient répondu qu'un surdosage présentait un risque pour le foie. Cette méconnaissance des risques encourus en cas de surdosage avait été pointée du doigt par l'étude de Cipolat et al. (4). Dans cette dernière étude par questionnaires menée dans la région de Metz, seuls 13.8% avaient connaissance du risque hépatique. Nous ne notons pas de différence entre les français et les britanniques sur le fait de penser que la surdose de paracétamol pouvait avoir des conséquences graves et irréversibles, cette notion était bien connue des personnes que nous avons interrogées ; et même mieux assimilée que les chez les personnes interrogées par Cipolat et al. puisque 62.5% des personnes de cette étude avaient connaissance des conséquences graves et irréversibles d'une surdose (4). Les personnes ayant répondu au questionnaire, françaises comme britanniques, ne pensaient pas avoir une bonne connaissance du paracétamol puisque seulement 38% et 37% d'entre eux pensaient bien connaître ce médicament.

Que ce soit chez les français ou britanniques, les compositions des spécialités contenant un principe actif en association semblaient très méconnues des personnes interrogées, les exposant ainsi à un risque de surdose involontaire. Ce point avait aussi été mis en évidence par Cipolat et al., puisque seuls 24.4% et 21.4% des personnes ayant répondu à cette étude avaient identifié la présence de paracétamol dans l'Actifed® rhume et le Fervex®. Pour Séverin et al., c'étaient respectivement 28.8% et 29.1% des personnes qui identifiaient le paracétamol dans la composition de ces mêmes médicaments (69). Ces résultats se rapprochaient de nos 22 et 26% pour ces 2 spécialités.

B) Habitudes des patients français et britanniques sur le paracétamol

Les français étaient plus à même d'avoir au moins une boîte de paracétamol chez eux. En effet, 8% d'entre eux n'avaient aucune boîte de paracétamol chez eux contre 15% des britanniques. Les britanniques interrogés prenaient du paracétamol tous les jours pour 15% d'entre eux contre seulement 6% des français ayant répondu au questionnaire. Or, nous avons déterminé

précédemment que les personnes prenant du paracétamol tous les jours étaient plus à risque de surdosage : ce point peut donc expliquer l'écart de surdoses de paracétamol entre les 2 pays. La raison justifiant une plus grande utilisation quotidienne du paracétamol interroge, on peut émettre l'hypothèse d'une plus grande banalisation du paracétamol.

Enfin, les spécialités contenant du paracétamol en association étaient globalement peu utilisées dans nos 2 populations.

19% des français interrogés souhaitaient acheter du paracétamol en grandes surfaces. C'est moins que les 28.3% de personnes ayant répondu au questionnaire de Cipolat et al. (4). Au Royaume-Uni où cette pratique est déjà autorisée, elle semble bien répandue puisque 46% des britanniques interrogés ont déclaré préférer acheter le paracétamol en grandes surfaces. Par contre, les raisons avancées pour justifier l'attractivité de cet achat n'étaient pas les mêmes : là où les français plaçaient l'aspect pratique en première position et le prix en seconde place, cet ordre était inversé chez les britanniques. Comme vu précédemment, le paracétamol en grandes surface est très bon marché en Grande-Bretagne ce qui a pu motiver cette réponse.

C) Conseils reçus par les patients et attitude des professionnels officinaux en France

48% des français interrogés avaient reçu un conseil de la part de leur pharmacien ou de leur préparateur en pharmacie lors de la dernière délivrance. C'est moins que les 54% de britanniques qui avaient reçu un conseil lors de leur dernier achat en pharmacie. C'est cependant mieux que les 85% de britanniques pour qui le dernier achat de paracétamol s'était effectué en grande surface et qui n'avaient bénéficié d'aucun conseil. L'écart de connaissances entre les patients français et britanniques peut donc venir du manque de conseil donné en grandes surfaces. En effet, sur plusieurs points de connaissance, nous avons déterminé que les personnes préférant se procurer le paracétamol en supermarché avaient plus de risques de mise en danger, ce qui peut expliquer la différence dans le nombre de surdoses entre la France et le Royaume-Uni.

Les professionnels officinaux signalaient la plupart du temps la présence de paracétamol dans les spécialités qui en contenaient en association. Cela est positif au vu du nombre de personnes ignorant la présence de paracétamol dans ces spécialités. C'est peut être ce qui peut expliquer la faible responsabilité du paracétamol en association dans les intoxications.

Si les conseils sur la posologie (délai entre les prises, dose maximale par 24 heures) sont souvent donnés par les officinaux, cela devrait devenir systématique au vu des connaissances de la population.

Alors que seuls 23% des officinaux questionnaient toujours sur la raison motivant la demande de paracétamol, nous avons vu dans notre paragraphe concernant les intoxications au CHU de Rennes que de nombreuses personnes victimes d'intoxication avaient détourné le paracétamol de sa fonction et l'avaient utilisé comme anxiolytique/sédatif. Ce conseil mériterait d'être plus donné, ainsi que le risque hépatotoxique du paracétamol très méconnu des patients.

44% des professionnels officinaux auraient donné plus de 3 boîtes de paracétamol lors d'une délivrance à un patient inconnu sur demande spontanée. Cette attitude semble dangereuse au vu des modes d'intoxication : comme vu dans le paragraphe sur les intoxications au CHU de Rennes, les intoxications surtout volontaires étaient le plus souvent impulsives et réalisées avec la plus grande quantité de paracétamol que le patient pouvait trouver à son domicile.

D) Attitude des pharmaciens et vendeurs au Royaume-Uni

Le règlement de 1998 sensé limiter la quantité de paracétamol délivrée à une seule personne ne semblait pas être suivi de tous 6 ans après sa mise en œuvre au Royaume-Uni, puisque selon une étude de 2004 menée dans le sud de Londres 50% des pharmacies et plus de 80% des supermarchés acceptaient de délivrer plusieurs boîtes au public (35).

Après la loi de 2009, des vendeurs continuaient de vendre 48 comprimés et d'encourager l'achat de 3 boîtes en une fois au moyen d'offres commerciales. Une enquête a été menée en 2016 au moyen de consommateurs mystère, achetant du paracétamol en dehors des pharmacies. Lors de l'achat de paracétamol seul, 55% des vendeurs (non pharmaciens) vendaient plus que la quantité de paracétamol recommandée (32 comprimés) et 23% vendaient plus de 96 comprimés de paracétamol. 5% étaient même d'accord pour vendre plus de 100 comprimés en une transaction. La quantité maximale de paracétamol qui a pu être obtenue lors d'une même vente à un seul client mystère était de 144 comprimés (à 2 reprises dans la même enseigne). Parmi ces enseignes, les magasins « discount » étaient plus enclins à vendre des doses excessives de paracétamol par rapport aux enseignes dites « traditionnelles ». Entre autres, un patient mystère a pu acheter 112 comprimés de paracétamol sur une caisse automatique. Si l'appareil a émis un message d'alerte, le superviseur du magasin a effacé le message sans difficulté et sans poser de question au client, lui permettant ainsi d'acheter 112*500 mg de paracétamol. Dans d'autres enseignes, les caisses automatiques permettaient l'achat de 112 comprimés de paracétamol sans afficher de message d'alerte (36).

Lors d'achats simultanés de paracétamol seul et associé (contenant entre 3.2 et 10 g de paracétamol), toujours en dehors des pharmacies, 98% vendaient une boîte de chaque, et ce sans

aucune information sur la présence de paracétamol dans les 2 composés, et 57% vendaient 2 boîtes de paracétamol et une de spécialité contre la grippe contenant du paracétamol. 3 caissiers ont conseillé au client mystère de retourner dans le magasin prendre une boîte de paracétamol pour profiter d'une promotion en cours, délivrant ainsi 3 boîtes de paracétamol et une boîte de traitement antigrippal. Dans cette situation, aucune différence entre les enseignes « discount » et « traditionnelles » n'a été mise en évidence. Lors des ventes refusées, plus de la moitié des vendeurs ont indiqué ne pas en connaître la raison (Figure 40) (36).

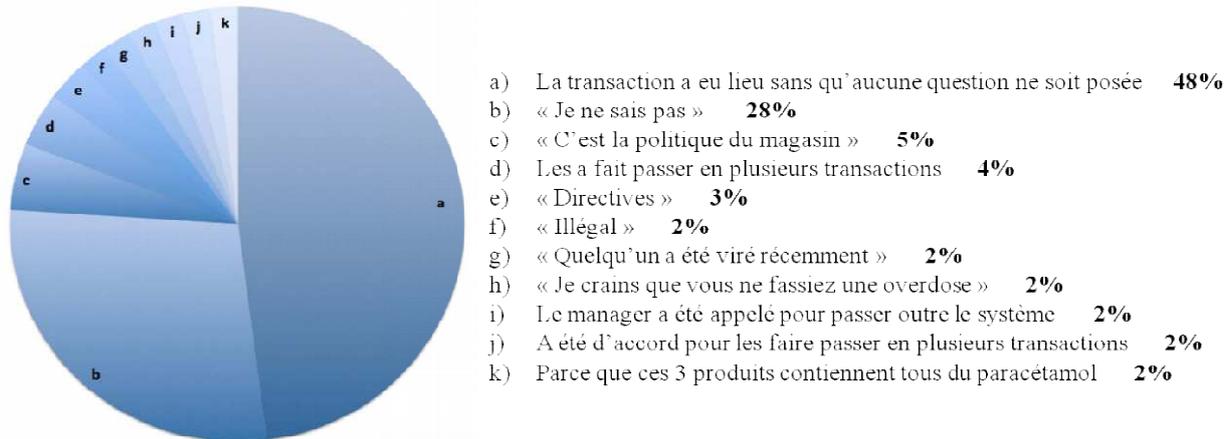


Figure 40 : Réaction du vendeur vis-à-vis de la tentative d'achat simultanée de 2 boîtes de paracétamol et d'un traitement anti-grippal contenant du paracétamol. Lors des réactions a, d, i, et j ; la vente était acceptée par le vendeur. Les points b, c, e, f, g, h et k sont les raisons avancées pour expliquer le refus de vente (36)

Dans 41 magasins sur 62, il y avait des messages d'information sur l'impossibilité de vendre plus de 32 comprimés de paracétamol. Si des espaces pharmacies étaient présents dans certaines enseignes, en aucun cas un pharmacien n'a été appelé pour conseiller le patient-mystère. De nombreuses enseignes encourageaient l'achat de plus de 2 boîtes de paracétamol par le biais de promotions (Figure 41), et certaines plaçaient le paracétamol dans le même rayon que d'autres produits non pharmaceutiques (déodorants, shampooings...), parfois avec la mention « produits du quotidien ». Or cela aurait un impact négatif sur le patient, qui assimilerait alors un médicament à un produit d'usage courant, et en oublierait son caractère dangereux, ce qui selon les auteurs de l'étude se voit au travers de divers accidents ces dernières années (traitement de la douleur par une dose de paracétamol ne tenant pas compte de la posologie...). Renforçant ces inquiétudes sur la banalisation d'un médicament potentiellement dangereux, le #paracetamolchallenge est apparu en 2015 chez les adolescents britanniques, ce « jeu » consistant à ingérer le plus de paracétamol possible en se filmant, puis à partager les images sur les réseaux sociaux et défier ses amis. (36)

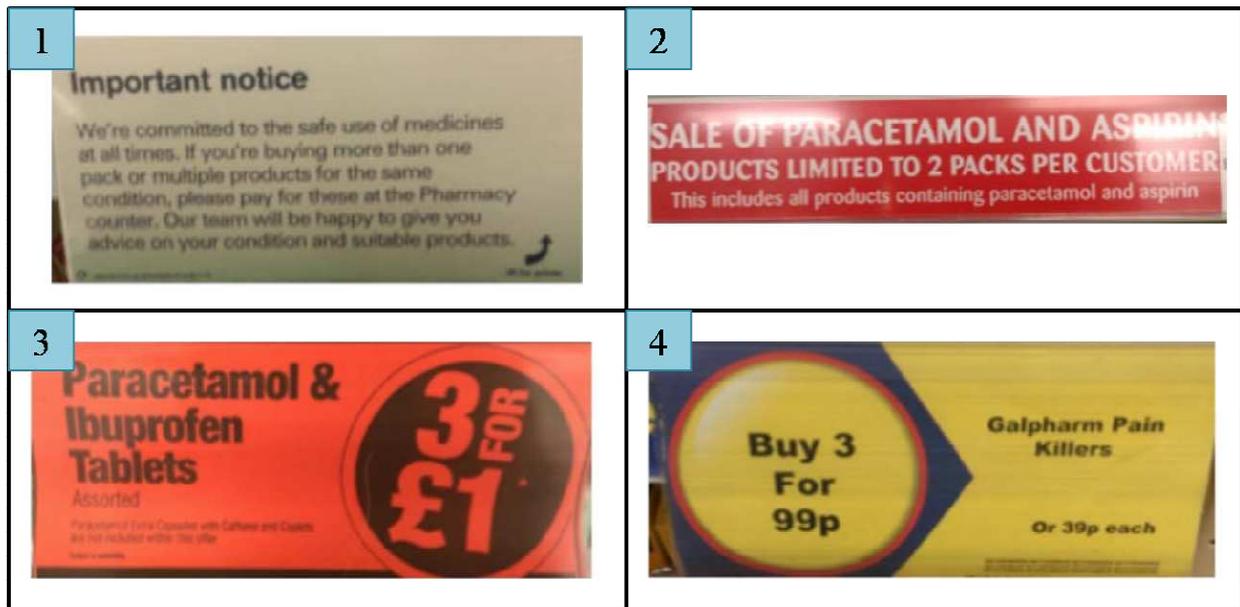


Figure 41 : Affiches photographiées dans des grandes surfaces britanniques⁴. Si dans 66% des enseignes la limitation de vente de paracétamol était rappelée (1 ; 2), d'autres incitaient à la consommation d'une quantité supérieure à celle conseillée par la MHRA (3 ; 4) (36)

Du côté des pharmaciens, une enquête a été menée par le magazine d'une association de consommateurs nommée Which. Des consommateurs mystère ont essayé de se procurer 4 boîtes de paracétamol en même temps dans 42 pharmacies différentes (pharmacies indépendantes, supermarchés et grandes enseignes de pharmacie). Dans 11 cas sur 42 (26%) le client mystère a pu acheter ses 4 boîtes sans qu'aucune question ne lui soit posée.

V) Conclusion

Nous savions donc que les intoxications accidentelles semblaient plus répandues au Royaume-Uni qu'en France. En effet, les connaissances des patients britanniques semblaient lors de notre étude par questionnaires moins développées que celles de nos patients français. Si on ne note pas de forte différence sur les conseils reçus lors de la délivrance de paracétamol en pharmacie en France ou au Royaume-Uni, le déficit de conseils donnés en grandes surfaces est important. Cela peut expliquer l'écart dans les intoxications accidentelles, d'autant plus que la mise en danger

⁴ Affiche 1 : « Nous nous engageons pour la sécurité d'utilisation des médicaments. Si vous achetez plus d'une boîte, ou plusieurs produits pour la même indication, veuillez les payer dans l'espace « pharmacie » du magasin. Notre équipe sera ravie de vous donner des conseils à propos de votre affection et des médicaments à utiliser. »

Affiche 2 : « Les ventes de produits contenant du paracétamol et de l'aspirine sont limitées à 2 boîtes par personne. Cela inclut tout les produits contenant du paracétamol et de l'aspirine. »

Affiche 3 : « Comprimés de paracétamol et d'ibuprofène : 3 pour £1 »

Affiche 4 : « Antalgiques Galpharm : achetez en 3 pour £0,99 soit £0.30 chacun »

des patients se procurant le paracétamol dans les supermarchés est supérieure à celle des patients l'achetant en pharmacie.

L'effet de banalisation du paracétamol semble également plus important au Royaume-Uni. Nous pouvons supposer que la mise en vente en grandes surfaces participe à cette banalisation d'autant plus que le paracétamol est fréquemment placé dans les rayons « produits du quotidien », à côté de produits d'hygiène et d'entretien.

Si les français interrogés semblaient mieux connaître le paracétamol que les britanniques, les connaissances de la population sont cependant loin d'être suffisantes pour se passer du conseil pharmaceutique. Les personnes prenant du paracétamol tous les jours semblent particulièrement en danger, peut être également par un effet de banalisation : le conseil doit donc être renforcé pour cette population, ainsi que pour les plus de 65 ans.

Le conseil pharmaceutique devrait être systématique sur la posologie du paracétamol (dose maximale quotidienne, dose maximale par prise, délai entre les prises). De plus les personnes interrogées ne se sentaient pas suffisamment conseillées par le professionnel officinal qui leur avait fourni le paracétamol : le conseil était dans la majorité des cas absent, et quand il était présent sa qualité ne satisfaisait souvent pas pleinement le patient.

Lors d'une délivrance d'une spécialité contenant du paracétamol associé à un autre principe actif, la présence de paracétamol devrait toujours être signalée. En effet, ces spécialités, bien que peu utilisées sont très méconnues des patients.

Enfin le rappel qu'un risque hépatique existe en cas de surdose de paracétamol devrait être fait, puisque les personnes interrogées n'en avaient le plus souvent pas connaissance.

Les officinaux étaient très nombreux à ne pas limiter le nombre de boîtes de paracétamol remises à un patient lors d'une délivrance. Or nous avons vu au cours de notre enquête sur les intoxications par le paracétamol au CHU de Rennes que les intoxications volontaires étaient souvent réalisées impulsivement et avec toute la quantité de paracétamol disponible au domicile. Le pharmacien a donc un rôle clé par la délivrance d'une quantité limitée de paracétamol, bien que les patients français soient protégés par le fait que la quantité de paracétamol par boîte est inférieure en France par rapport au Royaume-Uni.

Cette enquête a pu être limitée par le fait que les britanniques interrogés vivaient parfois une partie du temps en France. De plus il s'agissait de personnes plus âgées, les résultats doivent donc être comparés avec précaution aux résultats français.

D'autres études, comme celles de Cipolat et al. (4) et Séverin et al. (69) avaient mis en place un système de scoring pour noter les connaissances des personnes interrogées : étaient déterminés un score de connaissance, un score de bon usage et un score de risque de surdosage involontaire. Pour cela les questions étaient réparties dans les différentes catégories relatives et chaque réponse correspondait à un nombre de points (exemple : à la question « Quelle dose maximale de paracétamol vous autorisez vous par jour ? », si le patient répondait 2, 3 ou 4 grammes par jour il avait un point, et si il répondait plus de 4 grammes ou pas de dose maximale il n'avait aucun point). Le patient était considéré comme bon connaisseur si son score de connaissance était supérieur à 6/9, bon usager si son score en ce domaine était supérieur à 3/5 et à risque de surdosage involontaire si son score de risque était inférieur ou égal à 3/4. Après avoir essayé de reproduire ce système, j'ai décidé de ne pas le mettre en place car j'ai estimé qu'il était sur quelques points peu représentatif du niveau de connaissance réel des patients.

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse était de répondre à la question suivante : pourquoi y a-t-il un nombre plus important d'intoxications par le paracétamol au Royaume-Uni qu'en France, et quel est l'impact du mode de délivrance sur ce paramètre ?

Tout d'abord nous pouvons penser à une différence dans la prescription de surdoses : cette hypothèse est à explorer mais pour le moment rien ne permet d'expliquer un écart sur ce point entre les 2 pays.

En général, le volume de vente d'un médicament est lié au nombre d'intoxications volontaires qu'il génère. Néanmoins le volume de vente du paracétamol est inférieur au Royaume-Uni par rapport à la France, cette hypothèse est donc écartée.

Le paracétamol en association pouvait être mis en cause dans cette différence en terme de nombre d'intoxication, cependant nous avons pu voir qu'il était peu impliqué dans les surdoses de façon générale, malgré qu'il soit plus utilisé lors des intoxications involontaires chez les britanniques que chez les français. De plus, les spécialités contenant du paracétamol en association semblaient assez peu utilisées dans la population. On conclut donc à un impact mineur de ces spécialités dans les intoxications médicamenteuses et dans l'écart entre la France et le Royaume-Uni. La présence de paracétamol dans les spécialités en contenant en association reste toutefois très méconnue par les patients, le conseil du pharmacien devrait dès lors être systématique.

Le nombre de comprimés maximal par boîte diffère selon les pays : alors qu'en France une boîte contient au maximum 8 grammes de paracétamol, au Royaume-Uni une boîte peut contenir jusqu'à 16 grammes si elle est vendue en grande surface et 32 grammes si elle est délivrée en officine. On rappelle que cette quantité maximale avait été réduite en 1998 au Royaume-Uni, avec pour conséquence une diminution du nombre de morts dues au paracétamol. Ce paramètre n'a pas forcément un impact sur le nombre de surdoses en lui-même, mais sur leur gravité et le nombre d'hospitalisation et de décès en découlant. Nous avons en effet pu constater que les intoxications par le paracétamol, surtout lorsqu'elles étaient volontaires, étaient associées à une forte impulsivité des personnes qui en étaient victimes. Les patients avaient tendance à prendre toute la quantité de paracétamol disponible au domicile. Les doses prises par les patients victimes d'intoxication dans notre étude au CHU de Rennes étaient inférieures à celles prise par

les patients des études anglaises. On conclut donc à un impact majeur du nombre de comprimés par boîte, et du nombre de comprimés délivrés en une seule vente sur les intoxications par le paracétamol. Or ce facteur est directement dépendant des pharmaciens : ils doivent être les garants de la sécurité des patients en limitant la dose de paracétamol remise lors d'une même délivrance. Or, nous avons vu par le moyen de nos questionnaires destinés aux professionnels de l'officine que ceux-ci limitaient peu le nombre de boîtes remises puisque 44% d'entre eux étaient enclins à délivrer plus de 3 boîtes à un même patient.

En ce qui concerne le monopole de délivrance, des études ont montré qu'il avait un impact notamment sur les prescriptions supra-thérapeutiques. Il faut tout de même augmenter la vigilance vis-à-vis des moins de 50 kg puisque seuls 58% des officinaux ayant répondu à notre questionnaire interrogeaient souvent ou toujours les adultes de faible poids sur leur corpulence lors de la délivrance de paracétamol. Le rôle de l'officine toujours être d'accompagner systématiquement le patient lors de délivrance « conseil », en effet, les intoxications accidentelles résultent souvent d'une mauvaise gestion du traitement de la douleur. Néanmoins, on notait une légère meilleure connaissance pour les personnes britanniques préférant les pharmacies aux grandes surfaces. Il y avait également moins d'intoxications accidentelles dans notre étude au CHU de Rennes que dans les études britanniques. Surtout, on pouvait voir au Royaume-Uni un effet de banalisation du paracétamol du fait de la vente dans les grandes surfaces, où il était même parfois placé dans les rayons des produits d'hygiène et avec la mention « produits du quotidien ». Nous retrouvons déjà les effets de cette banalisation chez les personnes ayant répondu à notre questionnaire et prenant du paracétamol tous les jours, souffrant de douleurs chroniques ou gardant plusieurs boîtes à leur domicile : il en résulte souvent une mise en danger supérieure avec prise de doses supra-thérapeutiques. La mise en danger augmentait de la même façon chez les personnes britanniques préférant acheter le paracétamol en grandes surfaces par rapport à ceux privilégiant l'achat en pharmacie. Dans d'autres pays, l'ouverture du monopole concernant le paracétamol a eu des conséquences néfastes en termes de santé publique : en Suède, l'autorisation en 2009 de la vente du paracétamol en grandes surfaces a engendré un doublement des appels au centre antipoison et un doublement des hospitalisations pour intoxications (avec essentiellement une progression des intoxications volontaires), ce qui a contraint le pays 6 ans plus tard à replacer le paracétamol sous monopole pharmaceutique (4). Le nombre de comprimés par boîte avait dans le même temps en 2009 été abaissé pour atteindre la quantité de 10 grammes. Aucun autre facteur que le passage hors du monopole pharmaceutique n'explique donc cette hausse des intoxications. Certains auteurs pointent le fait que les grandes

surfaces aient des plages horaires plus étendues que celles des officines, offrant ainsi une plus grande disponibilité du paracétamol. Quoiqu'il en soit le monopole pharmaceutique a un rôle clé dans le fait que la France connaisse moins d'intoxications par le paracétamol que le Royaume-Uni.

Notre travail au CHU de Rennes a également mis en lumière un délai entre l'intoxication et la prise en charge supérieure au Royaume-Uni. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le temps d'attente pour une prise en charge semble plus élevé au Royaume-Uni. La conséquence pourrait être une augmentation de la gravité des intoxications

19% des français que nous avons interrogés souhaitaient pouvoir acheter du paracétamol en grandes surfaces. Or les connaissances de la population semblent insuffisantes pour qu'une vente en grandes surfaces puisse se faire en toute sécurité. Environ 14% des personnes françaises donnaient en effet une dose maximale quotidienne supra-thérapeutique, 7% une dose par prise supérieur à 1 gramme et 13% un délai trop court entre les prises. Le risque est notamment majeur chez les personnes âgées et celles prenant du paracétamol tous les jours. On pourrait alors craindre une hausse des intoxications comme celle qui a eu lieu en Suède.

Nous pouvons proposer quelques améliorations dans la délivrance du paracétamol, à commencer par le fait d'étendre le conseil à chaque délivrance : en effet, seuls 48% des français interrogés estimaient avoir reçu un conseil. De plus, il semble nécessaire de donner au patient une information écrite (sur la boîte ou brochure informative) afin d'assurer une utilisation correcte du paracétamol même à distance de la délivrance.

Le risque hépatique était connu par seulement 32% des français et 28% des britanniques. Sur proposition de l'ANSM en 2018 ont été mises en place une amélioration de la notice et une amplification de la communication sur le risque hépatique. Cela avait été fait par la FDA aux Etats-Unis en 2009 et avait eu un impact modéré mais positif (69). La mise à disposition de brochures et d'affichages dans les pharmacies et les salles d'attente semble quant à elle inefficace (4). Une étude sur 80 tentatives de suicide au Royaume-Uni a démontré que si un message avait indiqué un danger mortel sur la boîte, 66% l'auraient pris quand même (12% incertains). Cependant si un message avait signalé que les effets néfastes ne survenaient qu'au bout d'un certain temps, au cours duquel le patient était conscient, seuls 35% l'auraient pris quand même (10% incertains) (57).

Le pharmacien doit être particulièrement vigilant quant au nombre de boîtes délivrées. Pour cela, il pourrait être judicieux de mieux informer les pharmaciens sur les intoxications par le paracétamol en France dans le but de leur faire prendre conscience que les victimes ont tendance à prendre la quantité maximale du paracétamol disponible au domicile et qu'ils peuvent donc avoir un rôle en limitant celle-ci. La raison motivant la demande devrait également être demandée lors de la délivrance puisqu'on constate parfois une utilisation anxiolytique ou sédative dans les intoxications accidentelles.

ANNEXE 1 : Liste des spécialités contenant du paracétamol en association disponibles en France : d'après (17). PMO = Prescription Médicale Obligatoire et PMF = Prescription Médicale Facultative.

Association avec...	Exemples de spécialités	Statut du médicament	Indications
Acide acétylsalicylique et la codéine	Novacetol®	PMO	Fièvre et douleurs d'intensité légère à modérée
Acide acétylsalicylique et la caféine	Actron®	PMF	
Acide ascorbique	Efferalgan® vitamine C, Doliprane® vitamine C	PMF	
Caféine	Claradol® caféine, Algodol® caféine	PMF, accessible en libre-accès pour certaines spécialités	
Caféine et la codéine	Prontalgine®, Migralgine®	PMO	Etats grippaux et rhinopharyngites
Grindelia et gelsémium	Coquelusedal® paracétamol	PMF	
Chlorphénamine	Humexlib®	PMF, accessible en libre-accès pour certaines spécialités	
Chlorphénamine et acide ascorbique	Clarix® état grippal, Flustimex® état grippal	PMF, accessible en libre-accès pour certaines spécialités	
Doxylamine	DolirhumePro®	PMF	Fièvre et rhinopharyngites
Diphénhydramine	Actifed® rhume jour et nuit	PMF	
Phéniramine et acide ascorbique	Fervex® état grippal, Doli® état grippal	PMF, accessible en libre-accès pour certaines spécialités	
Prométhazine	Algotropyl®	PMF	
Pseudoéphédrine	Dolirhume®, Rhumagrip®	PMF	
Tripolidine et pseudoéphédrine	Actifed® rhume	PMF	Douleurs d'intensité modérée à intense
Codéine	Dafalgan® codéiné, Klipal® codéiné	PMO	
Poudre d'opium	Izalgi®	PMO	
Opium et caféine	Lamaline®	PMO	
Tramadol	Ixprim®, Zaldiar®	PMO	

ANNEXE 2 : Liste des spécialités contenant du paracétamol en association disponibles au Royaume-Uni : d'après (37). GSL = General Sales List = médicaments pouvant être vendus en dehors des pharmacies, Pharmacie = médicaments ne pouvant être délivrés qu'en pharmacie mais ne nécessitant pas de prescription, PMO = Prescription Médicale Obligatoire

Association avec...	Exemples de spécialités	Liste	Indications
Acide acétylsalicylique et la caféine	Anadin Extra®, Boots® aspirin extra	GSL ou pharmacie selon la contenance et la galénique	Douleurs faibles à modérées
Acide ascorbique	Boots® Cold and Flu Relief hot blackcurrant, Value® Health Cold Relief	GSL	
Phényléphrine et guaifenesine	Beechams® All-in-One, Boots® Cold and Flu Relief All-in-One	GSL ou pharmacie selon la contenance et la galénique	Traitement symptomatique du rhume, des états grippaux et de la fièvre
Phényléphrine	Beechams® Breathe Clear, Beechams® Cold and Flu hot lemon	GSL	
Phényléphrine et caféine	Beechams® Cold and Flu Capsules, Beechams® Flu Plus	GSL ou pharmacie selon la contenance et la galénique	
Phényléphrine et acide ascorbique	Beechams® Flu Plus Hot Lemon	GSL	
Déphénylhydramine et pseudoéphédrine	Benylin® Day and Night	Pharmacie	
Phényléphrine et acide ascorbique	Beechams® Flu Plus Hot Lemon	GSL	
Dextrometorphane, prométhazine	Fedril® Night Cold and Flu	Pharmacie	
Dextrometorphane, pholcodine, prométhazine, pseudoéphédrine	Day and Night Nurse® Capsule	Pharmacie	
Pseudoéphédrine	Boots® Decongestants with pain relief tablets, Contac® Non Drowsy Dual Relief	Pharmacie	
Caféine	Beechams® Cold Relief, Hedex® Extra	GSL ou pharmacie selon le dosage	
Ibuprofène	Combogesic®, Nuromol®	Pharmacie	Fièvre et douleurs d'intensité légère, rhume et état grippal
Pseudoéphédrine et	Boots® Day Cold and	Pharmacie	Rhume, état grippal,

pholcodine	Flu relief		toux sèche
Pseudoéphédrine, pholcodine et diphenhydramine	Boots® Night Cold and Flu Relief	Pharmacie	
Codéine	Co-codamol®, Dypracet®	PMO ou pharmacie selon le dosage	Douleurs importantes et forte fièvre
Codéine et buclizine	Migraleve®	PMO ou pharmacie selon le dosage	Douleurs aiguës à modérées
Codéine et caféine	Boots® paracetamol and codeine extra, Veganin®	Pharmacie	
Acide citrique, bicarbonate de potassium, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium	Boots® Recovery Effervescent Powder	GSL	Douleurs, maux d'estomac et remontées acides
Bicarbonate de sodium	Paracetamol Seltzer®	GSL	
Cétylpyridinium, phényléphrine, guaifénésine	Boots® Pharmacy Flu Strenght Liquid, Covonia® Cold and flu	Pharmacie	Fièvre, douleurs, rhume, toux et maux de gorge
Tramadol	Tramacet®	PMO	Douleurs modérées à sévères
Métoclopramide	Paramax®	PMO	Migraine

ANNEXE 3 : Comparaison des différents biomarqueurs de la toxicité hépatique du paracétamol

Biomarqueur	Nature et provenance	Heure d'ingestion	Se	VPP	VPN	ASC-ROC
ALAT (alanine-aminotransférase)	Lyse hépatocytaire	Ingestion < 8 heures	9 [2–21] ^a	36	85	0,52 [0,31–0,74]
		Ingestion > 8 heures	76 [61–88]	80	90	0,96 [0,93–1,0]
HMGB1 (<i>high mobility group box-1</i>)	Nécrose de toute cellule	Ingestion < 8 heures	63 [48–77]	91	87	0,83 [0,69–1,0]
		Ingestion > 8 heures	91 [97–99]	100	90	0,99 [0,96–1,0]
K18 apoptose (kératine 18)	Apoptose de toute cellule épithéliale	Ingestion < 8 heures	63 [48–76]	73	96	0,73 [0,51–0,96]
		Ingestion > 8 heures	65 [48–78]	80	90	0,91 [0,84–0,99]
K18 nécrose (kératine 18)	Nécrose de toute cellule épithéliale	Ingestion < 8 heures	45 [20–76]	64	87	0,80 [0,68–0,97]
		Ingestion > 8 heures	92 [81–98]	95	90	0,95 [0,90–1,0]
miR-122 (micro-ARN 122)	3'-UGUUUGU	Ingestion < 8 heures	45 [29–60]	73	87	0,80 [0,61–1,0]
	GGU AACAGUGAGGU-5' de synthèse hépatique	Ingestion > 8 heures	95 [83–99]	100	95	0,98 [0,95–1,0]
GLDH (glutamate-déshydrogénase)	Enzyme mitochondriale (désamination du glutamate en alpha-cétoglutarate)	Ingestion < 8 heures	31 [17–45]	45	88	0,71 [0,54–0,89]
		Ingestion > 8 heures	69 [52–82]	85	90	0,84 [0,71–0,97]
APAP-Sul	Conjugué sulfate du paracétamol	–	50 [23–77]	41	93	0,65 [0,48–0,82]
APAP-Glu	Conjugué glucuronide du paracétamol	–	36 [13–65]	33	91	0,63 [0,44–0,82]
APAP-GSH	Conjugué glutathion du paracétamol	–	21 [5–51]	22	89	0,61 [0,46–0,76]
APAP-Cys	Conjugué cystéine du paracétamol	–	36 [13–65]	40	93	0,75 [0,61–0,88]
APAP-Mer	Conjugué mercapturique du paracétamol	–	21 [5–51]	22	89	0,59 [0,40–0,77]

Se : sensibilité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; ASC-ROC : aire sous la courbe-ROC
^a Valeur et intervalle de confiance à 95 % calculé pour prédire une cytolyse hépatique avec ALAT > 150 UI/l

ANNEXE 4 : Questionnaires distribués aux patients français

Bonjour Madame, Monsieur,

Je suis actuellement étudiante en 6^e année de pharmacie et je prépare une thèse d'exercice portant sur le paracétamol et les connaissances qu'en a la population. Pour cela, je souhaite évaluer vos connaissances sur le paracétamol via un questionnaire, qui comprend 3 pages et vous prendra moins de cinq minutes à remplir. Ce questionnaire est bien entendu anonyme.

Un maximum de réponses me serait utile pour mon travail, c'est pourquoi je vous remercie par avance pour le temps que vous prendrez à remplir ce questionnaire.

Quel âge avez-vous ?

Êtes-vous (entourez la proposition correspondante) : Une femme Un homme

Quelle est votre catégorie socioprofessionnelle (cochez la proposition correspondante) :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Agriculteur exploitant | <input type="checkbox"/> Employé non qualifié |
| <input type="checkbox"/> Cadre et profession intellectuelle supérieure | <input type="checkbox"/> Ouvrier non qualifié |
| <input type="checkbox"/> Employé qualifié | <input type="checkbox"/> Etudiant |
| <input type="checkbox"/> Ouvrier qualifié | <input type="checkbox"/> Retraité |
| <input type="checkbox"/> Artisan, commerçant, chef d'entreprise | <input type="checkbox"/> Autre |
| <input type="checkbox"/> Professions intermédiaires | |

Souffrez-vous d'une maladie douloureuse chronique ?

- Oui
 Non

1 - Parmi ces médicaments, lesquels avez-vous déjà pris ?

- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fervex | <input type="checkbox"/> Aspirine |
| <input type="checkbox"/> Doliprane | <input type="checkbox"/> Efferalgan |
| <input type="checkbox"/> Actifed | <input type="checkbox"/> Aspégic |
| <input type="checkbox"/> Nurofen | <input type="checkbox"/> Advil |
| <input type="checkbox"/> Dafalgan | <input type="checkbox"/> Humex rhume |

2 - Quelle dose de paracétamol un adulte peut-il prendre par jour (24 heures) au maximum ? (1 seule réponse possible)

- 3 grammes

- 4 grammes
- 5 grammes
- 6 grammes
- Je ne sais pas

3 - Quelle dose maximale de paracétamol un adulte peut-il prendre par prise ? (1 seule réponse possible)

- 500 milligrammes
- 1 gramme
- 2 grammes
- Pas de dose maximale
- Je ne sais pas

4 - Si un adulte prend un comprimé de paracétamol de 1 g, combien de temps doit-il attendre au minimum avant d'en prendre un autre ? (1 seule réponse possible)

- Moins de 2 heures
- 2 à 4 heures
- 4 à 6 heures
- 6 à 8 heures
- Je ne sais pas

5 - Selon vous, parmi ces médicaments, lesquels contiennent du paracétamol ? (Plusieurs réponses possibles)

- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fervex | <input type="checkbox"/> Aspirine |
| <input type="checkbox"/> Doliprane | <input type="checkbox"/> Efferalgan |
| <input type="checkbox"/> Actifed | <input type="checkbox"/> Aspégic |
| <input type="checkbox"/> Nurofen | <input type="checkbox"/> Advil |
| <input type="checkbox"/> Dafalgan | <input type="checkbox"/> Humex rhume |

6 - À quelle fréquence consommez-vous du paracétamol ?

- Tous les jours
- Plusieurs fois par semaine
- Plusieurs fois par mois
- Moins d'une fois par mois

7 - Gardez-vous des boîtes de paracétamol chez vous, dans votre armoire à pharmacie ?

- Oui, plusieurs boîtes
- Oui, une boîte seulement
- Non

8 - Quel est le principal risque lorsque l'on prend trop de paracétamol en une journée ? (1 seule réponse possible)

- Problème de rein

- Douleur d'estomac
- Augmentation de la fluidité du sang
- Problème de foie
- Il n'y a pas de risque
- Je ne sais pas

9 - Un surdosage de paracétamol peut-il selon vous avoir des conséquences graves et irréversibles ?

- Oui
- Non

10 – Pensez-vous avoir une bonne connaissance du paracétamol ?

- Oui
- Non

11 - Lors de votre dernier achat de paracétamol, le pharmacien ou préparateur en pharmacie vous a-t-il fourni des conseils ?

- Oui
- Non

12 - Comment jugez-vous la qualité de ces conseils ?

- Très bonne
- Suffisante
- Insuffisante

13 - Souhaiteriez-vous acheter du paracétamol en dehors des pharmacies (supermarchés) ?

- Oui
- Non

14 - Si oui, quelles en sont les raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Prix plus intéressant
- Achat en même temps que les courses alimentaires
- C'est un produit qui n'est pas dangereux
- Vous connaissez bien le paracétamol et n'avez pas besoin du conseil du pharmacien
- Autres :

Merci de votre participation !

ANNEXE 5 : Questionnaires distribués aux patients britanniques

Dear Sir or Madam,

I am a sixth year pharmacy student and I am beginning my doctoral thesis. The subject deals with acetaminophen (paracetamol) and the population's knowledges of this drug. In order to complete my thesis, I would like to ask you some questions about acetaminophen in the following survey. There are 3 pages and it will take you less than 5 minutes to complete. This survey is anonymous.

Your answers would be very useful for my work, so thank you in advance for taking the time to fill in this questionnaire.

How old are you ? (years)

Are you (circle the corresponding option) : A female A male

What is your socio-professional categorie (check the corresponding proposal) :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Higher managerial and professional occupations | <input type="checkbox"/> Semi routine occupations |
| <input type="checkbox"/> Lower managerial and professional occupations | <input type="checkbox"/> Routine occupations |
| <input type="checkbox"/> Intermediate occupations | <input type="checkbox"/> Never worked or long term unemployed |
| <input type="checkbox"/> Lower supervisory and technical occupations | <input type="checkbox"/> Student |
| <input type="checkbox"/> Small business or self-employed and own account workers | <input type="checkbox"/> Retired |

Are you suffering from any chronic pain ?

- Yes
 No
-

1 – Please indicate which of these products you have previously taken ?

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Beechams All-in-one | <input type="checkbox"/> Anadin |
| <input type="checkbox"/> Panadol | <input type="checkbox"/> Aspirin |
| <input type="checkbox"/> Co-codamol | <input type="checkbox"/> Combogesic |
| <input type="checkbox"/> Nurofen Cold and Flu | <input type="checkbox"/> Anadin Extra |
| <input type="checkbox"/> Calpol | |

2 – What is the maximum amount of acetaminophen that an adult should take per day (in 24 hours) ? (only 1 possible answer)

- 3 grams
 4 grams

- 5 grams
- 6 grams
- I don't know

3 – What is the maximum dose of acetaminophen that an adult should take at any one time ? (only 1 possible answer)

- 500 milligrams
- 1 gram
- 2 grams
- There is no maximum dose
- I don't know

4 – If an adult takes 1 gram of acetaminophen, how long should he wait before taking another one ? (only 1 possible answer)

- Less than 2 hours
- 2 to 4 hours
- 4 to 6 hours
- 6 to 8 hours
- I don't know

5 – Please indicate which of those products you believe to contain acetaminophen ? (There could be several possible answers)

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Beechams All-in-one | <input type="checkbox"/> Anadin |
| <input type="checkbox"/> Panadol | <input type="checkbox"/> Aspirin |
| <input type="checkbox"/> Co-codamol | <input type="checkbox"/> Combogesic |
| <input type="checkbox"/> Nurofen Cold and Flu | <input type="checkbox"/> Anadin Extra |
| <input type="checkbox"/> Calpol | |

6 – How often do you take acetaminophen ?

- Every day
- A few times per week
- A few times per month
- A few times a year

7 – Do you keep acetaminophen tablets at home ?

- Yes, several boxes
- Yes, only one box
- No

8 – What is the main risk when someone takes too much acetaminophen in one day ? (only 1 possible answer)

- Kidney problems
- Stomach ache

- Increase of blood viscosity
- Liver problems
- There isn't any risk
- I don't know

9 – Do you think that an overdose of acetaminophen could have serious and irreversible consequences ?

- Yes
- No

10 – Do you think that you have good knowledges about acetaminophen ?

- Yes
- No

11 – How do you rate the advice that the pharmacist gave you the last time you bought acetaminophen in a community pharmacy ?

- Very good
- Sufficient
- Insufficient
- He gave no advice

12 - How do you rate the advices that you were given the last time you bought acetaminophen in a supermarket ?

- Very good
- Sufficient
- Insufficient
- He gave no advice

13 – Where do you prefer buying acetaminophen ?

- In community pharmacies
- In supermarkets

14 – If you prefer buying it in supermarkets, what are the main reasons ? (There may be several possible answers)

- It is cheaper than in community pharmacies
- It is easier to buy it during the shopping
- It is a safe product
- You know all about acetaminophen and you don't need the pharmacist's advices
- Other reason :

Thank you for your participation in this survey !

ANNEXE 6 : Questionnaires distribués aux professionnels officinaux

Bonjour Madame, Monsieur,

Je suis actuellement étudiante en 6^e année de pharmacie et je prépare une thèse d'exercice portant sur le paracétamol et les connaissances qu'en ont les patients. Je souhaite pour cela connaître les conseils généralement donnés en pharmacie lors de la délivrance du paracétamol via ce questionnaire.

Ce questionnaire (moins de 2 minutes) est bien entendu anonyme.

Un maximum de réponses me serait utile pour mon travail, c'est pourquoi je vous remercie par avance pour le temps que vous y accorderez.

Êtes-vous (cochez la proposition correcte) :

- Pharmacien
- Préparateur
- Etudiant en pharmacie
- Apprenti préparateur

Le tableau suivant liste divers conseils que vous pouvez donner lors d'une délivrance de paracétamol à un patient que vous ne connaissez pas. Pour chacun d'entre eux, veuillez cocher la case correspondant à la fréquence à laquelle vous estimez les donner.

	Toujours	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Je questionne sur la raison motivant la demande					
Je rappelle la dose maximale quotidienne					
Je rappelle l'intervalle entre les prises					
J'informe sur les risques en cas de surdosage					
Je questionne sur la présence de contre-indications (insuffisance hépatique...)					
Lors de la délivrance d'une spécialité associant paracétamol et un autre principe actif, j'insiste sur la présence de paracétamol					
Si le patient est un adulte de faible corpulence je le questionne sur son poids (<50kg)					
Je renseigne le dossier					

pharmaceutique du patient					
Je vérifie que le patient ne reçoit pas déjà un traitement à base de paracétamol					

Quel nombre de boîtes remettez-vous au maximum à un même patient si vous ne le connaissez pas ? (cochez la proposition correspondante) :

- 1 boîte
- 2 boîtes
- 3 boîtes
- Plus de 3 boîtes

Comment évaluez-vous les connaissances des patients vis-à-vis du paracétamol ? (cochez la proposition correspondante) :

- Excellente
- Bonne
- Moyenne
- Insuffisante

Merci de votre participation !

ANNEXE 7 : Détails des réponses données au questionnaire destiné aux professionnels de l'officine

	Total (n=136)	Pharmaciens (n=57)	Préparateurs (n=71)	Etudiants (n=2)	Apprentis (n=6)
« Je questionne sur la raison motivant la demande »					
Toujours	32 (23%)	15 (26%)	17 (24%)	0 (0%)	0 (0%)
Souvent	56 (41%)	26 (46%)	29 (41%)	1 (50%)	0 (0%)
Parfois	35 (26%)	13 (23%)	19 (27%)	0 (0%)	3 (50%)
Rarement	12 (9%)	3 (5%)	6 (8%)	1 (50%)	2 (17%)
Jamais	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)
« Je rappelle la dose maximale quotidienne »					
Toujours	109 (80%)	47 (82%)	56 (79%)	2 (100%)	4 (67%)
Souvent	25 (18%)	9 (16%)	14 (20%)	0 (0%)	2 (33%)
Parfois	2 (2%)	1 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Rarement	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jamais	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
« Je rappelle l'intervalle entre les prises »					
Toujours	102 (75%)	42 (74%)	53 (75%)	2 (100%)	5 (83%)
Souvent	29 (21%)	11 (19%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Parfois	4 (3%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
Rarement	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jamais	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
« J'informe sur les risques en cas de surdosage »					
Toujours	11 (8%)	5 (9%)	6 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Souvent	18 (13%)	10 (17%)	8 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Parfois	61 (45%)	26 (46%)	34 (48%)	0 (0%)	1 (17%)
Rarement	37 (27%)	15 (26%)	19 (27%)	1 (50%)	2 (33%)
Jamais	9 (7%)	1 (2%)	4 (6%)	1 (50%)	3 (50%)
« Je questionne sur la présence de contre-indications »					
Toujours	10 (7%)	7 (12%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (16.5%)
Souvent	27 (20%)	11 (19%)	16 (22%)	0 (0%)	0 (0%)
Parfois	36 (26%)	15 (27%)	21 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
Rarement	47 (34%)	20 (35%)	24 (34%)	2 (100%)	1 (16.5%)
Jamais	16 (12%)	4 (7%)	8 (11%)	0 (0%)	4 (67%)
« Lors de la délivrance d'une spécialité associant paracétamol et autre principe actif,					

j'insiste sur la présence de paracétamol »

Toujours	121 (89%)	51 (89%)	64 (90%)	1 (100%)	5 (83%)
Souvent	13 (10%)	6 (11%)	6 (9%)	1 (100%)	0 (0%)
Parfois	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (17%)
Rarement	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jamais	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

« Si le patient est un adulte de faible corpulence je le questionne sur son poids »

Toujours	46 (34%)	23 (40%)	21 (30%)	2 (100%)	0 (0%)
Souvent	33 (24%)	16 (28%)	16 (22%)	0 (0%)	1 (16.6%)
Parfois	19 (14%)	6 (11%)	12 (17%)	0 (0%)	1 (16.6%)
Rarement	23 (17%)	10 (18%)	12 (17%)	0 (0%)	1 (16.6%)
Jamais	15 (11%)	2 (3%)	10 (14%)	0 (0%)	3 (50%)

« Je renseigne le dossier pharmaceutique du patient »

Toujours	5 (4%)	2 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Souvent	13 (10%)	6 (11%)	6 (9%)	0 (0%)	1 (17%)
Parfois	40 (29%)	22 (39%)	15 (21%)	1 (50%)	2 (33%)
Rarement	32 (23%)	11 (19%)	20 (28%)	0 (0%)	1 (17%)
Jamais	46 (34%)	16 (28%)	27 (38%)	1 (50%)	2 (33%)

« Je vérifie que le patient ne reçoit pas déjà un traitement à base de paracétamol »

Toujours	40 (29%)	21 (37%)	19 (27%)	0 (0%)	0 (0%)
Souvent	51 (38%)	21 (37%)	25 (35%)	1 (50%)	4 (67%)
Parfois	23 (17%)	10 (18%)	13 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
Rarement	12 (9%)	2 (3%)	9 (13%)	1 (50%)	0 (0%)
Jamais	10 (7%)	3 (5%)	5 (7%)	0 (0%)	2 (33%)

« Nombre de boîtes délivrées au maximum »

1	15 (11%)	9 (16%)	5 (7%)	0 (0%)	1 (17%)
2	36 (27%)	14 (24%)	20 (28%)	0 (0%)	2 (33%)
3	25 (18%)	9 (16%)	14 (20%)	0 (0%)	2 (33%)
Plus de 3	60 (44%)	25 (44%)	32 (45%)	2 (100%)	1 (17%)

« Connaissance des patients »

Excellente	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bonne	36 (26%)	17 (30%)	16 (23%)	1 (50%)	2 (33%)
Moyenne	76 (56%)	32 (56%)	40 (56%)	1 (50%)	3 (50%)
Insuffisante	23 (17%)	7 (17%)	15 (21%)	0 (0%)	1 (17%)

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Marec C. Histoire du paracétamol. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2005;9(4):321–8.
2. Brune K, Renner B, Tiegls G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2015;19(7):953–65.
3. Pubchem.gov [En ligne]. Compound summary : acetanilide; [modifié le 14 septembre 2019; cité le 19 septembre 2019]. Disponible <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/acetanil>.
4. Cipolat L, Loeb O, Latache C, Pape E, Gillet P, Petitpain N. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale. *Thérapie* 2017;72(4):453–63.
5. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21(3):201–32.
6. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf? *Reanimation*. 2017;26(5):383–95.
7. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: Results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):599–606.
8. De Sèze C. La vente de médicaments en supermarchés chez nos voisins européens [Internet]. RTL 2014.
9. Paracétamol : ces pays qui reviennent vers l’officine. *Le journal de l’Ordre National des Pharmaciens*. Novembre 2014;41:7–9.
10. Anastasiou A. Pharmacies tighten grip on pain relief. *Cyprus Mail*. 2015.
11. News.expats.cz [En ligne]. Pharmacies in Prague. [modifié le 5 octobre 2009; cité le 19 septembre 2019]. Disponible : <https://news.expats.cz/health-medical/pharmacies-in-prague/>
12. Haramiova Z, Kobliskova Z, Soltysova J. Purchase of prescription and OTC medicines in Slovakia: Factors influencing patients’ expectations and satisfaction. *Brazilian J Pharm Sci*. 2017;53(1):1–9.

13. Farmacija-mic.lv [En ligne]. Komentāru R. "Mēness aptiekas" grib paplašināt pakalpojumu klāstu. [Modifié le 11 avril 2017; cité le 19 septembre 2019]. Disponible : <https://farmacija-mic.lv/meness-aptiekas-grib-paplasinat-pakalpojumu-klastu/>
14. Dinheirovivo.pt [En ligne]. Ana Margarida P. Medicamentos 11% mais baratos nos hipers do que nas farmácias. [Modifié le 29 août 2017; cité le 19 septembre 2019]. Available from: <https://www.dinheirovivo.pt/economia/medicamentos-11-mais-baratos-nos-hipers-que-nas-farmacias/>
15. Bupa.com [En ligne]. Over-the-Counter painkillers. [Modifié en février 2012; cité le 19 septembre 2019]. Disponible: <http://www.bupa.com.mt/who-we-are/health-wellbeing/item/over-the-counter-painkillers>
16. Lsveikata.lt [En ligne]. Seime pritarta siūlymui paankstinti receptinių vaistų prekybą internetu. [Modifié le 14 juin 2018; cité le 19 septembre 2019]. Disponible : <http://lsveikata.lt/aktualijos/seime-pritarta-siulymui-paankstinti-receptiniu-vaistu-prekyba-internetu-8823>
17. Vidal. 2018.
18. Ong HT, Ong LM, Tan TE, Chean KY. Cardiovascular Effects of Common Analgesics. *Med J Malaysia*. 2013;68(2):189–94.
19. Kam PCA, So A. COX-3: Uncertainties and controversies. *Curr Anaesth Crit Care*. 2009;20(1):50–3.
20. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O, Arbor A. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H₂ synthases. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):9–19.
21. Dani M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. *Eur J Pharmacol*. 2007;573(1-3):214–5.
22. Moore UJ, Seymour RA, Rawlins MD. The efficacy of locally applied aspirin and acetaminophen in postoperative pain after third molar surgery. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(3):292–6.
23. Resler AJ, Makar KW, Heath L, Whitton J, Potter JD, Poole EM, et al. Genetic variation in prostaglandin synthesis and related pathways , NSAID use and colorectal cancer risk in the Colon Cancer Family Registry. *Carcinogenesis*. 2014;35(9):2121–6.
24. Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory and Degenerative Brain Diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(9):901–10.

25. Murakami M, Naraba H, Semmyo N, Kojima F, Ikeda T, Chem JB. Regulation of Prostaglandin E 2 Biosynthesis by Inducible Membrane-associated Prostaglandin E 2 Synthase That Acts in Concert with Cyclooxygenase-2. *J Biol Chem*. 2000;275(42):32783-92.
26. Anderson BJ. Review article Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008;(1):915–21.
27. McMurry J, Begley T. *Chimie Organique des Processus Biologiques*. 2006. p. 366-367.
28. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, M. Botting R. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit*. 2002;8(12):496–503.
29. Mallet C, Eschalier A, Daulhac L. Paracetamol : Update on its Analgesic Mechanism of Action. *Pain relief - From analgesics to alternative therapies*. 2017. p. 207–24.
30. Albichr IS, Hantson P. Le paracétamol à dose thérapeutique: Quelles populations à risque d'hépatotoxicité ? *Toxicol Anal Clin*. 2018;30(1):19-34.
31. Ramachandran A, Jaeschke H. Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;3(1):157–69.
32. Brigitte H, Carole L, Eric LEROY. Compte rendu de séance. Réunion du Com Tech Pharmacovigil. 2016;33(0):1–6.
33. Mund ME, Quarcoo D, Gyo C, Brüggmann D, Groneberg DA. Paracetamol as a toxic substance for children: Aspects of legislation in selected countries. *J Occup Med Toxicol*. 2015;10(1):1–7.
34. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ*. 2013;346-403.
35. Greene SL, Dargan PI, Leman P, Jones AL. Paracetamol availability and recent changes in paracetamol poisoning: Is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgrad Med J*. 2006;82(970):520–3.
36. Molloy P, Chambers R, Cork T. How well are national guidelines relating to the general sales of aspirin and paracetamol, adhered to by retail stores: A mystery shopper study. *BMJ Open*. 2016;6(1):1–9.
37. Medicines.uk [En ligne]. Disponible: <https://www.medicines.org.uk/emc/>
38. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : mécanismes de toxicité, facteurs prédictifs et modalités de prise en charge. *Toxicol Anal Clin*. 2016 Sep 1;28(3):240.

39. Ramlawi M, Marti C, Sarasin F. Intoxication aiguë au paracétamol. *Rev Med Suisse*. 2013;9(394):1478–82.
40. Cook SF, King AD, Chang Y, Murray GJ, Norris HK, Dart RC, et al. Quantification of a biomarker of acetaminophen protein adducts in human serum by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Clinical and animal model applications. *J Chromatogr B*. 2015;985:131–41.
41. Du K, Ramachandran A, Jaeschke H. Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity_ Sources, pathophysiological role and therapeutic potential. *Redox Biol*. 2016;10:148–56.
42. Gao Y, Chu S, Zhang Z, Zuo W, Xia C, Ai Q, et al. Early Stage Functions of Mitochondrial Autophagy and Oxidative Stress in Acetaminophen-Induced Liver Injury. 2017;118(10):3130–41.
43. Jaeschke H, Bajt ML. Intracellular Signaling Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Cell Death. 2006;89(1):31–41.
44. Le Vaillant J, Pellerin L, Brouard J, Eckart P. Insuffisance rénale secondaire à une intoxication au paracétamol : À propos de 3 cas. *Arch Pediatr*. 2013;20(6):650–3.
45. Waring W, Jamie H, Leggett G. Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: A case series. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(1):63–8.
46. Hay-schmidt A, Finkielman OTE, Jensen BAH, Høgsbro CF, Holm JB, Johansen KH, et al. Prenatal exposure to paracetamol/acetaminophen and precursor aniline impairs masculinisation of male brain and behaviour. *Reproduction*. 2011;154:145–52.
47. Farrah Naz H, Gaylord Ashmead G. The Safety of Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Obstet Gynecol Pract C Newsl Clin*. 2018;37(14):1–8.
48. Tremblay PY. Mécanismes d'action et de toxicité de l'acétaminophène. *Bulletin d'information toxicologique* 2011;27(1).
49. Thanacoody HKR, Good AM, Waring WS, Bateman DN. Survey of cases of paracetamol overdose in the UK referred to National Poisons Information Service (NPIS) consultants. *Emerg Med J*. 2008;25(3):140–3.
50. Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Reanimation*. 2005;14(8):721–6.
51. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM, Poisons S, et al. Paracetamol toxicity : epidemiology, prevention and cost to the health-care system. Oxford Univ Press. 2002;95(9):609–19.

52. Morthorst BR, Erlangsen A, Nordentoft M, Hawton K, Hoegberg LCG, Dalhoff KP. Availability of Paracetamol Sold Over the Counter in Europe: A Descriptive Cross-Sectional International Survey of Pack Size Restriction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;643–9.
53. Hawton K, Bergen H, Waters K, Ness J, Cooper J, Steeg S, et al. Epidemiology and nature of self-harm in children and adolescents: Findings from the multicentre study of self-harm in England. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(7):369–77.
54. Le Vaillant J, Pellerin L, Brouard J, Nimal-Cuvillon D. Intoxications médicamenteuses volontaires chez 58 adolescents: Étude prospective sur l'impact somatique et les complications biologiques. *Arch Pédiatrie*. 2016;23(5):461–7.
55. Sarchiapone M, Mandelli L, Iosue M, Andrisano C, Roy A. Controlling access to suicide means. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(12):4550–62.
56. Gunnell D, Hawton K, Murray V, Garnier R, Bismuth C, Fagg J, et al. Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: Are restrictions on availability justified? *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(2):175–9.
57. Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, et al. Paracetamol Characteristics , Prevention and Harm Reduction. 1996;43–8.
58. Viguié F, Roessle C, Zerhouni L, Rouleau A, Benmelouka C, Chevallier A, et al. Impact du pharmacien clinicien à l'hôpital pour prévenir les posologies supra-thérapeutiques du paracétamol. *Ann Pharm Fr*. 2016;74(6):482–8.
59. Charpiat B, Bedouch P, Rose FX, Juste M, Roubille R, Conort O, et al. Prescriptions surdosées en paracétamol (acétaminophène) et interventions subséquentes du pharmacien dans les hôpitaux français. *Ann Pharm Fr*. 2013;71(6):410–7.
60. Arques-armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-dumenil A, Grosset-grange I. Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31(12):804–11.
61. Ridley SA, Booth SA, Thompson CM, Society C. Prescription errors in UK critical care units. 2004;59(12):1193–200.
62. Craig DGN, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Overdose pattern and outcome in paracetamol- induced acute severe hepatotoxicity. 2011;71(2):273-82.
63. Pezzia C, Sanders C, Welch S, Bowling A, Lee WM. Psychosocial and behavioral factors in acetaminophen-related acute liver failure and liver injury. *J Psychosom Res*. 2017;101:51–7.

64. Roberts A, Blunt I, Bardsley M. Focus On : Distance from home to emergency care. The Health Foundation. 2014.
65. Torjesen I. Latest waiting time figures for emergency departments in England are worst on record. *BMJ*. 2018;361.
66. Andalo D. NHS bill for paracetamol in England tops £70m. *The Pharmaceutical Journal*. 2017.
67. Murray A. Should I spend £1.45 on branded painkillers, or 19p at the supermarket. *The Telegraph*. 2015.
68. Wood DM, English E, Butt S, Ovaska H, Garnham F, Dargan PI. Patient knowledge of the paracetamol content of over-the-counter (OTC) analgesics, cough/cold remedies and prescription medications. *Emerg Med J*. 2010;27(11):829–33.
69. Severin A-E, Petitpain N, Scala-Bertola J, Lata arche C, Yelehe-Okouma M, Di Patrizio P, et al. Étude prospective en pharmacie du bon usage et de la connaissance du paracétamol pris en automédication. *Thérapie*. 2016;71(3):287–96.

LOZAC'H, Charlène – Influence de la réglementation du paracétamol sur son implication dans les intoxications : comparaison entre les modèles français et britannique

133 feuilles, 41 figures, 6 tableaux, 6 annexes

Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2019 ; N° .

Bien qu'étant l'antalgique le plus utilisé dans le monde, les surdoses de paracétamol sont la première cause d'insuffisance hépatique aiguë en Occident. Ces surdoses sont plus fréquentes au Royaume-Uni qu'en France : le but de ce travail est d'expliquer cet écart.

Les dossiers de 100 patients admis au CHU de Rennes pour surdose de paracétamol ont été comparés à des études britanniques. Nous avons pu constater une prise de quantités plus importantes chez les britanniques, pouvant être attribuée à une quantité de paracétamol par boîte plus élevée. Les connaissances de français et britanniques à propos du paracétamol ont été étudiées par questionnaires. Entre autres, la mise en danger était supérieure dès lors qu'il y avait une banalisation du paracétamol, effet qui peut apparaître lorsqu'il est accessible en grandes surfaces comme au Royaume-Uni. Enfin des professionnels de l'officine ont été interrogés sur leurs habitudes de conseil afin de déterminer d'éventuelles améliorations.

As well as being the most commonly used analgesic worldwide, acetaminophen overdose is the primary cause of acute liver failure in Western countries. The prevalence of those overdoses is higher in the United-Kingdom than in France. The aim of this thesis is to determine causes of this difference. The medical files of 100 patients admitted to Rennes's university hospital for acetaminophen overdose were studied and compared to British studies. It was found that British people took higher quantities of acetaminophen than the French, perhaps the consequence of a British products containing a greater level of the analgesic per box. The knowledge of acetaminophen within French and British populations was studied by a survey. Among other causes, people can be at a high risk when acetaminophen becomes part of everyday life : an effect that is promoted when acetaminophen is freely available in supermarkets, as in United-Kingdom. Finally, we questioned community pharmacies workers about the advice they gave when dispensing acetaminophen, to determine if improvements could be made.

Rubrique de classement : [Exemple :] ÉPIDÉMIOLOGIE

Mots-clés : Paracétamol ; intoxication médicamenteuse ; monopole pharmaceutique ; France ; Royaume-Uni ; toxicité hépatique ; médicaments sans ordonnance ; patients ; connaissances

Mots-clés anglais MeSH : acetaminophen ; drug overdose ; pharmacy ; France ; United-Kingdom ; chemical and drug induced liver injury ; non-prescription drugs ; patient medication knowledge

Président : Madame TOMASI Sophie

Assesseurs : Madame ANINAT Caroline [directrice de thèse]

JURY : Monsieur GICQUEL Thomas

Monsieur LE BIAN Jean-Jacques