



HAL
open science

La consommation de Paracétamol chez l'adulte et ses conséquences

Justine Dehostingue

► **To cite this version:**

Justine Dehostingue. La consommation de Paracétamol chez l'adulte et ses conséquences. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03269935

HAL Id: dumas-03269935

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03269935>

Submitted on 24 Jun 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.



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

U.F.R. de Pharmacie

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LA CONSOMMATION DE PARACÉTAMOL CHEZ L'ADULTE ET SES
CONSEQUENCES**

Soutenue publiquement le 21 octobre 2019

Par Justine DEHOSTINGUE

TITRE : LA CONSOMMATION DE PARACÉTAMOL CHEZ L'ADULTE ET SES CONSEQUENCES

JURY Président : Mme Isabelle SIX, maître de conférences

Membres : Mr Jean-Claude TINCQ, maître de conférences et docteur en pharmacie et Mme Amélie HUYGHE, docteur en pharmacie

Thèse n°

TABLE DES MATIERES

Table des matières	2
Remerciements	6
Liste des abréviations	7
Table des illustrations	9
Liste des tableaux	10
Introduction	11
<u>Partie I : Le Paracétamol comme on le connaît aujourd'hui</u>	13
I.1. Histoire du Paracétamol parmi les autres antalgiques / antipyrétiques	13
I.1.1. Avant le Paracétamol	13
I.1.2. L'Antifebrine et la Phénacétine	13
I.1.3. Le Paracétamol	13
I.2. Propriétés physiques et chimiques	14
I.2.1. Description physique	14
I.2.2. Synthèse chimique	14
I.3. Pharmacologie	15
I.3.1. Indications	15
I.3.2. Posologie	15
I.3.3. Effets indésirables	15
I.3.4. Interactions médicamenteuses	15
I.3.5. Contre-indications	16
I.3.6. Précautions d'emploi	16
I.4. Pharmacocinétique et pharmacodynamique	16
I.4.1. Pharmacocinétique	16
a) Absorption	16
b) Distribution	16
c) Métabolisme	17
d) Elimination	17
I.4.2. Pharmacodynamique	17
a) L'effet anti-nociceptif	17

b) L'effet sérotoninergique central	18
c) L'interaction avec les récepteurs cannabinoïdes et les canaux calciques	18
d) Les autres mécanismes antalgiques	18
e) L'action antipyrétique	18
I.5. Toxicologie	19
I.5.1. Physiopathologie de l'intoxication	19
a) Formation d'adduits	20
b) Stress oxydatif	21
c) Blessure et transition de perméabilité mitochondriale	21
d) Modification du débit sanguin hépatique et du poids du foie	22
e) Inflammation, cytokines et chimiokines	22
f) Mécanisme de réparation de la toxicité hépatique	23
I.5.2. Doses toxiques et nomogrammes	23
a) Doses toxiques	23
b) Nomogramme et évaluation du risque d'hépatotoxicité	23
c) Ingestions chroniques supra-thérapeutiques de Paracétamol	25
d) Prise en charge de l'intoxication avec une présentation retardée du patient aux urgences	25
e) Facteurs de risques de toxicité chronique au Paracétamol	25
I.5.3. Diagnostic de l'intoxication	26
I.5.4. Dosage du Paracétamol	26
I.5.5. Signes cliniques et biologiques de l'intoxication	27
I.5.6. Conséquences de l'intoxication	28
a) L'encéphalopathie hépatique	28
b) L'oedème cérébral	29
c) Les autres conséquences	30
I.5.7. Traitements de l'intoxication	30
a) Le charbon activé	30
b) Les antidotes	31
c) Les autres traitements	34
I.5.8. Complications de l'intoxication au Paracétamol	36
a) La néphrotoxicité	36
b) La toxicité pulmonaire	37
c) Les effets perturbateurs endocriniens et conséquences sur le développement sexuel	37

d) Les autres complications	37
I.6. Cas particuliers	38
I.7. La place du Paracétamol en France	38
I.7.1. La consommation du Paracétamol en France	38
I.7.2. Les intoxications au Paracétamol en France et en Europe	39
I.7.3 La distribution du Paracétamol en France	39
I.7.4. La législation du Paracétamol en France	39
<u>Partie II : Etude des ventes de Paracétamol, de sa dispensation et de sa consommation chez l'adulte en officine</u>	41
II.1. Etude régionale des ventes de Paracétamol dans 3 pharmacies de la Somme	41
II.1.1. La place du Paracétamol dans l'automédication	41
II.1.2. La place du Paracétamol dans les prescriptions	41
II.1.3. Données réelles chiffrées dans 3 pharmacies de la région : la Pharmacie Bruyer-Contessotto de Novvion-en-Ponthieu, la Pharmacie Centrale de Cayeux-sur-mer et la Grande Pharmacie de la Baie de Saint-Valery-sur-Somme sur prescription et en vente directe	42
II.2 Etude de la dispensation de Paracétamol chez l'adulte en officine	46
II.2.1. Matériel et méthode	46
II.2.2. Détails du questionnaire	46
II.2.3. Résultats de l'étude	47
II.2.4. Attribution du système de points	51
a) Détails de l'attribution des points	51
b) Analyse des résultats	52
II.3. Etude de la consommation de Paracétamol chez l'adulte	53
II.3.1. Etude n°1 sur internet	53
a) Objectifs de l'étude	53
b) Matériels et méthode	54
c) Détails du questionnaire	54
d) Recueil des données et analyses des résultats	55
e) Analyse des tris croisés	57
II.3.2. Etude n°2 au comptoir de l'officine	59

a) Objectifs de l'étude	59
b) Matériels et méthode	59
c) Description du questionnaire	60
d) Recueil des données	62
II.4. Comparaison des deux études patients	62
II.4.1. Répartition de la population	62
II.4.2. Population extraite du milieu médical et catégories socio-professionnelles	63
II.4.3. Connaissance de la molécule et de ses indications	64
II.4.4. La consommation des patients	65
II.4.5. Les principales raisons de consommation des patients	65
II.4.6. Connaissance de la présence de la molécule dans les différentes spécialités	65
II.4.7. Connaissance de la dose	66
II.4.8. Connaissance de l'intervalle de temps	67
II.4.9. Connaissance de la nocivité du Paracétamol	67
II.5. Synthèse de l'analyse des deux études quantitatives chez le patient	69
II.6. Analyse critique des études quantitatives	70
II.6.1. Sur le questionnaire lui même	70
II.6.2. Sur la réalisation de l'étude	70
Conclusion	72
Sources	74
<u>ANNEXE 1</u> : Liste non exhaustive de médicaments à base de Paracétamol	78
<u>ANNEXE 2</u> : Monographie de la NAC	79
<u>ANNEXE 3</u> : Les critères de transplantation hépatique	80
<u>ANNEXE 4</u> : Les cas particuliers	82
<u>ANNEXE 5</u> : Exemples de conditionnement avec mentions de prévention, de surdosage et de risques hépatiques	85
<u>ANNEXE 6</u> : Détails des données de ventes extraites de LGPI 3PI	86
<u>ANNEXE 7</u> : Résultats comparatifs entre l'étude n°1 et l'étude n°2	87
<u>ANNEXE 8</u> : Fiche d'aide à la délivrance de Paracétamol	90

REMERCIEMENTS

À ma famille et mes amis, plus particulièrement à mes parents, qui ont toujours été et seront toujours mon modèle et ma source d'inspiration. Merci pour ces longues années de soutien et d'encouragement,

À la faculté de pharmacie d'Amiens pour ses années de formation qui ont fait de moi le dispensateur que je suis aujourd'hui,

Aux pharmacies Cockenpot d'Aumale, Vandeputte de Trosly-Breuil, Bruyer-Contessotto de Nouvion ainsi qu'à leurs équipes qui ont grandement contribué à ma formation. Plus particulièrement à Amélie Huyghe avec qui j'ai passé le plus de temps, merci pour ta patience,

À Paul-Alexandre Mercier, pour sa compréhension et pour l'adaptation de mon emploi du temps lors de ce travail,

Aux membres de mon jury, d'avoir accepté de participer à ce travail, d'avoir pris le temps de l'analyser, le juger, et parfois aussi de le corriger. Un merci tout particulier à Mr Jean-Claude Tincq et Mme Isabelle Six qui l'ont également guidé.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN = Acide désoxyribonucléique
AINS = Anti-inflammatoire non stéroïdiens
ALAT = Alanine aminotransférase
AM404 = N-arachidonoylphénolamine
ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APACHE = Acute physiology, age, chronic health evaluation
APAP = N-acétyl-para-aminophénol
ASAT = Aspartate aminotransférase
ATP = Adénosine tri-phosphate
AVK = Anti-vitamine K
BHE = Barrière hémato-encéphalique
BiLE = Bilirubin-lactate-etiology
BPP = Brevet professionnel de préparateur en pharmacie
CA = Chiffre d'affaires
CI = Contre-indication
CMA = Cumul mobile annuel
COX = Cyclo-oxygénases
CYP 450 = Cytochrome P 450
DP = Dossier pharmaceutique
ECG = Électrocardiogramme
EH = Encéphalopathie hépatique
ERN = Espèces réactives de l'azote
ERO ou ROS = Espèces réactives de l'oxygène ou reactive oxygen species
FDA = Food and drug administration
HTIC = Hypertension intracrânienne
IH et IHA = Insuffisance hépatique et insuffisance hépatique aiguë
IHF = Insuffisance hépatique fulminante
IL = Interleukines
IM = Interaction médicamenteuse
INR = International Normalised Ratio
INSEE = Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM = Institut national de la santé et de la recherche médicale
IR et IRA = Insuffisance rénale et insuffisance rénale aiguë
IV = Intraveineuse
M€ = Millions d'euros
MARS = Molecular adsorbent recirculating system
MELD = Model for end-stage liver disease
NAC = N-acétylcystéine
NAPQI = N-acétyl-p-benzo-quinone imine
NMDA = N-méthyl-D-aspartate
NO = Monoxyde d'azote
O₂ = Oxygène
ORL = Otorhinolaryngologie
PG = Prostaglandines
PIC = Pression intracrânienne
PMF = Prescription médicale facultative
PPC = Pression de perfusion cérébrale
RCP = Résumé des caractéristiques du produit

POX = Peroxydase
SALT = Study of acute liver transplant
SNC = Système nerveux central
TDAH = Trouble du Déficit de l'Attention et Hyperactivité
TH = Transplantation hépatique
TIPS = Transjugular intrahepatic portosystemic shunt ou en français shunt intra-hépatique par voie transjugulaire
TNF- α = Tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale
TP = Taux de prothrombine
TPM = Transition de perméabilité mitochondriale
TRPV1 = Potentiel récepteur transitoire du vanilloïde de type 1
TSA = Trouble du Spectre Autistique
TTC = Toutes taxes comprises
UI = Unité internationale
USI = Unités de soins intensifs
UPSA = Union de Pharmacologie Scientifique Appliquée
VEGF = Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire
VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Molécule de Paracétamol 2D et formule squelettique classique	14
Figure 2 : Synthèse chimique du Paracétamol à partir du para-aminophénol	14
Figure 3 : La N-acétyl-p-benzoquinone imine	20
Figure 4 : Modification nécrotiques des hépatocytes après intoxication au Paracétamol	21
Figure 5 : Nomogramme de Rumack-Matthew	24
Figure 6 : Résultats de la simulation in silico de la concentration du glutathion (GSH) après une administration de Paracétamol	31
Figure 7 : Formation de glutathion à partir de la NAC	33
Figure 8 : Le circuit d'épuration MARS®	36
Figure 9 : Le moniteur MARS®	36
Figure 10 : Consommation des analgésiques non-opioïdes en France en 2006-2015	38
Figure 11 : Le rapport à la prescription de médicaments en France par rapport à d'autres pays européens	42
Figure 12 : Répartitions en pourcentages des consommations de la population en ligne par catégories d'âge	57
Figure 13 : Répartition en pourcentage des sexes dans les études n°1 et n°2	63
Figure 14 : Répartition en pourcentage des âges dans les études n°1 et n°2	63
Figure 15 : Re partition des personnes interrogées en fonction du niveau scolaire pour l'étude n°2 en nombre de personnes	64
Figure 16 : Comparaison des réponses en pourcentage de répondants	66
Figure 17 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant la présence de Paracétamol dans les spécialités du rhume	66
Figure 18 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant les doses maximales	67
Figure 19 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant les intervalles de temps	67
Figure 20 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant la nocivité du Paracétamol (1)	68
Figure 21 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant la nocivité du Paracétamol (2)	

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Critères de classification de l'EH, ceux de West Haven sont les plus utilisés</i>	29
<i>Tableau 2 : Récapitulatif des chiffres de ventes en 2016 des spécialités à base de Paracétamol dans les 3 pharmacies étudiées</i>	43
<i>Tableau 3 : Récapitulatif des chiffres de ventes en 2016 des 6 spécialités à base de Paracétamol les plus vendues dans les 3 pharmacies étudiées</i>	44
<i>Tableau 4 : Vérification du DP/historique de lors d'une délivrance sans ordonnance</i>	47
<i>Tableau 5 : Délivrance du nombre de boîtes de Paracétamol lors d'une délivrance de traitement chronique</i>	48
<i>Tableau 6 : Réévaluation de la consommation du patient lors d'une délivrance de traitement chronique</i>	48
<i>Tableau 7 : Rappel de la posologie lors d'une délivrance de Paracétamol</i>	49
<i>Tableau 8 : Rappel de l'intervalle de temps entre les prises lors d'une délivrance de Paracétamol</i>	49
<i>Tableau 9 : Récapitulatif des adaptations posologiques des dispensateurs</i>	49
<i>Tableau 10 : Étiologies de la consommation de Paracétamol chez l'adulte en fonction des tranches d'âge pour la population en ligne</i>	58
<i>Tableau 11 : Les différentes spécialités sur le marché contenant du paracétamol</i>	78
<i>Tableau 12 : Monographie de la NAC</i>	79
<i>Tableau 13 : Les critères de transplantation hépatique</i>	80
<i>Tableau 14 : Sensibilité, spécificité, VPP et VPN des critères de pronostic de survie du patient dans la transplantation hépatique</i>	81
<i>Tableau 15 : Récapitulatif de l'ensemble des réponses aux études n°1 et n°2</i>	87

Introduction

Le Paracétamol est l'un des antalgiques et antipyrétiques oraux les plus couramment utilisés et est inclus dans plus de 200 produits sur ordonnance et en vente libre, en monothérapie ou en association à d'autres molécules actives pour traiter principalement le rhume ou la douleur. (**annexe 1**) [1] Dans les médicaments en vente libre, la présence du Paracétamol peut être cachée par le nom de marque (ex : Actifed, Humex...). Bien que le mot «Paracétamol» apparaisse sur l'emballage, cela porte à confusion pour les consommateurs et entraîne facilement des risques de combinaisons de médicaments contenant cette molécule et donc des risques de surdosage. Le Paracétamol est aussi connu sous le nom d'Acétaminophen notamment aux Etats-Unis, sous différents noms de marques (Doliprane, Efferalgan, Dafalgan principalement en France, Tylenol et Panadol à l'étranger), ou sous son nom chimique, N-acétyl-p-aminophénol (APAP).

En France et dans les autres pays, il est utilisé préférentiellement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux antalgiques de palier II pour sa bonne tolérance et sa quasi-absence d'effets indésirables. Bien qu'il présente un excellent profil d'innocuité lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques, une hépatotoxicité peut survenir lors d'une utilisation abusive. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a relancé une mise en garde fin août 2018 concernant les risques liés à la consommation de cette molécule qui a fortement augmenté dans le pays depuis les dix dernières années.[2]

L'évolution de sa disponibilité au cours du temps a rendu son usage intensif auprès des consommateurs tant en France que dans le reste du monde. En effet, aux Etats-Unis dans les années 1950, le Paracétamol était disponible notamment en association sur prescription et au Royaume-Uni, le Panadol qui contenait uniquement du Paracétamol n'était disponible lui aussi que sur prescription.[3] Aujourd'hui dans ces pays, on peut trouver du Paracétamol en vente libre en dehors des pharmacies. Aux États-Unis, la toxicité du Paracétamol a remplacé l'hépatite virale en tant que cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë et est la deuxième cause d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation. De même, sa toxicité est la cause la plus courante d'insuffisance hépatique nécessitant une greffe du foie en Grande-Bretagne. C'est également le médicament le plus incriminé dans les cas de surdoses dans de nombreuses régions du monde.[1] Qu'en est-il en France ?

Aujourd'hui, dans notre pays souvent considéré comme champion de la consommation de médicaments et possédant l'un des réseaux pharmaceutiques les plus denses d'Europe (avec environ 21 200 officines en 2018)[4], nous verrons dans la première partie ce qu'est le Paracétamol, ses

mécanismes d'action et ses mécanismes toxicologiques, les conséquences lors des intoxications et leurs traitements. Dans la deuxième partie, j'ai décidé de réaliser une étude de la dispensation des médicaments à base de Paracétamol afin de connaître les méthodes de dispensation des pharmaciens et du personnel de pharmacie. Pour compléter cette première étude, j'ai aussi voulu connaître la consommation de Paracétamol chez l'adulte afin d'appréhender les habitudes des consommateurs.

Nous pouvons déjà émettre quelques hypothèses :

1. Les personnes âgées consomment plus de Paracétamol et ont moins connaissance des risques
2. Les personnes plus jeunes oublient volontairement les risques associés à la molécule
3. Les comportements à risque sont plus souvent véhiculés par des personnes régulièrement consommatrices

Partie I : Le Paracétamol comme on le connaît aujourd'hui

I.1 Histoire du Paracétamol parmi les autres antalgiques/antipyrétiques

I.1.1. Avant le Paracétamol

Vers le milieu du XIXe siècle, les traitements contre les douleurs légères à modérées étaient constitués soit de stupéfiants à base d'opium, soit de dérivés de l'écorce de saule utilisés sous forme de thé, de quinine puis de quinoléine par distillation du goudron de charbon et enfin de kairine, mais généralement porteurs d'effets secondaires. C'est aussi à partir de l'écorce de saule que la salicine, précurseur de l'acide salicylique, lui même précurseur de l'acide acétylsalicylique a été découverte. Dans les années 1890, l'aspirine commencera à être produite et développée.[2]

I.1.2. L'Antifebrine et la Phénacétine

La découverte du Paracétamol est liée à une erreur de délivrance. En effet en 1886 lors d'un réapprovisionnement, les deux assistants de l'Université de Strasbourg, Arnold Cahn et Paul Hepp, ont récupéré de l'acétanilide à la pharmacie au lieu du naphtalène. Pendant leurs recherches, ils ont découvert un composé analgésique et antipyrétique grâce à l'acétanilide, précurseur du Paracétamol et de la Phénacétine (qui sera synthétisée par Oscar Hinsberg grâce à l'utilisation des déchets de l'industrie du colorant Bayer). Peu de temps après, l'acétanilide s'est développée sous le nom d'Antifebrine, efficace et bon marché. La Phénacétine et l'Antifebrine étant présentes au même moment sur le marché et ayant des durées et des rapidités d'action différentes, permettaient aux prescripteurs d'adapter les traitements. À la même époque, les effets indésirables de l'aspirine commencent à faire parler d'eux. La Phénacétine finira incriminée dans des cas d'insuffisances et de tumeurs rénales chez certains gros utilisateurs et sera interdite au Royaume-Uni à partir de 1980.[5]

I.1.3. Le Paracétamol

Le Paracétamol sera synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse mais c'est en 1889 que Karl Morner, scientifique allemand, lui attribue ses propriétés antalgique et antipyrétique. Cinquante ans plus tard, ce dérivé sera commercialisé sous le nom de Paracétamol. Après une erreur lors d'essais cliniques, une méthémoglobinémie sera attribuée au Paracétamol alors qu'elle était causée par l'une des impuretés de fabrication. La molécule se fera oubliée pendant quelques temps puis une fois cette affirmation démentie, reviendra en force sur le marché et y restera grâce à ses propriétés bien connues et sa bonne tolérance. Le Doliprane trouvera sa place à partir de 1964 sur le marché français. En 1984, le Perfalgan sera mis au point pour les formes injectables et permettra de diminuer la consommation de morphine dans les douleurs sévères.[6]

I.2. Propriétés physiques et chimiques

Le nom « Paracétamol » est né de la contraction du nom de la molécule : **para-acétylaminophénol**. Il est parfois appelé acétaminophène dans d'autres pays notamment aux Etats-Unis pour la contraction de son autre nom chimique : le N-**acétyl-para-aminophénol**. Sa formule brute est C₈H₉NO₂. [6]

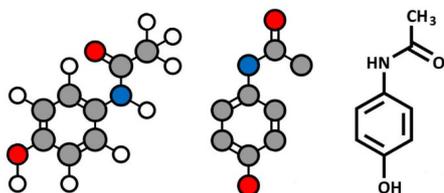


Figure 1 : Molécule de Paracétamol 2D et formule squelettique classique
(Source : canstockphoto.nl)

I.2.1 Description physique

Le Paracétamol est un solide cristallin blanc inodore et peut se présenter sous forme de poudre cristalline. Son goût est légèrement amer. Son pH dans une solution aqueuse saturée se situe environ à 6. Son point d'ébullition est supérieur à 500°C et son point de fusion se trouve aux alentours de 170°C. Il est soluble dans 70 volumes d'eau à 25°C, dans l'eau bouillante et très légèrement soluble dans l'eau froide, dans 7 volumes d'alcool à 95°, 40 volumes de glycérol, 13 volumes d'acétone, 50 volumes de chloroforme et dans le méthanol, l'éthanol, le diméthylformamide, le dichlorure d'éthylène, l'acétate d'éthyle. En revanche, il est légèrement soluble dans l'éther et pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole, le pentane, le benzène. [7]

I.2.2 Synthèse chimique

La première étape de la synthèse consiste en la réduction du para-nitrophénol en para-aminophénol. Le para-aminophénol obtenu est ensuite acylé par de l'acide acétique autrement appelé acide éthanoïque pour obtenir du Paracétamol ou par de l'anhydride acétique ou anhydride éthanoïque avec lequel on obtient alors un meilleur rendement (fig.2). De nos jours, cette dernière méthode est la plus utilisée. [6]

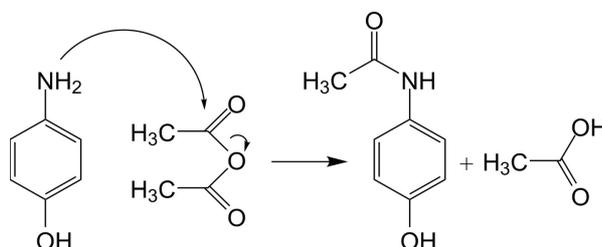


Figure 2 : Synthèse chimique du Paracétamol à partir du para-aminophénol [6] (par Michal Sobkowski)

I.3. Pharmacologie

I.3.1 Indications

Le Paracétamol appartient à la classe des antalgiques de palier I. C'est un antalgique et un antipyrétique non opioïde. Il est utilisé dans le traitement de la douleur faible à modérée, seul ou en association avec d'autres molécules qui lui permettent la plupart du temps d'avoir un effet analgésique supérieur.[7]

I.3.2 Posologie

La posologie recommandée (par voie orale, rectale ou parentérale) est une dose de 15mg/kg toutes les 6 heures soit et 3g/24h chez l'adulte à partir de 38kg. En cas de fortes douleurs, on peut augmenter au maximum jusqu'à 4g/24h à partir de 50kg.[8-9]

I.3.3 Effets indésirables

Ces principaux effets indésirables répertoriés sont une thrombopénie, leucopénie ou neutropénie et des réactions cutanées graves. Les plus courants sont des réactions allergiques types urticaires ou rashes cutanés, rarement des chocs anaphylactiques. On peut aussi retrouver une augmentation des transaminases, une atteinte hépatique cytolytique, ou une hépatite aiguë. Certains effets indésirables sont liés à la forme galénique notamment les irritations rectales avec les suppositoires.[8]

I.3.4 Interactions médicamenteuses

On sait qu'à fortes doses le Paracétamol est nocif pour le foie donc l'une des interactions médicamenteuses la plus logique est l'association à d'autres molécules hépatotoxiques ou à des inducteurs du cytochrome P450 comme les anti-épileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramane), la rifampicine ou une consommation simultanée d'alcool.

La consommation de Paracétamol aux doses maximales, à savoir 4g par jour et pendant au moins 4 jours augmente les effets de la Warfarine et des autres AVK et donc le risque hémorragique. Le contrôle biologique de l'INR devra être plus soutenu et les doses du traitement anti-coagulant devront être adaptées pendant le traitement et à l'arrêt du traitement par le Paracétamol.

Enfin, le Paracétamol augmente l'activité des AINS dans les douleurs aiguës et postopératoires.[10]

I.3.5 Contre-indications

D'après le Vidal[8], les contre-indications au Paracétamol sont une hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients présents dans la formule et une insuffisance hépatique sévère.

I.3.6 Précautions d'emploi

L'un des premiers réflexes à mettre en place chez le patient au comptoir réside en la distinction de la présence de Paracétamol dans les spécialités qui comportent un nom commercial. En effet, cela permet de réduire considérablement le risque de surdosage par redondance dans le traitement.

I.4 Pharmacocinétique et pharmacodynamique

I.4.1 Pharmacocinétique

a) Absorption

Le Paracétamol est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal et, après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne en 30 minutes à une heure pour les formes comprimé, gélule et poudre et en moyenne en 15 minutes pour la forme effervescente. Il existe un effet de premier passage hépatique dont l'importance varie en fonction de la posologie ou du nombre de doses, ou des deux. Les concentrations thérapeutiques sanguines sont comprises entre 5 et 20µg/mL (33 et 132µmol/L).[1,8,10]

L'absorption du Paracétamol par voie rectale est moins rapide que par voie orale mais elle est totale. Cependant elle est irrégulière et sa biodisponibilité est inférieure à celle de la voie orale. Après l'administration, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures.

b) Distribution

Le médicament est distribué de manière rapide et uniforme dans le corps. Ces concentrations dans l'organisme sont comparables dans la salive, le sang ou le plasma et environ 25% du Paracétamol dans le sang est lié aux protéines plasmatiques.[7,8,11] La forme effervescente du Paracétamol contient du bicarbonate de sodium dont l'action pro-cinétique favorise la vidange gastrique et donc l'arrivée du médicament dans le petit intestin, son principal site d'absorption. En conséquence, la combinaison de bicarbonate de sodium et de Paracétamol donne le plus grand Cmax et le plus court tmax. Le temps d'activité antalgique est donc significativement plus court avec les comprimés effervescents qu'avec les comprimés classiques, le premier restant plus efficace que le dernier au cours des 45 premières minutes suivant la prise orale de Paracétamol 1g.[10]

c) Métabolisme

Le Paracétamol est métabolisé essentiellement par conjugaison au niveau du foie en composés non toxiques solubles. Il subit principalement une glycuconjugaison (45 à 55% de la dose), et 30 à 35% de la dose subit une sulfoconjugaison. Une autre voie, mineure, entraîne la formation d'un intermédiaire toxique : la N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI), qui est ensuite détoxifiée par conjugaison au glutathion réduit et excrétée dans les urines après formation de conjugués mercapturiques et de cystéine.[1,7,8,11]

d) Elimination [8][11]

90% de la dose subit une élimination urinaire via la voie rénale sur 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée puis sous forme sulfoconjuguée. Moins de 5% est éliminé sous forme inchangée. Et 3 à 5% sont catabolisés par le système enzymatique mixte P450.

I.4.2 Pharmacodynamique

Le mécanisme d'action du Paracétamol n'est toujours pas clairement élucidé et l'ensemble des hypothèses avancées n'a pas été confirmé pour le moment chez l'Homme. Il est en effet probable qu'une combinaison de voies inter-reliées soit en fait impliquée. Voici à ce jour les principales hypothèses de son mécanisme d'action :

a) L'effet anti-nociceptif

Le Paracétamol agit en inhibant de manière indirecte la production des prostaglandines (PG) au niveau du SNC dont les principaux sites sont ceux des cyclo-oxygénases (COX) 1 et 2 et de la peroxydase (POX) où il accélère le captage et la dégradation des radicaux libres. Les PG et les radicaux libres sont connus pour intervenir lors des réactions douloureuses ; le Paracétamol en diminuant leur concentration exerce son action antalgique.

L'inhibition de la COX par le Paracétamol est dépendante de la présence de peroxydes expliquant ainsi l'activité du Paracétamol dans le cerveau, le SNC et les cellules endothéliales où les concentrations de peroxydes sont faibles par rapport aux sites inflammatoires périphériques, aux plaquettes et cellules immunitaires présentant des niveaux élevés de peroxydes. Ce manque d'action périphérique traduit donc l'absence d'activité anti-inflammatoire et anti-plaquettaire ; aux doses thérapeutiques, il n'a pas non plus d'effets secondaires gastriques, ne perturbe pas la fonction rénale ou le canal artériel chez le fœtus, contrairement aux AINS. Enfin, contrairement aux analgésiques opioïdes, il ne provoque ni euphorie ni n'altère l'humeur de quelque manière que ce soit, et est exempt de problèmes de dépendance, de tolérance et de sevrage.

Dans plusieurs études animales on retrouve la mention de « COX-3 » qui serait sélectivement sensible au Paracétamol et qui est en fait un variant d'épissage de la COX-1. Cependant, cette hypothèse n'a toujours pas clairement été transposée chez l'Homme.[7][11-13]

b) L'effet sérotoninergique central

Le Paracétamol stimule l'activité des voies sérotoninergiques (5-HT) descendantes qui inhibent la transmission du signal nociceptif dans la moelle épinière suggérant une modulation indirecte du système.[12,13]

c) L'interaction avec les récepteurs cannabinoïdes et les canaux calciques

En présence d'amidase hydrolase d'acide gras, le Paracétamol forme dans le SNC avec l'acide arachidonique un métabolite actif appelé N-arachidonoylphénolamine ou AM404. L'AM404 augmente l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes sur la membrane post-synaptique en inhibant la recapture de l'endocannabinoïde. L'AM404 est un acteur clé dans un certain nombre de voies de la douleur. Il a été démontré qu'il activait le potentiel récepteur transitoire du vanilloïde de type 1 (TRPV1) situé à la surface des neurones et impliqué dans la modulation de la douleur et qu'il inhibait le facteur de COX, de NO et de la nécrose tumorale (TNF- α), tous impliqués dans des états douloureux aigus et chroniques.[13]

Une équipe de l'INSERM a aussi prouvé l'implication des canaux calciques Cav3.2 présents dans le cerveau et leur inhibition par le composé AM404 exerçant ainsi une activité antalgique. Les canaux Cav3.2 interviennent en aval des récepteurs TRPV1. L'ensemble des processus mis en jeu restent encore à clarifier, ainsi que la localisation précise de leur déroulement au sein du cerveau. [14]

d) Les autres mécanismes antalgiques

Le Paracétamol inhibe également la voie du monoxyde d'azote (NO) par divers récepteurs de neurotransmetteurs, notamment le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et la substance P, en élévation du seuil de la douleur.

e) L'action antipyrétique

Enfin, les propriétés antipyrétiques du Paracétamol sont dues aux effets directs sur les centres thermorégulateurs de l'hypothalamus, qui entraînent une vasodilatation périphérique, une transpiration et donc une dissipation de chaleur. Elles pourraient également être liées indirectement à l'inhibition de la synthèse et de la libération de PG dans le SNC et donc de leur effets sur le centre

de régulation de la chaleur. Une autre hypothèse est que la production centrale de AM404 entraîne l'inhibition de la production de PG dans le cerveau et donc les mêmes effets que ceux cités précédemment.[7,13]

Pour conclure, le Paracétamol présente une efficacité comparable à celle des doses équivalentes standard de nombreux AINS (y compris l'Ibuprofène, le Diclofénac, le Kétorolac et le Parécoxib) avec moins d'effets secondaires. C'est un médicament de première intention utile qui fonctionne en synergie lorsqu'il est associé à un certain nombre d'autres agents, dont l'ibuprofène, la codéine, le Tramadol et la caféine, améliorant ainsi l'efficacité analgésique tout en minimisant les effets secondaires de l'agent auxiliaire.[13]

Cependant, en cas d'insuffisance de glutathion (par exemple lors d'un surdosage de Paracétamol) la NAPQI va s'accumuler dans l'organisme et réagir avec les molécules de la membrane cellulaire, provoquant une nécrose hépatique aiguë.

I.5 Toxicologie

Les données épidémiologiques formelles sur l'incidence et les causes d'atteinte hépatique liée à un toxique n'existent pas. En effet, beaucoup de cas d'atteinte hépatique mineure restent inaperçus. On estime néanmoins que 10% des insuffisances hépatiques aiguës et 5% des ictères sont d'origine toxique. On peut tout de même dire que la moitié des surdosages sont accidentels par un non-respect des posologies et des délais entre les prises. Les risques encourus par la prise de Paracétamol sont souvent méconnus des usagers, du fait de sa bonne tolérance et de la banalisation de son utilisation.[15-17]

I.5.1. Physiopathologie de l'intoxication

Davidson et Eastham ont été les premiers à signaler que le Paracétamol était hépatotoxique en cas de surdosage en 1966.[28] À cette époque, les symptômes que nous connaissons aujourd'hui avaient déjà été mis en évidence chez l'Homme ainsi que chez les animaux d'études.[29]

Le Paracétamol est à l'origine d'une hépatite cytolytique dose-dépendante bien connue. Dans certains cas, elle est associée à d'autres atteintes moins bien connues, comme une insuffisance rénale par exemple. 15 heures après son ingestion, la toxicité du Paracétamol est dépendante de son métabolisme médié particulièrement par les cytochromes P450, essentiellement le CYP2E1 et CYP3A4 qui vont produire la NAPQI (fig.3), et également en plus faible quantité par les CYP1A2 et 2D6.[1,15,16,19]

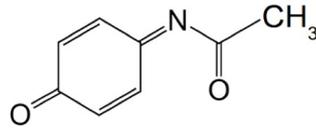


Figure 3 : La N-acétyl-p-benzoquinone imine (source : Google Image)

À la suite d'une ingestion importante de Paracétamol, la NAPQI est produite en grande quantité et sature des voies métaboliques d'inactivation de la molécule par épuisement du glutathion. Elle va alors s'accumuler dans le foie et entraîner la destruction des cellules hépatiques. En l'absence de traitement, le foie ne peut plus remplir ses fonctions et ne filtre plus correctement les toxines provenant des intestins qui vont alors migrer vers le cerveau s'en trouvant donc perturbé. C'est l'encéphalopathie hépatique dont nous parlerons ensuite. Le foie ne permet plus de synthétiser efficacement les facteurs de coagulation exposant le patient à un risque d'hémorragie très important. [15,19,20]

a) Formation d'adduits

Après déplétion des réserves de glutathion cellulaire, la NAPQI va former un conjugué NAPQI-protéine avec les protéines intracellulaires appelé adduit et aboutissant à une nécrose hépatocytaire centrolobulaire fulminante par lyse des hépatocytes (modifications nécrotiques : dégénérescence éosinophile, vacuolisation et modifications pycnotiques des noyaux (fig.4)) après formation d'espèce réactives d'oxygène et d'azote dans les hépatocytes. Lors d'une atteinte hépatique induite par le Paracétamol, l'apparition d'adduits et de protéines dans le sérum est corrélée à l'augmentation du taux d'ASAT et d'ALAT. Leur présence permettrait une affirmation de l'atteinte hépatique et constituerait un marqueur d'atteinte guidant la décision thérapeutique.

Malheureusement, le pourcentage de liaison covalente de la NAPQI aux protéines et l'effet possible sur les activités enzymatiques ne sont pas connus et le rôle de ces adduits dans le développement de la toxicité hépatique induite par le Paracétamol n'est pas clair. Aussi, les résultats de certaines études sur ce sujet sont contradictoires. [15,19,21]

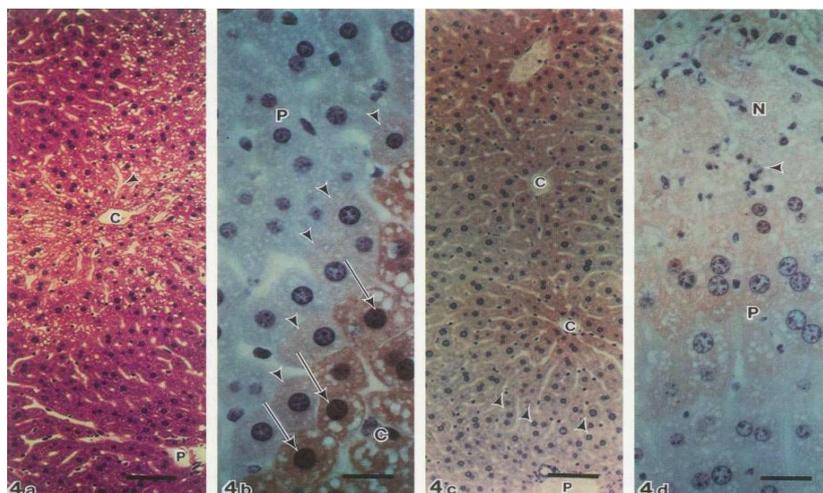


Figure 4 : Modification nécrotiques des hépatocytes après intoxication au Paracétamol [19]

b) Stress oxydatif

Le stress oxydatif ou stress oxydant correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « Espèces Réactives de l'Oxygène » (ERO en français ou ROS en anglais pour Reactive Oxygen Species). Il existe également des espèces réactives de l'azote (ERN) et du chlore (ERCl).[22] Les radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme, à partir d'oxygène dans la cellule, notamment au niveau de la mitochondrie, dans la chaîne respiratoire. Les ERO sont des substances réactives et très toxiques. Le stress oxydatif est causé par un déséquilibre entre les radicaux libres pro-oxydants et les antioxydants. Lorsque les ERO s'accumulent dans la cellule, ils peuvent être neutralisés par des molécules antioxydantes, comme les vitamines E et C, ou des enzymes, comme la superoxyde dismutase.[23]

Dans la toxicité du Paracétamol, il existe plusieurs mécanismes d'augmentation des ERO et ERN induisant un déséquilibre entre les espèces oxydantes et anti-oxydantes.

Un lien existe entre la présence d'adduits de Paracétamol, celle de protéines nitrées et l'apparition de modifications nécrotiques des cellules.[19] D'après les études, les seuls hépatocytes qui développent une nécrose sont ceux où un stress oxydant se produit, et les ERO/ERN sont essentielles au développement de la toxicité du Paracétamol.

c) Blessure et transition de perméabilité mitochondriale (TPM)

L'augmentation du stress oxydatif entraîne une perte du potentiel de membrane mitochondriale. La perméabilité de la membrane mitochondriale aux ions et solutés de faible poids moléculaire augmente alors brutalement. Cela aboutit à un gonflement mitochondrial ainsi qu'une perte de la capacité des mitochondries à synthétiser de l'ATP ; la perte d'ATP conduisant à la

nécrose. De plus, la nécrose hépatique bloque l'élimination du Paracétamol en augmentant sa demi-vie. À une moindre échelle, une apoptose peut aussi survenir par l'ouverture d'un pore dans la membrane externe de la mitochondrie libérant des facteurs pro-apoptotiques et entraînant un clivage de l'ADN. Le taux de fragmentation de l'ADN correspond au taux de développement de l'hépatotoxicité.

La quantité relative d'ATP est donc un facteur important pour déterminer si les hépatocytes meurent par nécrose ou apoptose. Les faibles niveaux d'ATP sont associés à la nécrose alors que des niveaux adéquats d'ATP favorisent l'apoptose.

Collectivement, les données indiquent que la TPM est un mécanisme important de la toxicité du Paracétamol.[16,19,24]

d) Modification du débit sanguin hépatique et du poids du foie

Lors d'une atteinte hépatique induite par le Paracétamol, il a également été rapporté par certains auteurs une congestion hépatique avec augmentation du poids du foie chez l'Homme résultant d'un gonflement des cellules endothéliales et de l'accumulation d'érythrocytes dans les cellules du foie. La pression intra-hépatique et la pression de la veine porte diminuent spectaculairement jusqu'à bloquer le flux sanguin. Le rôle exact de ce blocage est pour l'instant inconnu.

e) Inflammation, cytokines et chimiokines

L'activation des cellules de Küpffer après un surdosage en Paracétamol entraîne une toxicité et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, elles-mêmes associées à la mort cellulaire. D'autres études ont suggéré que ces mêmes cellules neutralisent l'inflammation ou jouent un rôle dans la réparation du foie.

De nombreuses cytokines ont été étudiées et ont un rôle dans les mécanismes hépatiques notamment les IL-6, 8, 10, 11, 13, et le TNF α . L'IL-8 plus fréquente chez les patients avec une toxicité hépatique au Paracétamol pourrait constituer un bon marqueur d'atteinte hépatique. L'ensemble des études nous montrent qu'un équilibre de cytokines pro et anti-inflammatoires est maintenu en termes de toxicité du Paracétamol et aucune cytokine n'est critique pour la médiation de la toxicité. La variabilité génétique de l'expression des cytokines interférant également dans son processus.

Concernant les chimiokines, le mécanisme de leurs effets protecteurs dans la toxicité du Paracétamol reste mal compris.[19]

f) Mécanismes de réparation de la toxicité hépatique

Après une lésion hépatique, dans le but de rétablir l'homéostasie, une série complexe d'événements se produit dans le foie. La prolifération de toutes les populations cellulaires matures existantes se produit, à commencer par les hépatocytes. Le récepteur 1 du TNF α semble avoir son importance dans la régénération des hépatocytes. Le TNF α augmente la concentration de l'IL-6 qui est connue pour avoir des effets pro-mitotiques sur divers types de cellules : à eux deux, ils induisent l'entrée en phase G1 dans le cycle mitotique des hépatocytes et leur progression dans le cycle. STAT3, un facteur de transduction du signal, activera un grand nombre de gènes importants dans la régénération des hépatocytes. On parle aussi de certains facteurs de croissance comme le VEGF qui agit grâce à deux de ces récepteurs : VEGFR1 permettant la survie des cellules (action pro-mitotique et anti-apoptotique) et VEGFR2 permettant la régulation de l'angiogénèse. Il diminue également la surface de nécrose hépatique. Plusieurs mécanismes de réparation du foie à la suite d'une toxicité au Paracétamol semblent donc opérationnels. [19]

Malgré l'ensemble des mécanismes vus ci-dessus, un travail important reste à faire pour affiner les détails des mécanismes de la toxicité du Paracétamol qui ne sont pas toujours très clairs.

I.5.2. Doses toxiques et nomogrammes

a) Doses toxiques

Chez les adultes, une toxicité hépatique est rarement survenue avec des surdoses aiguës inférieures à 10 g, bien qu'une hépatotoxicité ait été rapportée chez des patients à jeun ingérant 4 à 10g de Paracétamol. Les décès sont rares avec moins de 15g. Bien qu'une dépendance psychologique au Paracétamol puisse survenir, la tolérance et la dépendance physique ne semblent pas se développer, même en cas d'utilisation prolongée.[7]

b) Nomogramme et évaluation du risque d'hépatotoxicité

Le nomogramme permet de tracer les concentrations sériques de Paracétamol en fonction du temps écoulé depuis l'ingestion afin de prédire une toxicité hépatique et de procéder ou non au traitement par l'antidote NAC. Au départ, Prescott et al. ont montré que les patients avec des concentrations plus élevées de Paracétamol étaient plus susceptibles de développer une hépatotoxicité, mais avaient également une élimination plus lente du Paracétamol de l'organisme.

Ces observations ont conduit à l'élaboration d'un graphique comportant une série de lignes parallèles reliant la concentration de Paracétamol 4h ou plus après l'ingestion (sur l'axe des y) et le temps écoulé depuis l'ingestion (sur l'axe des x) (fig.5).[25] Le nomogramme contenait à l'origine

deux courbes, la première passant par 200 µg/ml à la quatrième heure et par 50 µg/ml à la douzième heure. La deuxième courbe passant par 400 µg/ml à la quatrième heure et 150 µg/ml à la douzième heure. L'espace au dessus de la courbe supérieure représente les cas à très haut risque. Celui sous la courbe inférieure représente un risque pratiquement inexistant. Le risque entre ces deux courbes étant incertain néanmoins au dessus de la ligne des 200mg/L, les lésions hépatiques étaient presque universelles.[26,27]

Par la suite, pour obtenir une sécurité supplémentaire et après l'apparition de certains cas d'hépatotoxicité sous la ligne des 200mg/L, une nouvelle ligne, 25% en dessous la ligne d'origine, a été ajoutée passant par 150mg/L à la quatrième heure et étant parallèle aux deux autres lignes.

La ligne inférieure est utilisée pour déterminer le besoin d'un traitement par NAC, à l'exception notamment du Royaume-Uni qui utilise la ligne à 200mg/L mais avec une approche d'évaluation des risques pour les patients dont la concentration de Paracétamol se situait entre 200 et 100 mg/ml depuis 1995. Enfin, certains pays utilisent la ligne à 100mg/L pour juger des cas à risque.[27,28]

Pour les patients dont les concentrations sont comprises entre 150 et 200 mg/ml, 100 et 150 mg/ml et en dessous de la ligne de 100mg/ml, ces risques seraient d'environ 1/1250, 1/1850 et 1/4400 patients.[25,28]

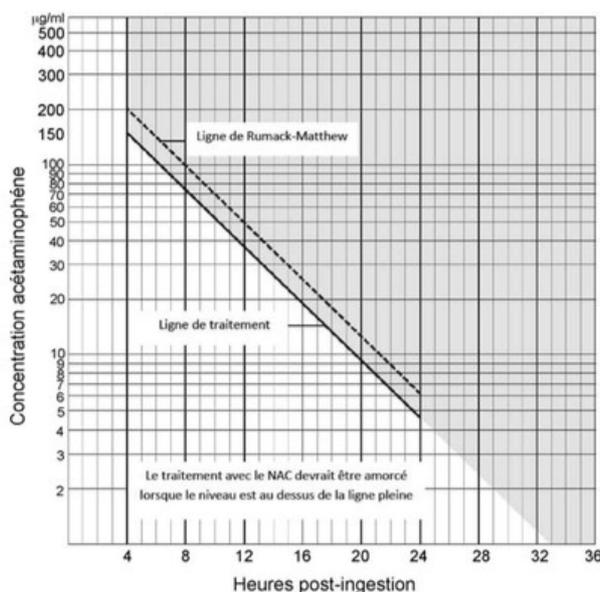


Figure 5 : Nomogramme de Rumack-Matthew[28]

Rappel : Le nomogramme de Rumack-Matthew a été conçu pour les intoxications aiguës lorsque l'absorption est considérée terminée 4 heures après la fin de l'ingestion.[29]

Le nomogramme ne peut être utilisé que pour déterminer le risque hépatotoxique dans une situation bien précise, c'est-à-dire lors d'une ingestion aiguë de Paracétamol en comprimés à un moment donné précis et connu chez un sujet initialement sain. Dans d'autres cas, le nomogramme ne peut être utilisé, par exemple lorsque le délai d'ingestion est inconnu ou supérieur à 24h, lors d'une présentation du patient moins de 4h après l'ingestion, pour les intoxications multiples ou en traitement chronique (doses cumulées supérieures à 10g/24h ou 6g/24h pendant 48h), après ingestion de préparations à libération modifiée ou différée, lors de traitement par association de molécules (Paracétamol et codéine par exemple) ainsi que chez des sujets prédisposés au risque hépatotoxique. En cas de prises chroniques, les critères les plus pertinents sont alors la quantité de Paracétamol ingérée et les résultats des examens biologiques. La recherche du nomogramme commence 4 heures après l'ingestion, heure à laquelle l'absorption du Paracétamol est susceptible d'être complète, et se termine 24 heures après l'ingestion.[1,17][30-32]

c) Ingestions chroniques supra-thérapeutiques de Paracétamol

Il a été démontré que lors d'intoxications chroniques à forte dose de Paracétamol, aucune action n'est nécessaire si la paracétamolémie est inférieure à 66 mol/L et que les résultats d'ALAT et d'ASAT sont inférieurs à 50 UI/L. En revanche, si la paracétamolémie et les taux d'enzymes hépatiques sont augmentées par rapport aux valeurs précédemment mentionnées, un traitement à la NAC doit être débuté. La mesure des taux d'enzymes hépatiques doit être de nouveau réalisée 12 heures plus tard et lorsqu'elles se stabilisent ou régressent, que la paracétamolémie passe sous les 66 mol/L et que l'état clinique s'améliore, le traitement peut être interrompu.[28]

d) Prise en charge de l'intoxication avec une présentation retardée du patient aux urgences

Après une présentation de 8 à 24h post-ingestion aiguë ou plus, le traitement par NAC doit être initié le plus rapidement possible, avant la recherche des signes d'hépatotoxicité au laboratoire. S'il existe des risques d'atteintes hépatiques, le traitement sera poursuivi, en revanche, si aucun risque n'est apparent et que les valeurs biologiques sont bonnes, le traitement sera stoppé. Le nomogramme Rumack-Matthew n'est pas valable en cas de présentation tardive et ne doit pas être utilisé pour orienter la gestion médicale dans ces cas.[33]

e) Facteurs de risques de toxicité chronique au Paracétamol

Les administrations répétées de doses élevées ou à des intervalles de temps réduits constituent un risque supplémentaire de toxicité hépatique. C'est également le cas lorsque les stocks

de glutathion sont réduits (jeûne, alcoolisme chronique, infection VIH, maladie rénale ou hépatique, âge avancé) ou lors de l'activation des cytochromes hépatiques risquant d'augmenter les concentrations de NAPQI (ingestion d'alcool, tabagisme, consommation de divers médicaments : Isoniazide, Rifampicine, Phénytoïne, Phénobarbital, Barbituriques, Carbamazépine, Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, Zidovudine).[1]

Les facteurs prédictifs défavorables sont une admission tardive et un retard dans la prise en charge thérapeutique, des taux de Paracétamol supérieurs à 200 µg/mL à la quatrième heure et à 30µg/mL à la quinzième heure respectivement (150 µg/mL et 25 µg/mL pour les patients à risque), le développement d'une acidose, d'une encéphalopathie et d'une insuffisance rénale.[34]

I.5.3. Diagnostic de l'intoxication

La concentration sérique de Paracétamol ou paracétamolémie est la base du diagnostic et du traitement. Cette concentration est utile même en l'absence de symptômes qui sont pour la plupart du temps, retardés. L'horaire précis d'ingestion sera activement recherché ainsi que son délai depuis la présentation aux urgences du patient. On cherchera aussi le nombre d'ingestions, la quantité administrée et l'éventuelle association à d'autres toxiques.[1] Le pic de la concentration sanguine du Paracétamol n'excède généralement pas 20 mg/l (132 µmol/l) à dose thérapeutique.

- Le seuil qui impose d'initier le traitement par le NAC n'est pas unanime pour tous les pays. En France, il est situé à 150 mg/l (990 µmol/l) à la quatrième heure.[35]
- Ce seuil est plus bas en cas de facteurs de risque (*cf partie I.5.2.5.*)

Des examens complémentaires peuvent être réalisés par exemple les transaminases (ASAT, ALAT), l'INR, la créatinine, la glycémie, la gazométrie et également un ECG ou un test de grossesse.[32]

I.5.4. Dosage du paracétamol

Le dosage du Paracétamol est indiqué en cas de suspicion d'intoxication aiguë et chez tout patient algique qui présente des troubles hépatiques dans le but de vérifier toute consommation de Paracétamol inavouée ou négligée. Le Paracétamol peut être dosé selon plusieurs méthodes : la méthode chimique colorimétrique, la méthode enzymatique, la méthode immunologique.

Le dosage est réalisé sur sérum ou plasma hépariné prélevé au moins 4h après l'ingestion. Les dosages effectués moins de 4h après l'ingestion ne sont pas fiables car l'absorption peut être incomplète. Le dosage doit être réalisé en urgence compte tenu des conséquences thérapeutiques. Une heure après la prise, la valeur de référence se situe entre 10 et 20 mg/L. La toxicité du foie est observée lorsque les taux sont compris entre 150 et 250 mg/L à la quatrième heure ou entre 30 et 50

mg/L à la quinzième heure. La paracétamolémie potentiellement létale se situe entre 160 et 400 mg/L. En règle générale, la paracétamolémie diminue de moitié toutes les deux heures. Si elle stagne ou ne baisse que très légèrement, le risque de toxicité hépatique existe. Enfin, la demi-vie augmente en cas d'intoxication et si elle dépasse les 4h, la toxicité hépatique est certaine. [16,17,36,37]

Pour causer une intoxication hépatique, un surdosage oral aigu doit correspondre à une dose ≥ 150 mg/kg chez l'adulte en 24 h ce qui correspond à au moins une boîte de Paracétamol. Pour certains auteurs, le seuil chez l'adulte est de 200 mg/kg en absence de facteurs de risque hépatique.

I.5.5. Signes cliniques et biologiques de l'intoxication

La clinique évolue en 4 stades :

- **Le stade 1, de 0 à 24h post-ingestion appelé stade pré-lésionnel** : la symptomatologie est absente ou les signes digestifs sont mineurs (douleurs abdominales, vomissements, anorexie, nausée). L'examen physique peut révéler une pâleur, un malaise ou une hyper-sudation et de la fatigue.

- **Le stade 2, de 24 à 72h post-ingestion** : résolution ou non des symptômes initiaux, douleur abdominale dans le quadrant supérieur droit, tachycardie, nausées, vomissements, ictère, augmentation des transaminases et, dans des intoxications sévères, augmentation des taux de bilirubine et de l'INR. Certains patients peuvent signaler une diminution du débit urinaire.

- **Le stade 3, de 3-4 jours post-ingestion, appelée stade hépatique** : insuffisance hépatique et/ou rénale, pancréatite, ictère, coagulopathie, hypoglycémie, encéphalopathie hépatique progressive, acidose métabolique marquant la nécrose hépatique. Atteinte des taux maximaux en ASAT, ALAT, bilirubine et INR. Le bord hépatique est douloureux et les nausées et vomissements sont toujours présents.

- **Le stade 4, plus de 5 jours post-ingestion, appelée stade de récupération** : résolution complète et sans séquelles des symptômes et retour à la normale de l'histologie et de la biologie en quelques semaines à quelques mois OU évolution vers une insuffisance hépatique potentiellement mortelle entre le 3e et le 10e jour en absence de greffe du foie. C'est la région centrolobulaire qui sera plus particulièrement atteinte du fait de sa richesse en cytochromes P450 2E1 et donc en NAPQI. L'évolution vers une défaillance multi-viscérale est possible et le décès est inévitable entre le 2e et le 7e jour si la nécrose atteint plus de 60%. [1,16,31]

Le premier stade étant asymptomatique, il est très important de déterminer le moment précis de l'ingestion ce qui fait toute la difficulté de la prise en charge.

I.5.6. Conséquences de l'intoxication

a) L'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication de l'IH, qu'elle soit aiguë ou chronique, elle signe la gravité de la maladie et correspond à un ensemble de manifestations neurologiques et psychiatriques pouvant aller jusqu'au coma. Le diagnostic d'EH chez un patient repose sur la mise en évidence de troubles de la conscience à des degrés variables, associés à des troubles de la personnalité et à des anomalies neurologiques.[38,39]

Les facteurs majeurs de l'EH sont l'hyperammoniémie et l'augmentation concomitante de glutamine dans le cerveau notamment dans les astrocytes provoquant leur gonflement, un stress osmotique et donc un oedème cérébral et une hypertension intracrânienne. Les astrocytes ont plusieurs fonctions métaboliques critiques impliquées dans le maintien et la régulation du micro-environnement extracellulaire. Ils participent à la régulation de l'eau dans le cerveau, détoxifient l'ammoniac qui est neurotoxique et maintiennent des niveaux normaux de glutamate extracellulaire.

L'ammoniac sous forme de base libre NH_3 , lorsqu'il est présent en grande quantité, pénètre la barrière hémato-encéphalique (BHE) au niveau du cerveau par diffusion où il est métabolisé presque exclusivement en glutamine (ammoniac + glutamate) par la glutamine synthétase localisée en grande partie dans les astrocytes. La glutamine synthétisée agit comme osmolyte et augmente le volume cérébral. L'ammoniac provient essentiellement de la dégradation des protéines et acides aminés de l'alimentation par les glutaminases des bactéries de la flore digestive.[39-41]

La plupart des patients atteint d'EH développent rapidement des anomalies électrolytiques, métaboliques et de la coagulation. Ils souffrent fréquemment d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et/ou du syndrome de détresse respiratoire, entraînant une défaillance multi-viscérale et sont également très sensibles aux infections. Les épisodes d'encéphalopathies sont le plus souvent totalement réversibles spontanément mais pour les cas les plus graves et en l'absence de transplantation, le taux de mortalité reste très élevé (60% à 80%).[42,43]

Les principales causes de décès sont la septicémie et/ou l'oedème cérébral entraînant une hypertension intracrânienne (HTIC) et une mort cérébrale secondaire par hernie transtentorielle, infarctus médial temporal, thalamique et occipital, et mort du tronc cérébral.[40]

L'EH est classée par stades ou grades :

Critères de Conn et Lieberthal		Critères de West-Haven	
Stade	Signes neuropsychiatriques	Grade	Caractéristiques
I	Confusion légère, euphorie ou dépression, diminution de l'attention, ralentissement de la capacité à réaliser des tâches mentales, troubles du sommeil, irritabilité	0	Aucune anomalie détectée
II	Somnolence, léthargie, déficits importants de la capacité à réaliser des tâches mentales, modification de la personnalité et du comportement, désorientation intermittente	1	Inconscience légère, euphorie ou anxiété, durée d'attention réduite, faculté de calcul réduite, léthargie ou apathie
III	Somnolence, incapacité à réaliser des tâches mentales, désorientation, confusion, amnésie, parole incompréhensible	2	Désorientation dans le temps, changement de personnalité, comportement inapproprié
IV	Coma	3	Somnolence, réactivité aux stimuli, confusion, désorientation
		4	Coma

Tableau 1: Critères de classification de l'EH, ceux de West Haven sont les plus utilisés [39][41]

Les traitements médicamenteux spécifiques de l'encéphalopathie sont peu efficaces, en particulier en cas d'encéphalopathie sévère. Dans les encéphalopathies de stade 1 ou 2 dites modérées, la prise en charge consiste à identifier et traiter les potentiels facteurs précipitants (infections, hémorragie gastro-intestinale, prise de médicaments sédatifs, hyponatrémie, hypoglycémie, déshydratation +/- insuffisance rénale, surdosage en Lactulose) et à éviter les facteurs aggravants (TIPS, IH grave).[44]

Dans les encéphalopathies de stade 3 ou 4 dites sévères, en plus de ces mesures, une prise en charge en réanimation est nécessaire. Malgré des mesures spécifiques de réanimation, les chances de guérison spontanée des formes les plus sévères d'IHA sont faibles et la transplantation hépatique (TH) en urgence est fréquemment indispensable.

b) L'œdème cérébral

L'œdème cérébral induit une augmentation de pression intracrânienne (PIC) et reste la cause principale de décès au cours des hépatites fulminantes. Il constitue un critère suffisant pour enclencher un processus de transplantation hépatique, seulement il doit être diagnostiqué le plus tôt possible et les techniques de détection précoce ne sont pour l'instant pas très fiables.[45]

La PIC normale chez l'adulte va de 10 à 15 mmHg et l'HTIC devient cliniquement pertinente lorsque la PIC dépasse 20 mmHg, le but de la prise en charge est donc de maintenir la pression à une valeur inférieure à 20mmHg.[40,46]

Les traitements pour diminuer le flux sanguin cérébral et le volume sanguin intracrânien consistent principalement en une hyperventilation (induit une réduction de la PIC par vasoconstriction des vaisseaux sanguins cérébraux) et en une administration d'Indométacine (induit une vasoconstriction cérébrale, des modifications du pH extracellulaire et une réduction de la température cérébrale).

Enfin, l'administration de l'antidote NAC en cas d'insuffisance hépatique induite par le Paracétamol a été associée à une diminution de l'incidence de l'œdème cérébral, une augmentation de l'apport en oxygène au tissu hépatique et à une amélioration de la survie.[33]

c) Les autres conséquences

Parmi les autres conséquences en cas d'hépatite fulminante, on retrouve les infections notamment chez le patient comateux, les anomalies hémodynamiques, les anomalies de la coagulation (TP<30% avec un facteur V<30%) et les anomalies métaboliques comme l'hypoglycémie ou l'acidose lactique.[17][45]

I.5.7. Traitements de l'intoxication

La prise en charge d'une hépatite toxique est surtout symptomatique et basée sur une surveillance clinique et biologique rapprochée notamment des enzymes hépatiques, du TP et des facteurs de la coagulation.[15] La première mesure évidente consiste en l'arrêt de la consommation du Paracétamol.

a) Le charbon activé

Le charbon activé est une poudre noire insoluble, obtenue par pyrolyse de matières végétales riches en carbone. Un traitement à haute température lui donne une structure poreuse et une surface d'absorption de 1000 à 1500 m²/g. Il est indiqué chez les patients alertes ayant ingéré une dose potentiellement toxique jusqu'à une heure auparavant. Après une heure, l'efficacité du charbon est incertaine. Les administrations répétées de charbon toutes les 4 à 6h peuvent être envisagées lors d'ingestions massives mais le bénéfice clinique pour le patient intoxiqué n'a jamais été démontré. Enfin chez le patient somnolent ou inconscient, les voies respiratoires doivent être protégées avant d'administrer le charbon par une sonde gastrique.[1,17,47,48]Le charbon est disponible dans deux spécialités : Carbomix® ou Toxicarb®.[49] Le charbon de la pharmacopée, que l'on trouve dans toutes les pharmacies, est moins coûteux et convient également mais la capacité d'adsorption des granulés et comprimés de charbon est insuffisante pour être utilisés dans les intoxications. Le charbon activé s'utilise en suspension dans l'eau (240ml d'eau pour 20g de charbon) à raison de 30

à 50g chez l'adulte bien que cette posologie soit tout à fait empirique.

b) Les antidotes

Pour les toxiques lésionnels comme le Paracétamol, l'antidote doit être employé avant l'atteinte organique. Passé ce délai, il ne peut entraîner aucun bénéfice même à dose efficace.[17]

Le glutathion, antidote naturel

Le glutathion est une protéine naturellement produite par l'organisme et composée de 3 acides-aminés : l'acide glutamique, la glycine et la cystéine. Il existe sous forme réduite (GSH) et sous forme oxydée (GSSG). La vitamine C, le sélénium, la glutamine et les fruits et légumes de l'alimentation contribuent à augmenter les stocks endogènes de glutathion. L'homéostasie du rapport GSH/GSSG permet de limiter les conséquences du stress oxydatif et des radicaux libres ce qui lui offre un rôle d'anti-oxydant naturel.[50]

Son rôle (sous forme réduite) dans le métabolisme du Paracétamol est de détoxifier la NAPQI. Grâce à son résidu cystéine, le glutathion jouera le rôle d'électrophile et fixera la NAPQI. Le conjugué glutathion-NAPQI sera ensuite transporté en dehors des cellules du foie et transformé en acide mercapturique qui sera soit conjugué avec la NAC soit relargué dans le circulation pour être éliminé par voie urinaire.[51] Son administration en cas d'intoxication au Paracétamol semble être une solution évidente mais le glutathion n'entre pas facilement dans les cellules et n'a aucune action protectrice dans les études animales à moins d'être administré à très fortes doses.

Le glutathion est cofacteur de la détoxification des peroxydes par la glutathion-péroxydase or lors d'une intoxication au Paracétamol les réserves de glutathion s'épuisent et le mécanisme de détoxification des peroxydes est compromis, augmentant le stress oxydatif.[19]

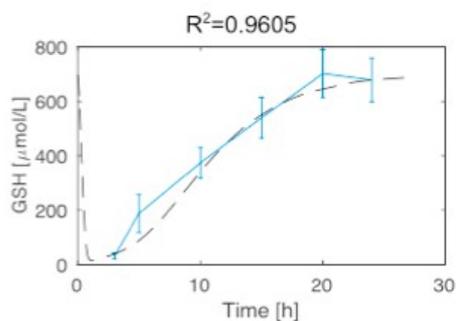


Figure 6 : Résultats de la simulation *in silico* de la concentration du glutathion (GSH) après une administration de Paracétamol.[51]

La N-acétylcystéine ou NAC

Au début des années 1990, la NAC a été proposée dans le traitement de l'hépatite fulminante au Paracétamol. Depuis la NAC est devenue l'antidote de choix dans les intoxications au Paracétamol et a prouvé son efficacité dans le traitement des doses toxiques pour l'organisme. La forme la plus largement utilisée dans le monde est celle par voie IV mais aux Etats-Unis par exemple, une forme orale a été mise au point.[25]

C'est un précurseur du glutathion qui va permettre l'augmentation de la concentration de glutathion disponible dans l'organisme grâce à la production de cystéine et donc permettre la conjugaison au NAPQI (fig.7). Elle constitue aussi une source de sulfates et va améliorer la sulfoconjugaison du Paracétamol non métabolisé, jouer le rôle d'anti-inflammatoire et d'antioxydant. Le flux sanguin micro-circulatoire est favorisé, améliorant ainsi l'apport local d'oxygène aux tissus périphériques entraînant une diminution de la morbidité et de la mortalité, même lorsque l'administration a lieu dans le cadre d'une hépatotoxicité établie et lors d'une administration tardive.

L'effet protecteur est maximal si l'antidote est administré moins de 8 à 10 heures après l'ingestion. Au-delà de ce délai, le risque d'altération hépatique sévère augmente rapidement.[16] La NAC est indiquée au cours des intoxications graves au Paracétamol (dose supposée ingérée $\geq 125\text{mg/kg}$), confirmées par le dosage de la molécule et interprétée sur le nomogramme de Rumack et Matthew (fig.5).[15,17,31] La décision de son administration est fonction des résultats du dosage du Paracétamol et se base sur la ligne de traitement du nomogramme. Elle dépend aussi fortement de la dose initiale et du temps écoulé depuis l'ingestion.[51] La prise de décision concernant l'administration de la NAC peut parfois être compliquée car il est très souvent difficile en milieu clinique d'obtenir la dose exacte ingérée ou encore le temps précisément écoulé depuis cette ingestion. Après 24 heures, le bénéfice de l'antidote est discutable, mais il doit cependant être administré. Aussi, il a été démontré que le traitement par la NAC diminuait le taux de mortalité chez les patients présentant une insuffisance hépatique fulminante, même en l'absence de taux sériques mesurables de Paracétamol.[1,15] Enfin, la NAC doit être administrée jusqu'à ce qu'une intoxication soit exclue voire, jusqu'à la disparition de toute paracétamolémie détectable.[31,45]

Vous retrouverez les modalités de prise en charge de la NAC, ses posologies selon le contexte de l'intoxication ainsi que ces effets indésirables en annexe 2.

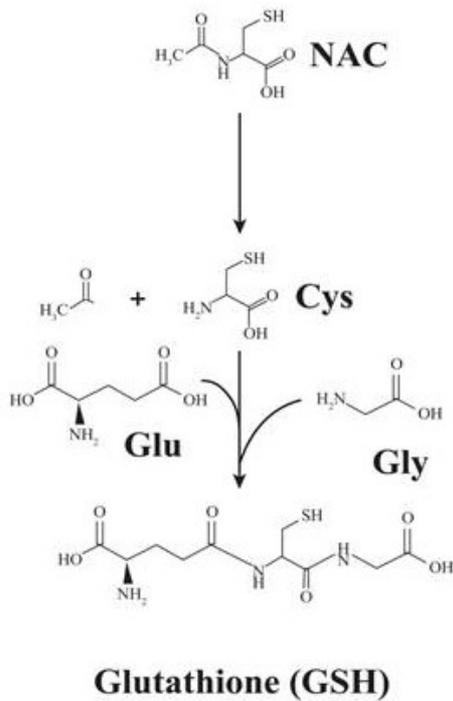


Figure 7 : Formation de glutathion à partir de la NAC [52]

La cystéamine

La cystéamine agit également comme précurseur du glutathion ; donneur alternatif de -SH ou inhibiteur de l'oxydation du Paracétamol en métabolite toxique. Elle est efficace dans la protection contre les lésions hépatiques graves dans l'intoxication au Paracétamol lorsqu'elle est administrée dans les 10h suivant l'ingestion et jusqu'à 12h. Passé ce délai, elle serait inefficace voire pourrait être nocive chez des patients souffrant déjà de lésions hépatiques graves car elle n'est pas métabolisée par le foie déjà endommagé et peut précipiter un coma hépatique. Malgré son efficacité, la cystéamine provoque des nausées, vomissements et une somnolence.[53,54]

La méthionine

La méthionine a une activité similaire à celle de la NAC toutefois, la NAC est actuellement utilisée beaucoup plus fréquemment comme traitement standard. La NAC présente l'avantage de pouvoir être administrée par voie orale ou parentérale alors que la méthionine n'existe que par voie orale. La NAC est rapidement hydrolysée tandis que la méthionine aurait un délai d'action plus lent. La méthionine est cependant beaucoup moins chère que la NAC. En cas de surdosage en Paracétamol avec la méthionine comme option de traitement, les exigences posologiques sont de 2,5g toutes les 4h et jusqu'à 10g au total. La méthionine par voie orale a été associée à des effets indésirables tels que nausées, vomissements, somnolence, irritabilité, éruptions cutanées, urticaire et parfois des réactions anaphylactoïdes plus graves survenant avec la dose initiale de «charge». Globalement, les preuves d'innocuité de la NAC sont beaucoup mieux comprises que celles de la

méthionine en raison de son utilisation fréquente comme traitement de référence.[54,55]

c) Les autres traitements

L'évacuation gastrique

L'évacuation gastrique par lavage de l'estomac ou par administration d'un anti-émétique a longtemps fait partie du traitement standard dans les intoxications, le but étant de limiter l'absorption du toxique par l'organisme. Cependant l'utilité de ces traitements a été réévaluée en 2013 et son intérêt clinique n'a pas été démontré. Son utilisation en routine n'est pas systématique et s'évalue donc au cas par cas notamment si le patient se présente suffisamment tôt pour que le traitement se trouve encore dans l'estomac.[47]

La transplantation hépatique (TH)

À ce jour, la transplantation d'un greffon fonctionnel est le meilleur traitement pour maîtriser l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne et représente un traitement de choix de l'hépatite fulminante en l'absence de récupération spontanée notamment dans les suites d'un surdosage en Paracétamol.[56] Les cas les moins graves se résolvent en général complètement et spontanément.[57] Concernant le don d'organe en France, il n'y a pas de registre du « OUI ». En effet, la loi décide que nous sommes tous donneurs sauf si nous avons exprimé notre refus d'être prélevé.[58] Après une TH, la survie à trois mois est proche des 80%. Cependant, le développement de techniques d'assistance hépatique comme le système MARS, le système Hépatassist, et le système Elad ont été mises au point pour permettre l'attente du greffon.[45]

Etant donné que seuls 15% à 20% des patients atteints d'hépatite fulminante survivront sans transplantation, les personnes les plus susceptibles de bénéficier de la TH doivent être identifiées avec précision pour éviter le gaspillage de greffon et optimiser l'utilisation de ceux disponibles. De plus, la maladie évoluant rapidement, la décision de greffe doit être prise le plus tôt possible.[59] Les critères de transplantation présentés en annexe 3 correspondent à un ensemble d'indicateurs pronostiques précoces permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une TH, de « trier » les patients qui risquent de présenter dans un futur proche une mortalité élevée et nécessiteront une TH de ceux qui sembleraient pouvoir réussir à guérir spontanément avec les autres traitements symptomatiques classiquement utilisés.

Les systèmes d'assistance du foie

Ils sont mis en œuvre pour assurer une suppléance transitoire en attendant la TH et permettre

l'élimination ou en tout cas la réduction des concentrations de molécules toxiques pour l'organisme qui s'accumulent en cas d'IH (ex : NH₃, lactate, urée, bilirubine...).

- Les foies bioartificiels

Des hépatocytes fonctionnels de différentes origines (porcine, hépatoblastome, pièce d'hépatectomie, cellules souches) se trouvent dans un bioréacteur à membranes où auront lieu les échanges avec le sang du patient. Les membranes permettent de filtrer les molécules toxiques cependant l'origine de certains hépatocytes peut poser différents problèmes comme la transmission d'infection ou la formation de métastases. Cette technique permet l'amélioration de l'EH, de l'HTIC ainsi que l'ammoniémie et la bilirubinémie. On compte parmi les foies bioartificiels, les systèmes ELAD (hépatoblastome) ou HepatAssist (plasmaphérèse + purification sur colonne d'hépatocytes porcins).[45] HepatAssist, toujours à l'étude, montre une amélioration de la survie du patient.[60]

- La transplantation d'hépatocytes

L'objectif est de restaurer la fonction hépatique par transplantation d'hépatocytes provenant soit de pièce d'hépatectomie, de foie récusés pour une TH ou de greffons réduits. La transplantation des hépatocytes est réalisée par injection dans la veine porte, l'artère splénique ou en intrasplénique. 30% des hépatocytes injectés vont s'implanter dans la rate et/ou le foie en fonction de la voie d'injection. Les résultats d'études chez l'Homme sont plus modestes que ceux chez l'animal. On observe tout de même une amélioration du TP, de l'EH, de l'ammoniémie, de la PPC et de l'état circulatoire. Les patients reçoivent en général par la suite une TH classique. Le problème de cette technique réside en l'approvisionnement en hépatocytes et au choix de leur origine.[60]

- Le système MARS®

Le système MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) est une technique d'épuration extracorporelle, destinée à suppléer de manière artificielle la fonction de détoxification du foie chez le patient en IH (fig.8). Il est composé d'un circuit d'épuration conventionnelle associé à un circuit d'épuration spécifique utilisant une membrane d'échange vers un dialysat enrichi à 20% par une solution d'albumine humaine concentrée (20g/100ml). Le dialysat est régénéré par passage dans un module d'hémodialyse/hémofiltration puis sur une colonne de charbon et une colonne de résine. Grâce au dialysat, le système permet non seulement de filtrer les toxines hydrosolubles via la membrane d'épuration conventionnelle, mais également les toxines non hydrosolubles, liées à l'albumine via la membrane spécifique.

Ce système permet à un patient en IHA de patienter avant une transplantation, en améliorant l'état circulatoire, l'hyperbilirubinémie, l'EH et la fonction rénale, et en réduisant l'œdème cérébral (augmentation du débit sanguin cérébral et de la consommation en O₂, diminution de la PIC). Toutefois, le bénéfice n'est que de courte durée et la dialyse à l'albumine n'a d'intérêt pratique que si une transplantation peut être réalisée à court terme, ce qui est rarement le cas. Et il y a tout de même des rapports de cas de thrombopénies dans les études réalisées. [60-63]

Le système MARS® qui est toujours à l'étude doit encore prouver sa valeur dans des essais contrôlés chez les patients atteints d'IHF.[40]

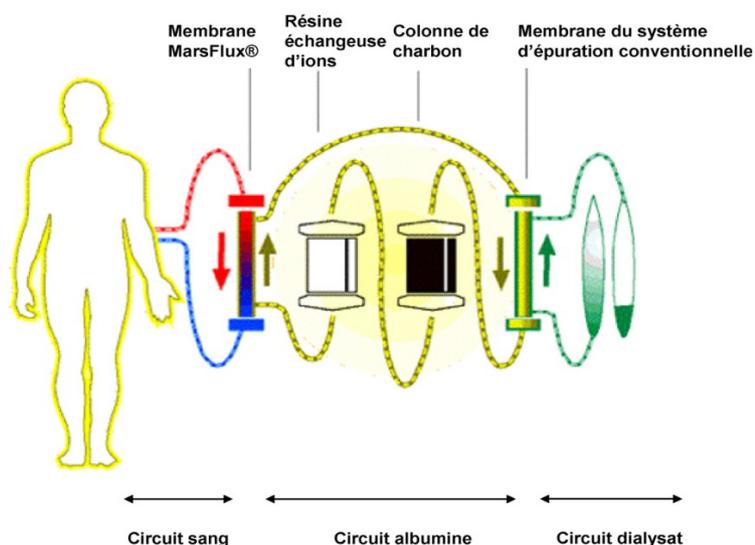


Figure 8 : Le circuit d'épuration MARS®



Figure 9 : Le moniteur MARS®[61]

- Le système Prometheus

Ce système est proche du système MARS et permet aussi la filtration de molécules liées à l'albumine par traitement sur colonnes absorbantes puis le sang est soumis à une hémodialyse conventionnelle pour éliminer les molécules hydrosolubles. Il permet la diminution de la bilirubine, des acides biliaires, du NH₃, de la cholinestérase, de l'urée et de la créatinine.[60]

I.5.8 Complications de l'intoxication au Paracétamol

a) La néphrotoxicité

De nombreuses études ont montré que de fortes doses de Paracétamol provoquent des lésions rénales chez l'homme après un surdosage en Paracétamol. Une étude a montré que les taux de créatinine en circulation étaient ≥ 2 mg/dL (177 μ mol/L) (intervalle de référence: 0,7–1,2 mg/dL ou 60–115 μ mol/L) chez environ 50% des patients avec une IHA induite par le Paracétamol.[47] Mais les résultats concernant les consommations chroniques de faibles doses de Paracétamol

semblent contradictoires. On pense que l'endotoxémie provoquée lors de l'intoxication serait un effet direct des métabolites du Paracétamol, de sa liaison aux protéines et de son influence sur les mitochondries. Une lésion rénale aiguë est un facteur prédictif de l'issue défavorable du patient après un surdosage en Paracétamol, probablement parce qu'elle contribue au décès après une défaillance de plusieurs organes.

b) La toxicité pulmonaire

Une utilisation fréquente de Paracétamol est liée à des signes d'asthme. De même, les ventes régionales de Paracétamol en Europe seraient corrélées à l'incidence de maladies respiratoires et l'exposition prénatale à la molécule pourrait être associée à l'asthme, à la respiration sifflante et à d'autres problèmes respiratoires plus tard dans la vie. L'exposition au Paracétamol a également été associée au développement d'une maladie pulmonaire obstructive chronique.[24]

c) Les effets perturbateurs endocriniens et les conséquences sur le développement sexuel

Un risque légèrement accru de cryptorchidie après exposition prénatale au Paracétamol d'au moins 4 semaines a été rapporté chez l'homme dans quelques études. Un travail réalisé par des chercheurs de l'INSERM sur des explants testiculaires d'homme adulte, a montré qu'à une exposition à des concentrations équivalentes à celles retrouvées dans le plasma en cas de prise de Paracétamol, la molécule perturbe la production d'hormones stéroïdiennes (baisse de production de testostérone) et d'autres facteurs nécessaires à la masculinisation et la fertilité.[63]

Même si plusieurs études indépendantes admettent une association entre antalgiques et risque de cryptorchidie, dans l'ensemble, les résultats concernant les effets endocriniens du Paracétamol sont limités et contradictoires et il n'existe actuellement aucune preuve indiquant que l'exposition intra-utérine au Paracétamol puisse altérer de manière significative le développement sexuel ou la santé de la reproduction plus tard dans la vie.

d) Les autres complications

Des recherches sont en cours dans d'autres domaines pour comprendre l'action du Paracétamol lors des intoxications et admettre ou non sa responsabilité notamment dans la cardiotoxicité, l'ototoxicité et dans les troubles neuro-développementaux et neuro-comportementaux (TSA, TDAH). Les études sont la plupart du temps contradictoires, manque d'éléments, de preuves solides ou ne sont tout simplement pas encore transposables chez l'Homme.[24,64,65]

1.6. Cas particuliers

L'ensemble des cas particuliers seront traités en annexe 4.

1.7. La place du Paracétamol en France

1.7.1. La consommation du Paracétamol en France

On a pu constater que dans 5 pays européens sur 7 : la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni, le Danemark et la Suède, le Paracétamol est majoritairement utilisé par la population, devant l'Ibuprofène, l'Aspirine ou les autres AINS.[66]

En Europe, la France se trouve en première place des pays les plus consommateurs d'analgésiques pour sa consommation de Paracétamol. D'après une étude réalisée par l'ANSM, la consommation de Paracétamol en France (y compris les cinq départements d'outre-mer : Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion, Mayotte) entre 2006 et 2015 aurait augmenté de 53%. Depuis 2008, les dosages à 1g sont les formes les plus utilisées avec une hausse de 140% sur la même période, alors que les ventes de formes à 500mg ont diminué de 20%. En 2013, les analgésiques en première position des ventes de PMF en quantité étaient des spécialités à base de Paracétamol. En 2017, la classe thérapeutique dans laquelle se trouve le Paracétamol est toujours en première position sur le marché en volume comme en valeur. Enfin, parmi le top 5 des nouvelles références de la vente libre en février 2019 en volume, on retrouve du Paracétamol 1g de chez Zentiva. Le Paracétamol représenterait 64% du marché total des antalgiques et sa disponibilité en automédication n'expliquerait qu'en partie son usage majoritaire car 84% des ventes de Paracétamol en volume en France se feraient sur prescription.[67,68]

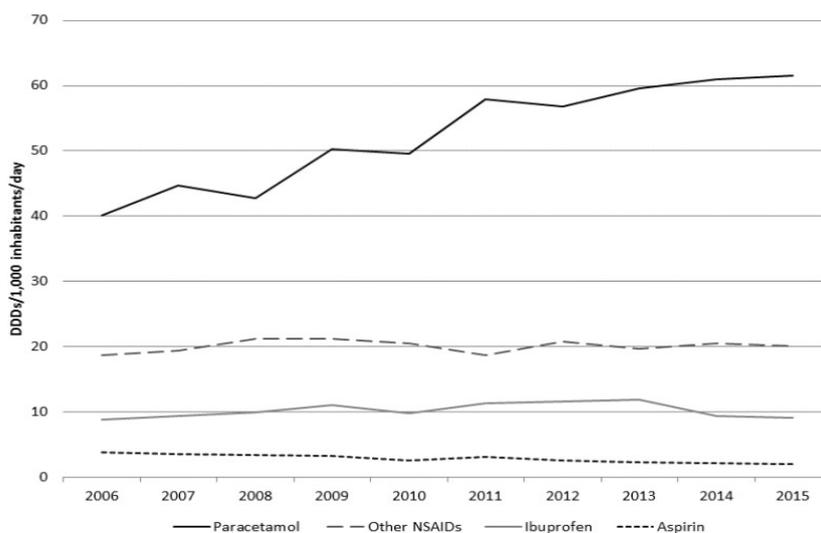


Figure 10 : Consommation des analgésiques non-opioïdes en France en 2006-2015[69]

I.7.2. Les intoxications au Paracétamol en France et en Europe

En Europe, l'étude SALT a permis de déterminer le nombre de TH dans les suites d'une IHA liées à la consommation et donc aux ventes de Paracétamol dans 7 pays dont la France. 114 TH sur 111 incriminaient une intoxication au Paracétamol et sur 301 TH déclarées sans étiologie, 81 avaient été exposées au Paracétamol sans surdosage. En moyenne, une TH survient donc, selon cette étude, tous les 10 jours en Europe. Elle compare aussi les consommations par pays avec 51,5 g par habitant et par an en France, contre 34,9 g par exemple au Royaume-Uni et 24,1 g en Irlande. Cependant le Paracétamol étant remboursé en France, les quantités enregistrées pour ses ventes peuvent y sembler plus importantes que dans les autres pays européens[57]

A Londres et à Copenhague, c'est le Paracétamol qui entraîne le plus de cas d'IHA (voire de décès ou de TH) avec respectivement 55% et 74% des cas, alors qu'en Europe centrale, l'hépatite B est l'étiologie la plus répandue avec 45% des cas.[62]

La France quant à elle, a la plus forte utilisation de Paracétamol par habitant mais le troisième taux le plus faible de transplantation liée à un surdosage. Cependant le Paracétamol est tout de même le deuxième médicament à l'origine des appels d'urgence au centre antipoison de Paris pour les intoxications volontaires et est le premier médicament incriminé dans les intoxications accidentelles devant le Bromazépam, l'Ibuprofène et le Tramadol.[31,57]

Pour certains pays, le nombre important d'intoxications est corrélé avec la facilité d'accessibilité au produit qui est disponible en dehors des pharmacies. C'est notamment le cas des Etats-Unis et du Royaume-Uni.

I.7.3. La distribution du Paracétamol en France

Les deux canaux de distribution principaux concernant le Paracétamol sont les laboratoires par commandes directes ou les grossistes répartiteurs qui sont plutôt sollicités en cas de dépannage. Les deux laboratoires responsables de la majorité de la répartition du Paracétamol (plus de 80%) sur le territoire français sont Sanofi pour le Doliprane et UPSA pour le Dafalgan et l'Effergal. Chez le leader Sanofi, les ventes de Doliprane ont atteint 323 M€ en 2017 soit 9,2% du CA total de l'entreprise. Une quinzaine de génériqueurs se répartit les 20% restants du marché.[4]

I.7.4. La législation du Paracétamol en France

La France dans les années 1980 est le premier pays à limiter la quantité de Paracétamol à 8 grammes par boîte pour réduire les risques lors de tentatives de suicide. Depuis 1998, le Paracétamol « caché » dans les spécialités associées à d'autres molécules pose problème pour la distinction du consommateur. Des messages d'alerte ont été diffusés. Aujourd'hui, toute publicité

audio ou visuelle doit citer le message : « Ce médicament contient du Paracétamol. Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage ».[70] En 2018, l'ANSM lance un appel à la consultation publique pour la mise en place d'un message d'alerte sur les boîtes et sur l'harmonisation des mentions visant à prévenir le risque hépatique.[71](Voir annexe 5)

Enfin, d'après le site de l'Ordre des Pharmaciens, « en l'absence de prescription, la quantité maximale à délivrer recommandée est conforme à la durée du traitement indiquée dans le RCP. La quantité ne peut excéder un mois de traitement à posologie usuelle ou la quantité maximale nécessaire pour les traitements d'épisode aigu ». A l'inverse, « une quantité minimale d'achat ne peut être exigée ou suggérée. Le patient doit avoir la possibilité de ne commander qu'une seule boîte d'un médicament ». Ce qui signifie qu'un patient venant chercher du Paracétamol sans ordonnance peut acheter en une seule fois jusqu'à une quantité correspondant à 1g quatre fois par jour pendant un mois, soit 15 boîtes de Paracétamol 1g.[72]

Partie II : Etude des ventes de Paracétamol, de sa dispensation et de sa consommation chez l'adulte en officine

II.1. Etude régionale des ventes de Paracétamol dans 3 pharmacies de la Somme

II.1.1. La place du Paracétamol dans l'automédication

Comme vu précédemment, le pourcentage de médicaments non prescrits s'élève à 4,9% en valeur et 14,1% en volume mi-2018. Pour le CMA novembre 2018, la part des médicaments de prescription médicale facultative comme le Paracétamol représentait 4,83 milliards d'euros et 1,22 milliards d'unités. En 2017, le marché de l'automédication reculait de 3,9% et encore de 0,8% en 2018 principalement lié à l'absence de grosses périodes de pathologies hivernales et donc à la diminution des prescriptions, ainsi qu'aux nouvelles réglementations de publicité sur certains produits comme les vasoconstricteurs. Durant le CMA novembre 2018, les montants portés au remboursement de ces traitements s'élevaient à 24,2 milliards d'euros dont 81% ont été pris en charge par le régime obligatoire. Parmi ceux-ci, 56% rentraient de le cadre d'une ALD et étaient donc prescrit chez des patients atteints de pathologies chroniques.

Bien que la France ait longtemps été considérée comme le premier pays consommateur de médicaments, les chiffres concernant la part de marché de l'automédication du pays sont bien inférieurs aux 23,5% de moyenne européenne. D'après l'Afipa, l'offre française de médicaments d'automédication est très faible en comparaison avec les autres pays de l'Europe. 92 molécules seraient présentes en plus au niveau du marché européen et absentes des rayons officinaux français.

De plus, la part de médicaments non prescrits c'est-à-dire l'automédication réelle ne reflète qu'une faible part du marché montrant donc une habitude de consommation de la population peu favorable à l'automédication. Toujours en 2017, le Doliprane à lui seul correspond à 4% de l'automédication réelle et se trouve à la première position des leaders de médicaments d'automédication. À la 3e place, on retrouve le Dolipranetabs et en 9e position le Fervex. 61% du marché, est représenté par 5 classes thérapeutiques dont « l'ORL et les bronches », « la douleur, fièvre allergie et infection », la voie digestive, encore la douleur, et enfin la neurologie.

II.1.2. La place du Paracétamol dans les prescriptions

La consommation de médicaments de la population française est remarquablement supérieure à celle de ses voisins européens. Le nombre des consultations par an en France, en

Allemagne et en Espagne est pourtant proche. Néanmoins, c'est en regardant le nombre de médicaments prescrits par le médecin que l'écart se creuse. En comparaison aux Pays-Bas, le nombre de médicaments prescrits en France est proche du double. En effet, une enquête auprès des médecins a affirmé que 43,2% des consultations seulement se terminait par une ordonnance aux Pays-Bas, c'est moins d'une sur deux. En France, c'est 90% des consultations qui se concluent par la rédaction d'une prescription de médicaments. En Espagne, 83,1% des consultations amènent à une ordonnance et 72,3% pour celles allemandes. 46% des médecins français déclarent ressentir une pression de la part des patients pour obtenir des médicaments en sortant du cabinet. En Allemagne et en Espagne, 36% des médecins déclarent ressentir cette pression contre 20% seulement aux Pays-Bas. Amenant certains médecins à rédiger des prescriptions contre leur gré : dans 10,2% des cas en France, 7,7% en Allemagne, 6,2% en Espagne et encore une fois seulement 5,6% aux Pays-Bas.

Les patients français entrent donc dans un système de surconsommation avec une habitude : obtenir une ordonnance à presque chaque consultation, qui est difficile à évincer.[73-76]

Moyennes	 France	 Allemagne	 Espagne	 Pays-Bas
Consultations par an	4,9	5,2	4,8	3,2
Médicaments dans les 7 derniers jours	1,9	1,6	1,4	1,3
Médicaments prescrits par le médecin	1,6	1,2	1,2	0,9

Figure 11 : Le rapport à la prescription de médicaments en France par rapport à d'autres pays européens [74]

II.1.3. Données réelles chiffrées dans 3 pharmacies de la région : la Pharmacie Bruyer-Contessotto de Nouvion-en-Ponthieu, la Pharmacie Centrale de Cayeux-sur-mer et La Grande Pharmacie de la Baie de Saint-Valery-sur-Somme sur prescription et en ventes directes

Ayant travaillé dans plusieurs pharmacies, j'ai pris soin de récolter différentes données de ventes concernant les molécules à base de Paracétamol afin de les comparer entre elles ainsi qu'à certaines valeurs nationales mentionnées antérieurement. Les différents logiciels (LGPI et Winpharma) ne m'ont pas permis de récolter les informations de la même manière. Elles n'ont pas non plus été récoltées au même moment dans mon travail ce qui explique le manque de données pour la pharmacie de Nouvion-en-Ponthieu. Pour ces mêmes raisons ainsi qu'un changement de logiciel dans l'une des pharmacies, je n'ai pas pu comparer l'ensemble de ces données sur plusieurs années ce qui m'aurait permis de comparer leurs évolutions au cours du temps.

Concernant les pharmacies de Cayeux-sur-mer et de Saint-Valery-sur-Somme, les données ont été extraites grâce au logiciel LGPI. La manipulation consistait à trier dans les listes de produits vendus, les ventes par classe thérapeutique (ici système nerveux central puis antalgiques non narcotiques sur et sans ordonnances) grâce à l'outil « tri » puis « par type de facturation ». Plusieurs pages avec un certain nombre de données ont alors dû être traitées, notamment dans un premier temps, le regroupement des spécialités à base uniquement de Paracétamol seul ou en association (donc éviction des autres antalgiques non narcotiques comme par exemple l'ibuprofène qui se trouvait aussi dans cette catégorie), dans un second temps, l'addition de chaque unité de vente, d'acte et de CA TTC brut qui étaient individuellement réparties par spécialités et ensuite la répartition par type de facturation. Dans les tableaux de données, les valeurs de chaque colonne ont donc été additionnées pour obtenir les résultats totaux (voir annexe 6).

En résumé			
	<i>Grande Pharmacie de la Baie</i>	<i>Pharmacie Centrale</i>	<i>Pharmacie Bruyer-Contessotto</i>
Ventes sur ordonnance			
Nombre de boites	48972	25176	
Nombre d'actes	11662	4847	
CA TTC brut	110301,77	56548,91	
Ventes directes			
Nombre de boites	7378	2090	
Nombre d'actes	5498	1546	
CA TTC brut	17038,9	4973,52	
Total des ventes			
Nombre de boites	56350	27266	46567
Nombre d'actes	17160	6393	
CA TTC brut	127340,67	61522,43	103088,9
Pourcentage par rapport aux ventes totales			
Paracétamol sur prescription en valeur	86,60%	91,90%	
Paracétamol sur prescription en volume	86,90%	92,30%	

Tableau 2 : Récapitulatif des chiffres de ventes en 2016 des spécialités à base de Paracétamol dans les 3 pharmacies étudiées

En résumé			
	Grande Pharmacie de la Baie	Pharmacie Centrale	Pharmacie Bruyer-Contessotto
Sur prescription			
Dafalgan 1g cp	5210	2307	
Dafalgan 500mg gel	3936	2060	
Doliprane 1g cp	11008	6607	
Doliprane 500mg cp	2454	804	
Efferalgan 1g eff.	2611	1270	
Efferalgan 500mg eff.	937	258	
En automédication			
Dafalgan 1g cp	774	107	
Dafalgan 500mg gel	295	89	
Doliprane 1g cp	1407	346	
Doliprane 500mg cp	241	51	
Efferalgan 1g eff.	547	179	
Efferalgan 500mg eff.	215	39	
Total des ventes			
Dafalgan 1g cp	5984	2414	4930
Dafalgan 500mg gel	4231	2149	1510
Doliprane 1g cp	12415	6953	11870
Doliprane 500mg cp	2695	855	1928
Efferalgan 1g eff.	3158	1449	2027
Efferalgan 500mg eff.	1152	297	458

Tableau 3 : Récapitulatif des chiffres de ventes en 2016 des 6 spécialités à base de Paracétamol les plus vendues dans les 3 pharmacies étudiées

– **Pharmacie Centrale**

Sur prescription : Si l'on rapporte en moyenne le nombre de boîtes vendues par actes, 5,19 boîtes ont été délivrées par patient. Le CA déclaré au bilan 2016 était d'environ 1,25 M€. Les ventes de Paracétamol seul ou en association sur prescription représentent alors 4,52% du CA total de la Pharmacie Centrale. (source : manageo.fr)

En automédication : En moyenne environ 1,35 boîte a été facturée par vente. Toujours en rapportant les chiffres au CA total de la pharmacie, ces ventes représentent 0,40% du CA à Cayeux-sur-mer. On constate donc ici que les ventes réalisées sur prescription représentent 75,8% des ventes totales en nombre de facturations, en revanche, en nombre de boîtes

vendues, la quantité en volume sur prescription représente 92,3% ce qui est bien au dessus des 84% annoncés. Enfin, en valeur, la proportion des spécialités à base de Paracétamol vendues sur prescription dans cette officine représente 91,9% alors que c'est 95,1% annoncés en moyenne ; ici la pharmacie centrale se trouve un peu en dessous.

– **Pharmacie Bruyer-Contessotto**

Dans cette pharmacie, j'ai pu recueillir la plupart des données de ventes des spécialités à base de Paracétamol mais le tri des données n'ayant pas été très précis, ces chiffres sont donnés à titre indicatif. Le CA total de l'entreprise à cette période était environ 2 fois plus élevé que celui de la pharmacie Centrale de Cayeux-sur-mer et on peut constater que le nombre de boîtes vendues ainsi que le CA TTC qui s'en dégage est un peu en dessous du double de ceux de la pharmacie Centrale. On peut donc dire qu'à proportion égale, la pharmacie Centrale semble vendre plus de Paracétamol que la pharmacie de Nouvion.

– **Grande Pharmacie de la Baie**

Sur prescriptions : Si l'on rapporte en moyenne le nombre de boîtes vendues par actes, 4,2 boîtes ont été délivrées par patients. Le CA déclaré au bilan 2016 était d'environ 3,25 M€. Les ventes de Paracétamol seul ou en association sur prescription représentent alors 3,4% du CA total de la Grande Pharmacie de la Baie. (*source : manageo.fr*)

En automédication : En moyenne environ 1,34 boîte a été facturée par vente. Toujours en rapportant les chiffres au CA total de la pharmacie, ces ventes représentent 0,52% du CA à Saint-Valéry-sur-Somme. Les actes des médicaments contenant du Paracétamol vendus sur prescription représentent 68% des ventes totales ce qui est presque 7% de moins que pour la pharmacie Centrale de Cayeux-sur-mer. La proportion des ventes en quantité est 86,9% des ventes totales soit plus que les 84% de moyenne mais toujours en dessous de la pharmacie de Cayeux. Enfin en valeur, la part des spécialités vendues sur prescription correspond à 86,6% des ventes totales et est donc inférieure aux 95,1% de moyenne.

En conclusion, c'est donc la pharmacie Centrale qui correspond le plus aux valeurs moyennes générales malgré son chiffre d'affaires moins élevé et qui semble vendre le plus de Paracétamol par rapport aux deux autres pharmacies. La pharmacie Centrale de Cayeux-sur-mer et celle de Saint-Valéry-sur-Somme se trouvent toutes les deux en zone touristique côtière ce qui peut expliquer que leur ventes soient plus importantes que la pharmacie de Nouvion-en-Ponthieu. Néanmoins, les ventes de la pharmacie de Nouvion-en-ponthieu semblent cohérentes par rapport à son CA et à celui

des deux autres pharmacies. L'âge des populations résidentes, leur(s) pathologie(s) ainsi que les pics d'épidémies sont aussi des facteurs pouvant faire varier les ventes de Paracétamol de ces différentes pharmacies.

II.2. Etude de la dispensation de Paracétamol chez l'adulte en officine

L'objectif principal de cette étude de la dispensation du Paracétamol à l'officine était de connaître les habitudes de dispensation du personnel de santé susceptible de délivrer cette molécule. L'objectif secondaire a été d'identifier les défauts lors de la dispensation du Paracétamol au comptoir. Pour ce faire, la qualité des conseils et le comportement au comptoir seront évalués grâce à une grille de points.

II.2.1. Matériel et méthode

Grâce au réseau social Facebook, j'ai pu joindre mon questionnaire dans un groupe d'entraide privé réservé aux pharmaciens et personnels de pharmacie appelé Pharmacool et permettant d'échanger sur les problèmes de dispensation, les sujets d'actualités, les questions de législation et bien d'autres sujets. Ce groupe créé le 13 juillet 2015 compte plus de 15 200 membres, pharmaciens, préparateurs en pharmacie, étudiants. Le questionnaire a été diffusé le 13 janvier 2019 et les réponses ont été recueillies du 13 au 25 janvier de la même année. 670 réponses ont été obtenues. Aucune question n'a été rendue obligatoire pour valider les réponses au questionnaire ce qui signifie qu'on peut avoir un nombre de réponse inférieur à 670 selon les questions. Enfin, les questions 6, 7 et 10 étaient à réponses ouvertes.

II.2.2. Détails du questionnaire

Question 1 :

Vous êtes :

- Pharmacien
- Préparateur/trice
- Autre

Question 2 :

Vous exercez en zone :

- Rurale
- Urbaine
- Commerciale
- Autre

Question 3 :

Lors d'une délivrance de Paracétamol sans ordonnance, vous vérifiez le DP/ Historique du patient :

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Rarement
- Jamais

Question 4 :

Lors d'une délivrance de traitement chronique de Paracétamol sur prescription à dose maximale, vous délivrez le nombre maximal de boîtes :

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Rarement
- Jamais

Question 5 :

Lors d'une délivrance de traitement chronique de Paracétamol sur prescription, vous réévaluez la consommation du patient :

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Rarement
- Jamais

Question 6 :
Quel est le nombre maximal de boîtes de Paracétamol 1g que vous acceptez de délivrer sur ordonnance ?

Question 7 :
Quel est le nombre maximal de boîtes de Paracétamol 1g que vous acceptez de délivrer sans ordonnance/en conseil ?

Question 8 :
Lors d'une délivrance de Paracétamol, vous rappelez la posologie :
 Toujours
 Souvent
 Parfois
 Rarement
 Jamais

Question 9 :
Lors d'une délivrance de Paracétamol, vous rappelez l'intervalle de temps à respecter entre chaque prise :
 Toujours
 Souvent
 Parfois
 Rarement
 Jamais

Question 10 :
Lors d'une délivrance de Paracétamol en conseil chez l'adulte, vous conseillez d'adapter les posologies chez certains patients ? Si oui, lesquels ?

II.2.3. Résultats de l'étude

Les participants à cette étude étaient composés de 63% de pharmaciens, 27% de préparateurs et 10% de participants autres. Ces 10% de répondants ne sont donc ni pharmaciens, ni préparateurs/trices. Nous pouvons penser que ces 68 personnes ne sont peut être pas encore titulaires d'un diplôme d'habilitation à la délivrance des médicaments. Il aurait pu être intéressant de laisser la place à une réponse ouverte pour avoir plus d'informations à ce sujet, éventuellement pour connaître la part d'étudiants en étude de pharmacie ou en BPP ayant répondu à ce questionnaire ou pourquoi pas d'une autre catégorie de personnes. 38% des participants exerçaient en zone rurale, 51% en zone urbaine et 8% en zone commerciale.

Question posée	Réponses	
	n	%
Question 3. Lors d'une délivrance de Paracétamol sans ordonnance, vous vérifiez le DP/Historique du patient :		
Toujours	22	3
Souvent	57	9
Parfois	119	18
Rarement	208	31
Jamais	262	39

Tableau 4 : Vérification du DP/historique de lors d'une délivrance sans ordonnance

Lors d'une délivrance de Paracétamol sans ordonnance, seulement 12% des participants à cette étude ont affirmé vérifier au moins souvent le DP/Historique du patient. Or un patient se rendant à la pharmacie pour acheter sans ordonnance une ou plusieurs boites contenant du Paracétamol peut très bien déjà s'en être fait délivrer grâce à une prescription pour des douleurs chroniques, ou peut déjà être venu en chercher récemment ce qui permet d'alerter le personnel au

comptoir quant au risque d'un surdosage. Malgré les 86% dispensateurs mettant en garde contre les associations de Paracétamol,[77] la non vérification du DP ou de l'historique du patient masquerait un comportement à risque de surdosage. Le comportement du personnel de pharmacie devrait être plus prudent lors de la délivrance de Paracétamol au comptoir.

Question posée	Réponses	
	n	%
Question 4. Lors d'une délivrance de traitement chronique de Paracétamol sur prescription à dose maximale, vous délivrez le nombre maximal de boîtes :		
Toujours	48	7
Souvent	380	57
Parfois	197	30
Rarement	37	5
Jamais	5	1

Tableau 5 : Délivrance du nombre de boîtes de Paracétamol lors d'une délivrance de traitement chronique

Plus de 3 participants sur 5 délivrent au moins souvent le nombre maximal de boîtes sur une prescription de traitement de Paracétamol chronique. Ce comportement favorise l'accumulation de la spécialité chez les consommateurs et donc favorise le risque de surdosage ou d'association à d'autres spécialités qui contiennent la même molécule. On peut aussi supposer que le patient consomme quotidiennement la dose maximale et alors le dispensateur doit réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement ainsi que la réelle nécessité de celui-ci.

Question posée	Réponses	
	n	%
Question 5. Lors d'une délivrance de traitement chronique de Paracétamol sur prescription, vous réévaluez la consommation du patient :		
Toujours	277	41
Souvent	226	34
Parfois	108	16
Rarement	44	7
Jamais	12	2

Tableau 6 : Réévaluation de la consommation du patient lors d'une délivrance de traitement chronique

Lors de cette délivrance de traitement chronique de Paracétamol, 75% des participants affirment réévaluer au moins souvent la consommation du patient. Sur les dispensateurs délivrant le nombre maximal de boîtes de Paracétamol lors d'un traitement chronique à dose maximale, 120

personnes ne réévaluent la consommation que parfois voire jamais soit 18% des participants.

Concernant la question 6, le nombre maximal de boîtes de Paracétamol délivrées par prescription était le plus souvent compris entre 10 et 16 boîtes. Alors qu'à la question 7, le nombre maximal de boîtes de Paracétamol délivrées hors prescription était le plus souvent compris entre 1 et 6 avec un pic à 3 boîtes.

Question posée	Réponses	
	n	%
Question 8. Lors d'une délivrance de Paracétamol, vous rappelez la posologie :		
Toujours	570	85
Souvent	94	14
Parfois	2	<1
Rarement	0	0
Jamais	0	0

Tableau 7 : Rappel de la posologie lors d'une délivrance de Paracétamol

Question posée	Réponses	
	n	%
Question 9. Lors d'une délivrance de Paracétamol, vous rappelez l'intervalle de temps à respecter entre chaque prise :		
Toujours	524	78
Souvent	130	19
Parfois	11	2
Rarement	2	<1
Jamais	0	0

Tableau 8 : Rappel de l'intervalle de temps entre les prises lors d'une délivrance de Paracétamol

Pour la quasi-totalité des répondants, les posologies et intervalles de temps sont rappelés au moins souvent. Cependant, bien que cette molécule soit très courante, elle s'est banalisée et plus de 15% des dispensateurs ne les rappellent pas toujours. Ce comportement peut entraîner une minimisation des risques de surdosage chez un patient mal informé.

Principaux résultats à la question 10		
<i>« Lors d'une délivrance de Paracétamol en conseil chez l'adulte, vous conseillez d'adapter les posologies chez certains patients ? si oui, lesquels ? »</i>		
	n	%
Selon le type de patient		
Personnes âgées	191	40
Enfant	42	9

Femme enceinte	27	6
Selon l'âge	11	2
Tout le monde	3	1
Les autres	1	<1
<i>Selon l'état de santé du patient</i>		
Insuffisance hépatique ou pathologie hépatique	202	42
Insuffisance rénale ou pathologie rénale	98	21
HTA	4	1
Selon pathologie	4	1
Diabète	2	<1
En cas de pathologie associée	2	<1
Pathologie du pancréas	1	<1
Si patient greffé	1	<1
Si grosse pathologie	1	<1
<i>Selon l'état physique/physiologique/psychologique du patient</i>		
Selon le poids (sans plus de précision)	49	10
Faible poids (<50kg)	36	8
Dépendance chronique ou consommation alcoolique du patient	30	6
Dénutrition	4	1
Déshydratation	1	<1
Anémie	1	<1
Dysphagie	1	<1
Femme dénutrie	1	<1
Si antécédents de dépendance	1	<1
<i>Selon le traitement du patient</i>		
Patients polymédiqués/polypathologiques	48	10
Si prise d'un autre traitement à base de Paracétamol	42	9
Association d'un traitement anticoagulant/AVK/AOD	23	5
Si traitement par plusieurs antalgiques	20	4
Si le patient prend déjà un traitement	11	2
Selon l'historique médicamenteux	3	1
Si IM avec les autres traitements	3	1
Association avec Glivec/Imatinib	2	<1
Association avec un autre traitement nocif pour le foie	1	<1
<i>Autres cas de figure</i>		
Je délivre 3g/j maximum chez tout le monde	4	1
Adaptation en fonction des douleurs	3	1
Si prise sur le long terme	3	1
Si le patient semble en abuser/selon l'utilisation du patient	2	<1
SI c'est pour faire du stock ou non	1	<1
En cas d'automédication	1	<1
Selon les besoins du patient	1	<1
Toutes les 6h	1	<1
Prendre uniquement en cas de douleur	1	<1
Je propose toujours en première intention du Paracétamol 500mg	1	<1
Je ne délivre que du Paracétamol 500mg et uniquement si besoin	1	<1
Si cela ne suffit pas, prendre de l'ibuprofène, sinon contacter le médecin	1	<1

Tableau 9 : Récapitulatif des adaptations posologiques des dispensateurs

Enfin, on peut constater que peu de dispensateurs adaptent leur dose en fonction des pathologies ou de la physiologie des patients. En effet, seulement 42% mentionnent une adaptation posologique en cas d'atteinte hépatique ; 6% lors d'une consommation chronique d'alcool. Seuls 8% l'adaptent pour un faible poids corporel. Nous voyons également que seulement 40% des participants pensent à adapter la dose chez la personne âgée, et encore pire, uniquement 6% chez la femme enceinte. Finalement, seuls 9% pensent à adapter les doses en cas d'autres traitements à base de Paracétamol. Nous avons compté 29% d'abstention à cette question. Son format comme question ouverte était intéressant justement pour pouvoir observer la réactivité des dispensateurs à mentionner eux-même les cas d'adaptations posologiques sans avoir une aide par la rédaction de réponses prédéfinies.

II.2.4. Attribution du système de points

Dans le but d'évaluer le niveau d'apprentissage et de communication d'informations concernant les médicaments à base de Paracétamol, nous allons également dans cette étude attribuer un système de points en fonction des réponses de chacune des personnes participants à l'étude. Pour cela, j'ai récupéré les résultats dans Google Sheets sous forme de tableau, j'ai ajouté une colonne avec le nombre de points attribués à chaque questionnaire. J'ai ensuite pu analyser les résultats. Chaque question évaluée permet de remporter de 0 à 4 points, le score total de 20/20 étant signe d'un très bon comportement lors de la délivrance.

a) Détails de l'attribution des points

Réponses aux questions 3, 5, 8 et 9 : toujours = 4 points, souvent = 3 points, parfois = 2 points, rarement = 1 point, jamais = 0 point.

Réponses à la question 10 : Non ou réponses équivalentes (ex : pas vraiment, bof) = - 1 point. Pas de réponse ou adaptation posologique pour tout le monde = 0 points. Si 1 réponse en rapport avec les précautions, IM, CI, posologies habituelles (ex : moins de 50kg ou faible poids, moins de 15 ans, femme enceinte, personnes âgées, troubles rénaux ou hépatiques, alcoolisme, troubles nutritifs, association avec d'autres médicaments toxiques pour le foie, association d'antalgiques ou patients polymédiqués) = 1 point, si 2 réponses = 2 points, si 3 réponses = 3 points, si plus de 3 réponses = 4 points.

Le score est donc établi sur 20 points au total. Les réponses comprises entre 0 et 4 points sont attribuées à un mauvais comportement au comptoir, les réponses entre 5 et 9 points à un comportement moyen, celles entre 10 et 15 à un bon comportement et entre 16 et 20 à un très bon comportement au comptoir.

b) Analyse des résultats

- Les mauvais comportements : 1 personne a eu 1 point mais n'a répondu qu'à une seule question, et 1 personne a eu 4 points. Cette dernière avoue ne jamais vérifier l'historique du patient lors d'une délivrance de Paracétamol en conseil. Elle affirme réévaluer souvent la consommation du patient lors d'une délivrance de traitement chronique, mais n'a pas répondu aux questions 8 et 9 concernant les rappels de doses et d'intervalle de temps entre les prises. Enfin, cette personne adapte les doses pour deux types de patients : les insuffisants hépatiques et ceux pour lesquels les traitements interfèrent avec le Paracétamol.
- Les comportements moyens : au comptoir, 60 personnes ont un comportement moyen soit 9% de la population répondante. Parmi eux, 51 ne vérifient jamais l'historique du patient lors d'une délivrance sans ordonnance (85%), 7 le vérifient rarement et une seule personne le vérifie parfois. Une personne n'a pas répondu. 9 personnes ne réévaluent jamais la consommation du patient lors d'une délivrance de traitement de Paracétamol chronique, 13 le font rarement, 23 le font parfois, 9 le font souvent et 2 le font toujours. 28 d'entre eux rappellent toujours les posologies quand 29 le font souvent. Et 34 professionnels rappellent souvent l'intervalle de prise quand 18 le font toujours. 53 professionnels dont le comportement est moyen au comptoir n'adaptent pas les doses de Paracétamol. 3 les adaptent lorsque le patient est âgé, 1 en cas d'hypertension. 2 affirment qu'elles ne le font pas mais qu'elles devraient le faire pour souvent lors d'insuffisance hépatique ou rénale. Enfin, 1 personne seulement se préoccupe du poids du patient.
- 513 professionnels de pharmacie ont un bon comportement au comptoir soit 76% de la population répondante. Cependant, tout de même 205 (40%) ne vérifient jamais l'historique lors d'une délivrance de Paracétamol conseil, et 182 (35%) le vérifient rarement. Seulement 91 (18%) le vérifient parfois. Et encore moins le font souvent voire toujours, respectivement 28 (5%) et 7 (2%) personnes. En revanche, lors d'un traitement chronique, 205 professionnels (40%) réévaluent toujours la consommation du patient et 196 (38%) le font souvent. 81 (16%) ne le font que parfois et 28 (5%) rarement. Enfin, seules 3 (1%) personnes ne le font jamais. 449 (87%) rappellent toujours les doses quand les autres ne le font que souvent voire parfois. Et la quasi-totalité des répondants rappellent toujours les intervalles. 175 professionnels ayant un bon comportement n'adaptent jamais les posologies au comptoir ce qui représente tout de même 34%.
- Seulement 95 professionnels ont un très bon comportement au comptoir. Cela ne représente que 14% de la population totale répondante. Parmi eux, une seule personne a obtenu un

score de 20/20. 5 ont obtenu un score de 19/20, et 14 ont obtenu un score de 18/20. Lors d'une délivrance en conseil, 29 vérifient souvent le DP, 27 parfois, 19 rarement, 15 toujours et 5 jamais. 70 réévaluent toujours la consommation du patient lors d'un traitement sur ordonnance, 20 le font souvent et 5 le font parfois ou rarement. 93 rappellent toujours les doses et 88 rappellent toujours les intervalles entre les prises.

Nous pouvons voir ici que la molécule de Paracétamol a été banalisée par les dispensateurs. La majorité des comportements sont bons alors qu'ils devraient être parfaits. Dans l'ensemble de ces bons comportements, des omissions sont souvent commises notamment l'absence de vérification de l'historique de patient et l'adaptation des posologies.

II.3. Etude quantitative de la consommation de Paracétamol chez l'adulte

Deux études quantitatives ont été menées pour cette thèse, en effet, l'une a été distribuée sur internet et l'autre en face-à-face au comptoir avec les patients. La première, distribuée en ligne, était au début de l'étude considérée comme « un test » mais le grand nombre de réponses en a fait un objet d'étude intéressant et un moyen de comparaison avec l'étude « définitive » réalisée au comptoir. Nous n'étions pas sûrs que les potentiels usagers allaient répondre ni qu'ils allaient répondre sérieusement en ligne. Le but était tout de même d'obtenir le plus grand nombre de réponses possible en vue d'évaluer la consommation et la connaissance du public vis-à-vis de la molécule. Nous nous doutions aussi qu'au vu des populations présentes en officine et sur les réseaux sociaux, ces deux questionnaires permettraient une complémentarité des âges des populations étudiées, donc un échantillon global plus représentatif de la population réelle et qu'ils nous permettraient de visualiser les habitudes de consommation en fonction de ces différentes catégories de personnes. Notre étude se focalisera donc sur ces deux questionnaires ainsi que sur leur comparaison.

II.3.1. Etude n°1 sur internet

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude observationnelle randomisée à l'aide d'un questionnaire auto-administré en ligne et diffusé sur le réseau social Facebook.

a) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était, dans un premier temps, d'évaluer la consommation

des patients, leurs connaissances vis-à-vis de la molécule, et dans un second temps, la connaissance du risque toxique de cette même molécule. L'objectif secondaire était quant à lui, d'établir un lien entre les habitudes de consommation et l'âge des patients et un profil de patient à risque de surdosage.

b) Matériels et méthode

La diffusion a eu lieu via Facebook grâce à mon compte personnel (les autres membres du site pouvant partager à leur tour le questionnaire) ainsi qu'à une distribution via les différents groupes réservés aux étudiants de la faculté de pharmacie d'Amiens, divisés par années d'études, avec l'aide du bureau des étudiants. L'ensemble des réponses a été récolté entre le 15 avril 2017 et le 24 novembre 2017. Durant cette période, 1142 réponses ont été obtenues. Sur l'ensemble des questions, la moyenne des abstentions a été de 11 personnes (2%).

c) Détails du questionnaire

Ce questionnaire est divisé en plusieurs parties, la première étant réservée aux informations sur le patient : son sexe, son âge. La deuxième partie visait à évaluer les connaissances du patient vis-à-vis du Paracétamol, s'il connaît : le Paracétamol, ses indications, les spécialités qui en contiennent, la dose maximale par prise et l'intervalle de temps à respecter entre deux prises. La troisième partie est dirigée sur la consommation du patient : la fréquence à laquelle le patient consomme, la fréquence à laquelle il consomme plus de 3g, les indications pour lesquelles il consomme, s'il respecte la dose maximale par prise et s'il respecte l'intervalle de temps entre deux prises. La dernière partie concerne les connaissances du patient quant à la toxicité de Paracétamol : s'il pense que le Paracétamol peut être nocif pour sa santé, s'il pense que le Paracétamol peut provoquer des effets indésirables à fortes doses et sur quel organe s'exerce sa toxicité.

Question 1 :

Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

Question 2 :

Quel est votre âge ?

- 18 – 35 ans
- 36 – 45 ans
- 46 – 65 ans
- + de 65 ans

Question 3 :

Savez-vous ce qu'est le Paracétamol ?

- Oui
- Non

Question 4 :

Selon vous, le Paracétamol sert à :

- Améliorer le transit
- Réduire la douleur
- Améliorer la vision
- Réduire le stress
- Favoriser la qualité du sommeil
- Réduire la fièvre
- Augmenter l'appétit

Question 5 :

A quelle fréquence consommez-vous du Paracétamol ?

- Jamais
- 1 fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 4 fois par semaine
- Au moins 4 fois par semaine
- En moyenne 1 fois par jour

Question 6 :

A quelle fréquence consommez-vous plus de 3g de Paracétamol ?

- Jamais
- Moins d'une fois par mois
- Une fois par mois
- Plus d'une fois par semaine
- Tous les jours ou presque

Question 7 :

Pour quelle(s) pathologie(s) consommez-vous du Paracétamol ?

- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Douleurs nerveuses
- Douleurs abdominales, maux de ventre
- Maux de tête
- Douleur à la poitrine
- Fièvre
- Autre

Question 8 :

Selon vous, parmi les médicaments suivants, lesquels contiennent du Paracétamol ?

- | | |
|------------|--------------------------|
| Dafalgan | Migralgine |
| Doliprane | Humex rhume en comprimés |
| Fervex | Claradol |
| Lamaline | Actifed |
| Efferalgan | Prontalgine |
| Ixprim | Novacétol |
| Klipal | |

Question 9 :

Selon vous, quelle est la dose maximale de Paracétamol par prise ?

- 1 comprimé de 500mg
- 1 comprimé de 1g
- 2 comprimés de 1g
- 3 comprimés de 1g

Question 10 :

Respectez-vous toujours ces doses ?

- Oui
- Non

Question 11 :

Selon vous, quel est l'intervalle minimal de temps qui doit être respecté entre deux prises ?

- Moins d'1h
- 1 à 3h
- 4 à 6h
- 8 à 12h
- + de 12h
- Je ne sais pas

Question 12 :

Respectez-vous toujours cet intervalle de temps ?

- Oui
- Non

Question 13 :

Pensez-vous que le Paracétamol peut être nocif pour votre santé ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Question 14 :

Pensez-vous qu'une consommation trop importante de Paracétamol peut entraîner des effets indésirables ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Question 15 :

Pour vous, le Paracétamol est nocif pour ?

- Le foie
- Les reins
- Le cœur
- Les muscles
- L'estomac
- Le Paracétamol n'est pas nocif

d) Recueil des données et analyses des résultats

Le recueil des données a été effectué grâce à Google Forms. Vous retrouverez l'ensemble des résultats dans le tableau comparatif en annexe 7.

Au total, c'est 7% de la population répondante qui ignore l'indication du médicament. Cela représente 3,5 millions de personnes si on rapporte à la population générale française qui était de 65 millions d'habitants en 2018 et 50 millions d'adultes[4]. Alors que 5% affirmaient ne pas connaître la molécule. On voit que la majorité des gens en consomment assez régulièrement et que cette molécule fait partie de la vie courante de beaucoup d'entre nous. En effet, 40% des répondants consomment du Paracétamol plus de 2 à 4 fois par mois. Et 10% en consomment plusieurs fois par semaine.

Le Doliprane, Dafalgan, Efferalgan étant les spécialités de base contenant du Paracétamol et les plus vendues [68](cf partie II.1), nous pouvons constater qu'elles sont aussi les spécialités que les répondants connaissent le plus. Malgré cela, 42% des répondants n'ont pas coché les 3 spécialités et ne savent donc pas qu'elles correspondent à la même molécule. Il n'est pas rare de trouver dans la pharmacie d'une même famille plusieurs de ces spécialités. L'ignorance des patients de la présence de la même molécule dans ces médicaments à nom différent entraîne un risque possible de surdosage par redondance du traitement. Au début de la diffusion de ce questionnaire, les spécialités contenant de la codéine pouvaient encore être vendues sans ordonnance, et on peut voir que seul 18% connaissaient Prontalgine, 18% Migralgine, 16% Klipal et 12% Novacetol (bien qu'aujourd'hui la Migralgine soit en arrêt de commercialisation, elle peut toujours se trouver dans les pharmacies familiales). Nous pouvons voir aussi que parmi les spécialités encore disponibles sans prescriptions médicales aujourd'hui, telles que le Fervex, l'Actifed, l'Humex rhume en comprimés, le Claradol, seulement respectivement 43%, 41%, 42% et 19% de la population répondante connaissaient l'existence de la présence de Paracétamol dans ces spécialités ce qui peut également entraîner un risque de surdosage en cas d'association. En effet, plus de la moitié des répondants pourraient associer plusieurs spécialités contenant du Paracétamol sans s'en rendre compte et dépasser les doses maximales, d'autant plus qu'elles sont pour la plupart facilement accessibles.

14% des répondants ne connaissent pas la dose maximale par prise. Si on transpose à la population adulte générale, c'est 7 millions de personnes avec un comportement à risque. Et 7% des répondants soit 3,5 millions de français si on rapporte à la population générale, ne respecteraient volontairement pas ces doses maximales.

8% des répondants ne connaissent pas l'intervalle à respecter entre deux prises de Paracétamol et 4% ont un comportement à risque de surdosage en minimisant cet intervalle de temps (Cela représenterait 2 millions d'adultes en France). 13% ne respectent pas cet intervalle soit 6,5 millions d'adultes français si on ramène à la population générale.

Enfin, au total, on a 25% qui ne connaissent pas l'existence d'une éventuelle toxicité liée à la molécule quand 9% n'ont pas connaissance du risque d'effets indésirables lié à un surdosage. 24% ignorent le risque de toxicité hépatique, c'est presque 2 fois moins que les 40% annoncés par le pharmacien de France [70] cependant si on ramène à la population générale adulte, c'est 12 millions de français qui ignorent son existence et qui sous-estiment les risques liés à ce médicament.

e) Analyse des tris croisés

Analyse de la consommation en fonction des groupe d'âge

Les 18-35 ans comptent 796 personnes dont 220 hommes et 576 femmes, les 36-45 ans comptent 109 personnes dont 22 hommes et 87 femmes. Les 46-65 ans comptent 192 personnes dont 2 personnes qui n'ont pas mentionné leur sexe, 50 hommes et 140 femmes et enfin les plus de 65 ans sont 37 personnes dont 32 femmes et 5 hommes. Les femmes étant beaucoup présentes dans les réponses du questionnaire, elles sont évidemment aussi plus nombreuses dans chacun des groupes. Les 46-65 ans et les 65 ans et plus sont les plus gros consommateurs car environ $\frac{1}{4}$ d'entre eux consomment du Paracétamol au moins plusieurs fois par semaine.

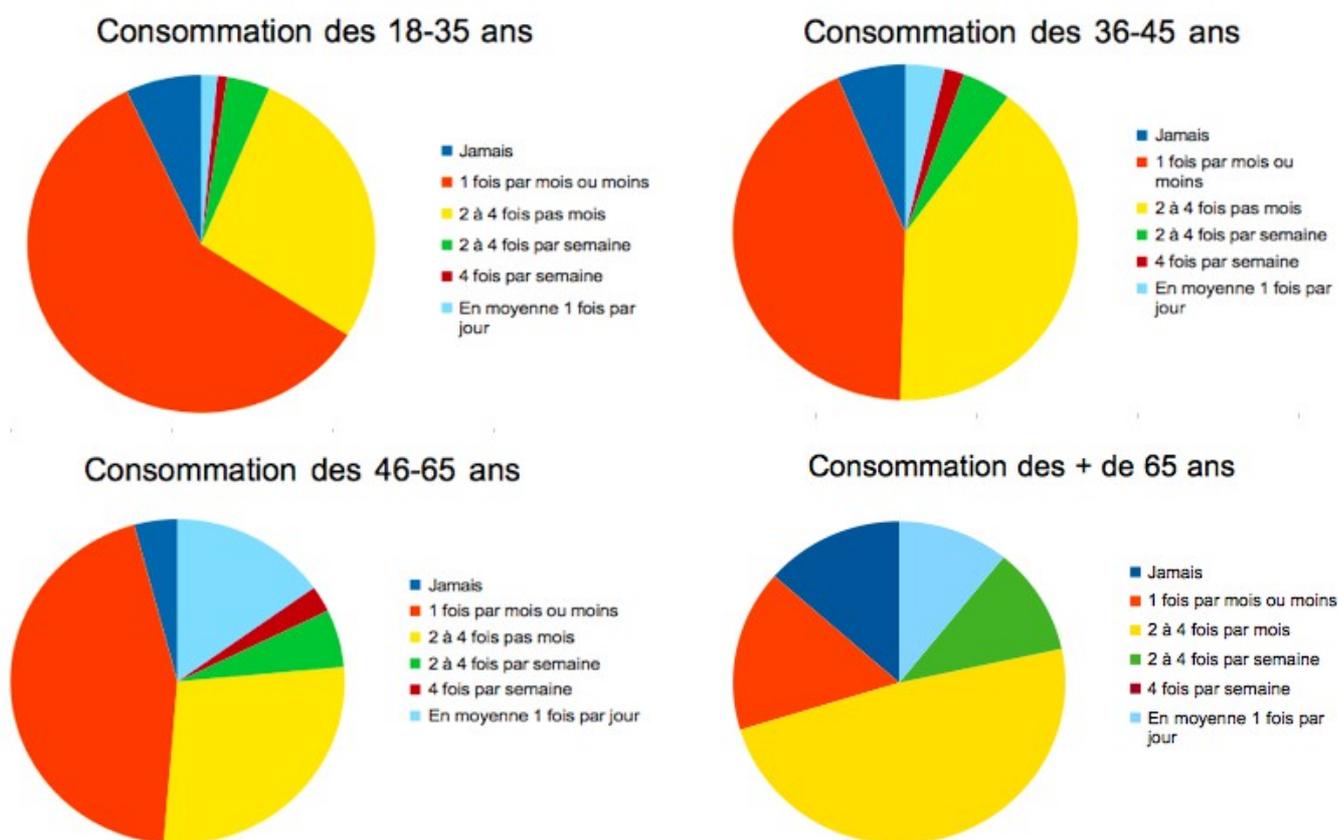


Figure 12 : Répartitions en pourcentages des consommations de la population en ligne par catégories d'âge

Analyse des plus gros consommateurs

Parmi les répondants 50 personnes consomment en moyenne une fois par jour dont 35 femmes, 14 hommes et 1 absence de réponse. Dans ce groupe, 12 personnes ont de 18 à 36 ans (1%), 4 ont de 36 à 45 ans (4%), 29 personnes ont de 46 à 65 ans (15%) et 4 personnes ont plus de

65 ans (11%). 1 personne n'a pas mentionné son âge. C'est la classe de 46 à 65 ans qui est la plus grosse consommatrice ici (les pourcentages mentionnés ici correspondent à la proportion de personnes dans chaque catégorie d'âge).

Parmi les 50 utilisateurs qui consomment du Paracétamol en moyenne 1 fois par jour, 20 (40%) prennent tous les jours ou presque plus de 3g de Paracétamol. Et parmi ceux qui consomment du Paracétamol au moins 2 à 4 fois par semaine (115 personnes), 31 personnes (27%) pensent que le paracétamol n'est pas nocif et 21 (18%) ne savent pas s'il l'est.

Analyse des étiologies de la consommation en fonction des tranches d'âge

	18-35 ans		36-45 ans		46-65 ans		+ 65 ans	
	796 personnes		109 personnes		192 personnes		37 personnes	
Pathologies	n	%	n	%	n	%	n	%
Maux de tête	716	90	98	90	164	85	23	62
Douleurs articulaires	131	16	25	23	54	28	9	24
Douleurs musculaires	219	27	32	29	56	29	12	32
Douleurs nerveuses	78	10	4	4	3	2	2	5
Douleurs abdominales, maux de ventre	238	30	21	19	14	7	2	5
Douleur à la poitrine	90	11	1	1	18	9	2	5
Fièvre	514	65	55	50	104	54	8	22
Autre	107	13	10	9	17	9	2	5

Tableau 10 : Étiologies de la consommation de Paracétamol chez l'adulte en fonction des tranches d'âge pour la population en ligne

Globalement, l'ensemble des catégories d'âge semble consommer pour des maux de tête. La deuxième principale indication étant la fièvre sauf pour les plus de 65 ans qui consomment ensuite pour des douleurs articulaires.

Analyse du respect des doses et de l'intervalle de temps entre les prises

Parmi ceux qui ne connaissent pas les doses maximales soit 157 personnes, 34 (22%) ne respectent pas les quantités mentionnées, on peut donc supposer qu'ils prennent plus que les doses recommandées. Enfin, parmi ceux qui ont indiqué plus d'1g par prise en dose maximale soit 122 personnes, 97 (80%) affirment respecter les doses (38 pour 2g par prise et 59 pour 3g par prise). Ces individus ont donc un comportement à risque de surdosage car ils ne respectent pas les doses

maximales réelles. 56 femmes ne respectent pas les doses (soit 7% de la population féminine) contre 24 hommes (8% de la population masculine).

91 personnes ne connaissent pas l'intervalle de temps à respecter entre 2 prises, parmi eux, 28 (31%) affirment ne pas respecter l'intervalle de temps entre chaque prise. 38 hommes (13% de la population masculine) ne respectent pas l'intervalle de temps entre chaque prise contre 109 femmes (13% des femmes).

Au total, 61 personnes ne respectent ni les doses, ni les intervalles de prises. Parmi eux 35 personnes dans les 18-35 ans (4%), 5 (5%) dans les 36-45 ans, 19 (10%) dans les 46-65 ans et 2 (5%) dans les plus de 65 ans. Enfin, parmi ces 61 personnes, 16 (26%) pensent que le Paracétamol n'est pas nocif, 15 (25%) ne savent pas s'il l'est, 15 (25%) pensent que malgré une surdose, le Paracétamol n'entraîne pas d'effets indésirables et 11 (18%) ne savent pas, soit environ 1% de la population totale des répondants.

II.3.2. Etude n°2 au comptoir de l'officine

Dans un second temps, à la suite de la distribution en ligne du premier questionnaire et à la vue des premières réponses, j'ai décidé d'imprimer un nouveau questionnaire à distribuer cette fois-ci au comptoir. En effet, la population ciblée en ligne était une population jeune dont les prises de Paracétamol ne reflétaient pas un échantillon représentatif de la population générale.

a) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était, dans un premier temps, d'évaluer le degré de connaissance de la population à la molécule Paracétamol, et dans un second temps, la connaissance du risque toxique de cette même molécule. Comparer les résultats de cette étude avec la précédente pour obtenir un échantillon global (sur les deux études) qui soit plus représentatif de la population générale. L'objectif secondaire de l'étude est, grâce à toutes les réponses du questionnaire, d'identifier un profil de patient à risque de surdosage.

b) Matériel et méthode

Les critères d'inclusion dans l'étude concernaient les personnes majeures, susceptible de comprendre les questions (et de connaître le Paracétamol ou l'un des noms commerciaux de la molécule) acceptant de répondre au questionnaire. Les critères d'exclusion de l'étude concernaient les patients mineurs, les patients présentant des troubles mnésiques ou en incapacité de comprendre les questions ainsi que les patients refusant de répondre au questionnaire.

Cette seconde étude observationnelle a été réalisée sur deux de mes lieux de travail, à savoir, la pharmacie Bruyer-Contessotto durant mon stage de 6e année d'étude de pharmacie pendant une période d'environ 2 mois au début de l'année 2018, et à la pharmacie Centrale de Cayeux-sur-mer sur une période à peu près équivalente du début de l'année 2019. La population ciblée pour cette deuxième étude était constituée de patients sains ou atteints de pathologie(s) chronique(s), sains ou atteints de pathologie(s) aiguë(s) se présentant au comptoir avec une ou plusieurs ordonnances contenant du Paracétamol. Les âges de ces patients n'ont pas vraiment été volontairement ciblés bien que les ordonnances présentées pour des traitements ou des renouvellements de traitements chroniques contenant du Paracétamol appartenaient plus souvent à des patients d'un certain âge.

L'ensemble des questionnaires a été anonymisé lors de la récupération des résultats et le choix du format des questions fermées avec propositions de réponses s'est imposé à nous car plus facile à étudier ensuite.

Il a été choisi que le questionnaire serait distribué au comptoir et que le patient déciderait ou non de le remplir sur place, car après quelques distributions, un grand nombre d'entre eux ont manifesté le souhait d'emporter le questionnaire à la maison car ils n'avaient pas le temps de le remplir ou car ils n'avaient pas leurs lunettes sur eux par exemple. Plusieurs modes de distribution en face-à-face ont donc été réalisés : le don en main propre où le patient emportait le questionnaire à la maison puis le retournait plus tard à la pharmacie, le don en main propre où le patient prenait le temps de le remplir seul au comptoir en le retournant immédiatement après l'avoir rempli, et enfin le don en main propre au patient nécessitant une aide pour remplir son questionnaire et qui le retournait également immédiatement après l'avoir rempli. La distribution du questionnaire a été réalisée grâce à l'accord ou au désaccord verbal du patient.

Les avantages de ce mode de distribution sont la permission dans certains cas d'une très bonne qualité de recueil car j'avais un visuel du remplissage et une permission de s'assurer de la qualité de l'échantillon. Les inconvénients ont été le manque de dispersion géographique des répondants ainsi que la charge chronophage de la distribution et de l'assistance aux réponses.

c) Description du questionnaire

Le questionnaire de l'étude au comptoir a été réalisé après le questionnaire test sur internet dont nous avons évalué et tenté de corriger les défauts (formation des réponses, questions importantes et manquantes). En effet, mon premier questionnaire a été distribué sur internet et notamment grâce aux réseaux Facebook des pages d'étudiants. Pour m'assurer que cela n'ait pas faussé les résultats, j'ai ajouté dans mon deuxième questionnaire les questions « quelle est votre

catégorie socio-professionnelle » et « travaillez-vous ou êtes-vous étudiant dans le milieu médical ? »
Car cette population est plus susceptible de connaître les réponses au questionnaire que la population générale. Enfin, par rapport au questionnaire distribué en ligne, la mention « je ne sais pas » a été rajouté à plusieurs questions : 6, 10, 11,12,13,14 et 17.

Question 1 :

Vous êtes :
Un homme
Une femme

Question 2 :

Quel est votre âge ?

18 – 35 ans
36 – 45 ans
46 – 65 ans
+ de 65 ans

Question 3 :

Quelles est votre catégorie socio-professionnelle ?

Cadres supérieurs/chef d'entreprise
Artisans/Commerçants
Ouvriers
Professions intermédiaires
Retraités
Etudiants
Employés
Autres

Question 4 :

Travaillez-vous ou êtes-vous étudiant dans le milieu médical ?

Oui Non

Question 5 :

Savez-vous ce qu'est le Paracétamol ?

Oui Non

Question 6 :

Selon vous, le Paracétamol sert à :

Améliorer le transit
Réduire la douleur
Améliorer la vision
Réduire le stress
Favoriser la qualité du sommeil
Réduire la fièvre
Augmenter l'appétit
Je ne sais pas

Question 7 :

A quelle fréquence consommez-vous du Paracétamol ?

Jamais
1 fois par mois ou moins
2 à 4 fois par mois
2 à 4 fois par semaine
Au moins 4 fois par semaine
En moyenne 1 fois par jour

Question 8 :

A quelle fréquence consommez-vous plus de 3g de Paracétamol ?

Jamais
 Moins d'une fois par mois
 Une fois par mois
 Plus d'une fois par semaine
 Tous les jours ou presque

Question 9 :

Pour quelle(s) pathologie(s) consommez-vous du Paracétamol ?

Douleurs articulaires
 Douleurs musculaires
 Douleurs nerveuses
 Douleurs abdominales, maux de ventre
 Maux de tête
 Douleur à la poitrine
 Fièvre
 Autre

Question 10 :

Selon vous, parmi les médicaments suivants, lesquels contiennent du Paracétamol ?

Dafalgan	Migralgine	Claradol
Doliprane	Actifed	Prontalgine
Fervex	Novacétol	Efferalgan
Lamaline	Ixprim	Klipal
Humex rhume en comprimés		
Je ne sais pas		

Question 11 :

Selon vous, quelle est la dose maximale de Paracétamol par prise ?

1 comprimé de 500mg
1 comprimé de 1g
2 comprimés de 1g
3 comprimés de 1g
Je ne sais pas

Question 12 :

Respectez-vous toujours ces doses ?

Oui Non Je ne sais pas

Question 13 :

Selon vous, quel est l'intervalle minimal de temps qui doit être respecté entre deux prises ?

Moins d'1h	8 à 12h
1 à 3h	+ de 12h
4 à 6h	Je ne sais pas

Question 14 :

Respectez-vous toujours cet intervalle de temps ?

Oui Non Je ne sais pas

Question 15 :

Pensez-vous que le Paracétamol peut être nocif pour votre santé ?

Oui Non Je ne sais pas

Question 16 :

Pensez-vous qu'une consommation trop importante de Paracétamol peut entraîner des effets indésirables ?

Oui Non Je ne sais pas

Question 17 :

Pour vous, le Paracétamol est nocif pour ?

Le foie
Les reins
Le cœur
Les muscles
L'estomac
Le Paracétamol n'est pas nocif
Je ne sais pas

d) Recueil des données

179 patients ont répondu au questionnaire durant cette étude qui a duré environ 2 fois 2 mois dans deux pharmacies différentes durant mars et avril 2018 à la pharmacie de Nouvion et mars et avril 2019 à la pharmacie de Cayeux. Parmi ces patients, 102 ont répondu à la pharmacie Bruyer-Contessotto de Nouvion-en-Ponthieu soit 57% des répondants et 77 la pharmacie Centrale de Cayeux-sur-mer donc 43%. Un grand nombre de patients est supposé ne pas avoir rendu le questionnaire dans chacune de ces deux pharmacies car beaucoup des questionnaires imprimés n'ont pas été retournés. En effet, certains patients ont préféré emporter le questionnaire mais ne l'ont jamais rendu. Je n'ai pas comptabilisé le nombre de questionnaires non rendus mais il aurait été intéressant d'avoir cette information. Les données au format papier ont été retranscrites une par une sur Google Forms pour permettre une lecture globale et simplifiée des résultats. Les résultats sont à retrouver dans le tableau comparatif en annexe 7.

II.4. Comparaison des deux études patients

II.4.1. Répartition de la population

On constate que dans chacune des deux études menées auprès des patients, il y a beaucoup plus de femmes que d'hommes. En effet presque $\frac{3}{4}$ dans l'étude n°1 et 3 répondants sur 5 dans l'étude n°2 sont des femmes. Cela n'est pas si choquant car quand on y prête attention, au comptoir, il y a une plus grande proportion de femmes qui se présentent chaque jour que d'homme. C'est très régulièrement la femme qui gère les traitements dans les foyers.

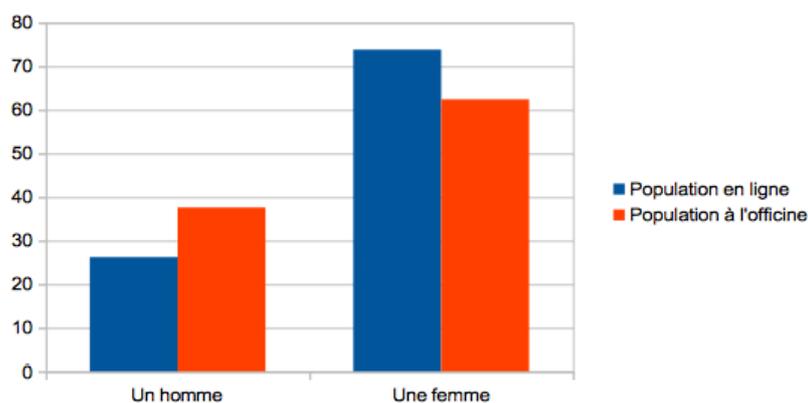


Figure 13 : Répartition en pourcentage des sexes dans les études n°1 et n°2

Au niveau des âges, ce qui nous paraissait logique avant de commencer ces études, se confirme ici car presque 80% des répondants en ligne ont moins de 45 ans alors que 83% ont plus de 45 ans à l'officine.

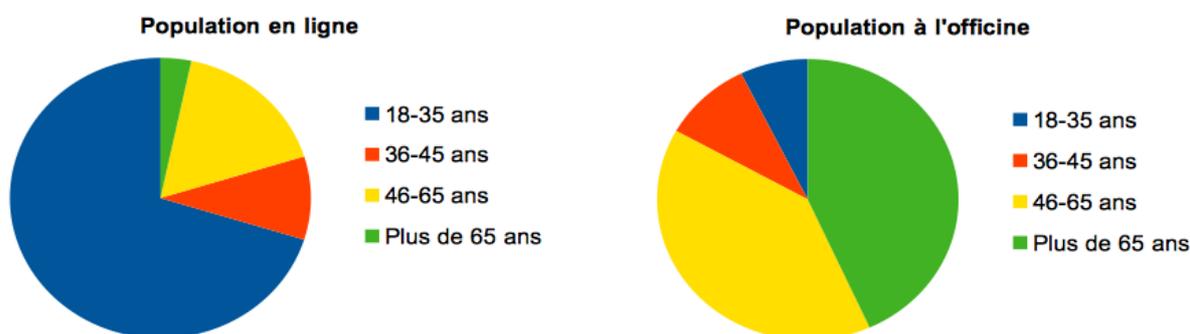


Figure 14 : Répartition en pourcentage des âges dans les études n°1 et n°2

II.4.2. Population extraite du milieu médical et catégories socio-professionnelles

Seulement 10% des répondants officinaux (17 personnes : 12 femmes et 5 hommes) travaillent ou ont déjà travaillé en milieu de santé, ce qui représente une proportion moyenne et ne devrait pas trop induire nos résultats d'études en erreurs, même si cette population serait potentiellement plus informée concernant notamment les doses et les intervalles de prise.

Après analyse des résultats, 4 d'entre eux n'ont pas mentionné la bonne dose mais tous affirment respecter les doses maximales. 2 ont mentionné une dose inférieure et 2 une dose supérieure. Tous connaissaient l'intervalle entre les prise mais une personne affirme ne pas les respecter. La consommation de cette population sera traitée au même titre que le reste de la population interrogée.

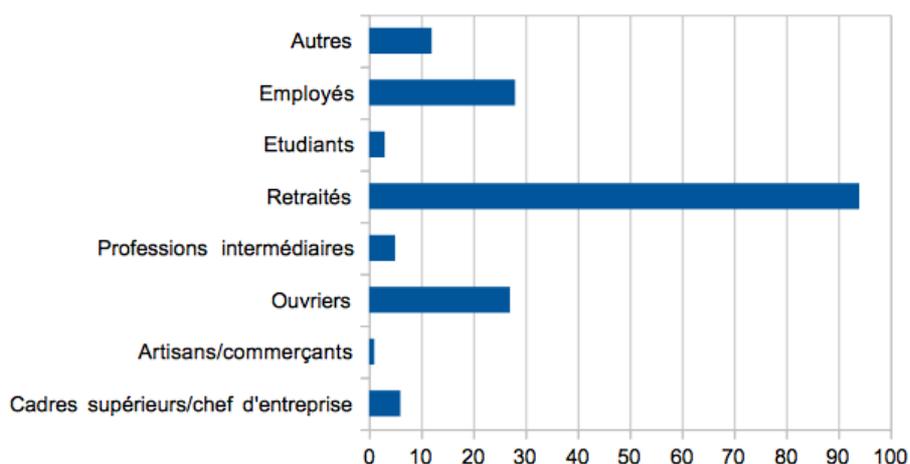


Figure 15 : Répartition des personnes interrogées en fonction du niveau scolaire pour l'étude n°2 en nombre de personnes

II.4.3. Connaissance de la molécule et de ses indications

Dans les deux cas, environ 95% affirment savoir ce qu'est le Paracétamol. Pour ce qui est des répondants en ligne, rien ne nous indique qu'ils n'ont pas été vérifier avant pour savoir de quoi il s'agissait. Enfin, au comptoir, il a souvent fallu que je rappelle au patient que le Paracétamol était la molécule présente dans les spécialités telles que le Doliprane, le Dafalgan ou l'Effergal qui étaient présentes sur ses ordonnances. Prenant ce paramètre en compte, une proportion qu'il aurait été intéressant de calculer ne sait pas exactement ce qu'est le Paracétamol. En tout cas, pas sous le nom de la molécule. De plus, une grande partie de la population officinale interrogée a rapporté son questionnaire à la maison. Nous ne savons donc pas si cette partie des répondants a effectué des recherches préalablement au remplissage du questionnaire. Enfin, il est arrivé plusieurs fois que les patients me disent clairement qu'ils allaient regarder la notice ou qu'il l'avait fait malgré une recommandation contraire. Il aurait aussi pu être intéressant de comptabiliser la proportion de patients à avoir ce réflexe.

Dans les 2 cas, plus de 96% connaissent l'indication de la douleur et beaucoup tout de même oublient celle de la fièvre avec respectivement pour l'étude n°1 et l'étude n°2, presque 20% et plus de 15% de répondants en moins par rapport à l'indication de la douleur. À l'officine, tout de même 5% affirment ne pas savoir à quoi sert le Paracétamol. Enfin, pour le reste des propositions, c'est 7% des répondants de l'étude n°1 et 5% de ceux de l'étude n°2 qui ont coché les autres indications. On peut donc dire qu'une très grande majorité de la population connaît les indications de cette molécule et qu'en moyenne 6% ne les connaissent pas. Si on ramène à la population adulte française, 3 millions de personnes seraient susceptibles d'ignorer les indications du médicament.

II.4.4. La consommation des patients

La quantité des gros consommateurs est plus importante à l'officine qu'en ligne. En effet, environ 18% des répondants affirment consommer tous les jours du Paracétamol et 15% en consomment tous les jours plus de 3g. 4% à l'officine en consomment au moins 4 fois par semaine et 10% 2 à 4 fois par semaine. Au total, 32% de la population officinale interrogée consomment du Paracétamol au moins 1 fois par semaine ou plus. C'est seulement 10% de la population en ligne. Enfin, 24% des patients officinaux prennent plus de 3g de Paracétamol au moins 1 fois par semaine contre seulement 7% des patients en ligne.

II.4.5. Les principales raisons de consommation des patients

Les pathologies pour lesquels les patients ont plus tendance à consommer ce médicament sont pour les officinaux en premier lieu les maux de tête, suivis des douleurs articulaires, et de la fièvre. Pour les patients en ligne, ce sont d'abord pour les maux de tête puis la fièvre et les douleurs musculaires.

II.4.6. Connaissance de la présence de la molécule dans les différentes spécialités

Les spécialités les plus connues sont le Doliprane, le Dafalgan puis l'Effergal pour les deux groupes. Pour les spécialités du rhume (Fervex, Actifed, Humex), c'est en moyenne 42% de patients en ligne et 16% seulement des patients officinaux qui connaissent la présence de la molécule. Seulement environ 18% de la population en ligne est consciente de la présence du Paracétamol dans les spécialités Migralgine et Prontalgine, encore vendues il y a peu (jusqu'en juillet 2017) sans ordonnance et pouvant se retrouver dans les pharmacies familiales. Pour les patients officinaux, c'est seulement en moyenne 5%. Novacétol qui est l'un des moins connus, et Klipal et Claradol qui ne sont en général pas rangés à la vue des patients, ont des pourcentages de réponses faibles dans les deux populations. On constate que sur internet, où la population est plus jeune, elle semble aussi beaucoup plus informée.

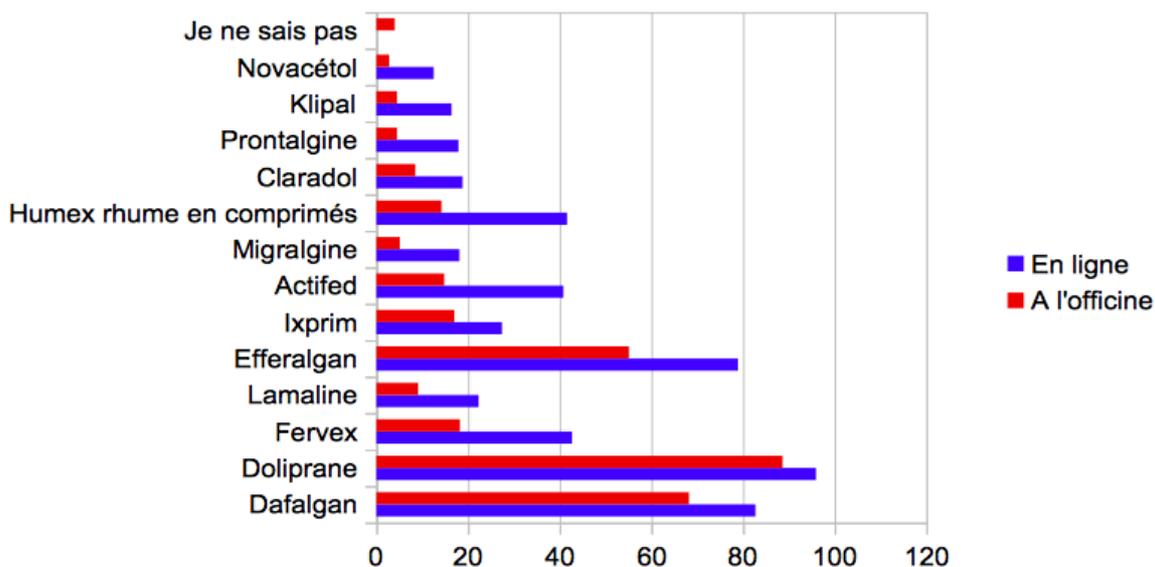


Figure 16 : Comparaison des réponses en pourcentage de répondants

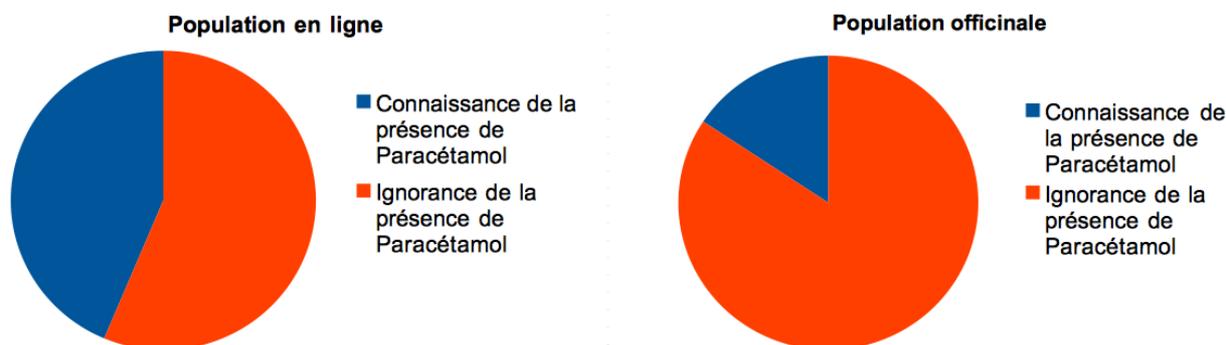


Figure 17 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant la présence de Paracétamol dans les spécialités du rhume

II.4.7. Connaissance de la dose

En ligne, 86% connaissent la dose maximale par prise alors que seulement 62% en officine la connaissent. Ils respectent respectivement pour 93% et 94% ces doses. En ligne, 11% estiment que la dose maximale est supérieure à 1g et c'est 21% des patients officinaux. Ils ont donc un comportement à risque de surdosage. De plus, 4% en officine ne connaissent pas cette dose maximale. On peut se demander si la question a été bien comprise car il s'agit bien de la dose par prise et non par jour. Quelques patients ont pu confondre les deux. Enfin, même si les doses sont précisées au comptoir, le patient peut également mal comprendre et penser que la dose de 3g maximum s'agit de celle par prise et non par jour. Il est donc très important de préciser à chaque délivrance, les doses et intervalles maximaux et de s'assurer de la bonne compréhension du patient.

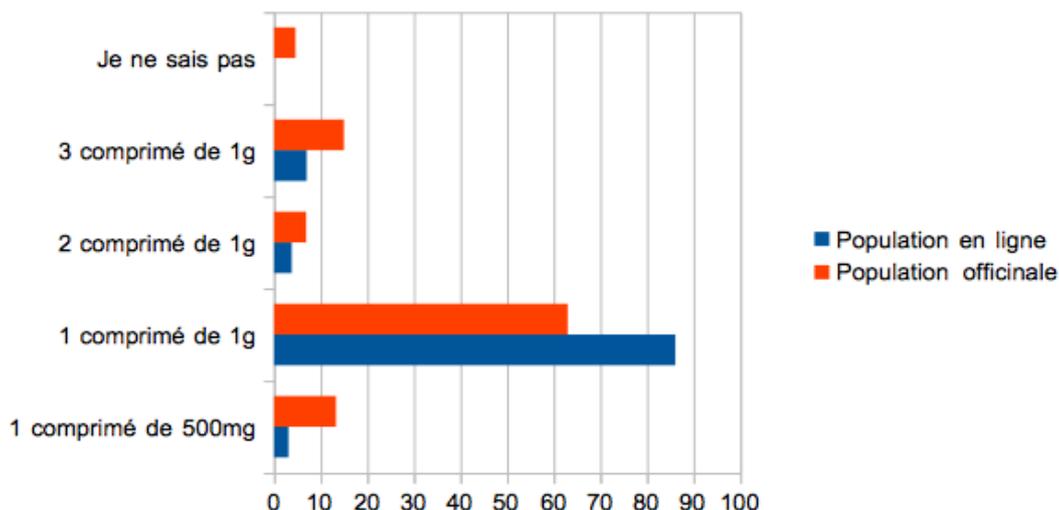


Figure 18 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant les doses maximales

II.4.8. Connaissance de l'intervalle de temps

Dans chacune des populations interrogées, plus de 90% des patients ont connaissance de l'intervalle de temps entre chaque prise. Parmi les patients en ligne, 4% pensent que l'intervalle est plus court que prévu et ont donc un comportement à risque. C'est 3% à l'officine, et 2% estiment ne pas savoir contre 1% en ligne. Enfin, 13% des patients en ligne affirment ne pas respecter cet intervalle de temps contre 10% à l'officine et 2% qui ne savent pas. Ces personnes ont donc un comportement à risque de surdosage.

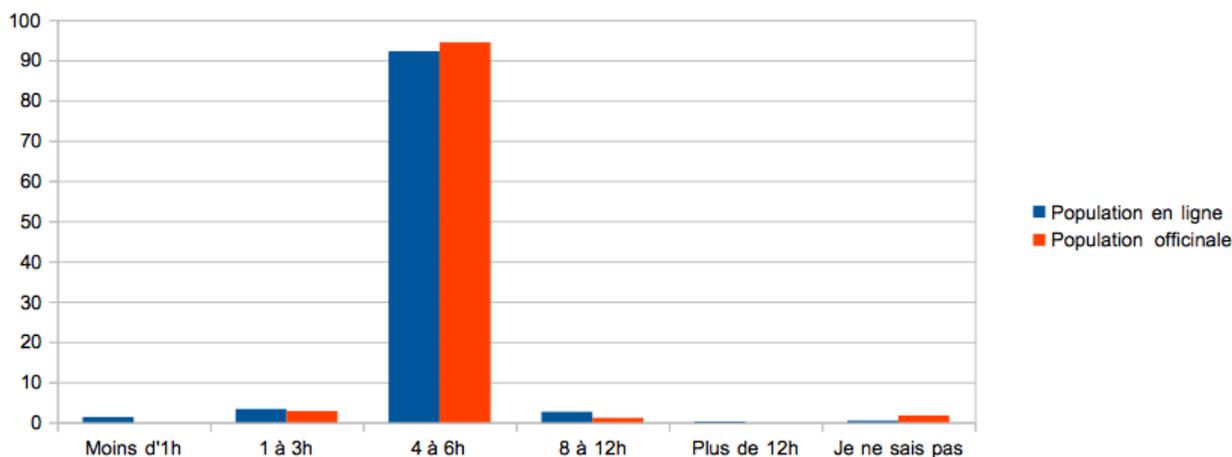


Figure 19 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant les intervalles de temps

II.4.9. Connaissance de la nocivité du Paracétamol

En moyenne sur ces deux études, 64% pensent que le Paracétamol peut être nocif, 19%

pensent qu'il ne l'est pas et 18% ne savent pas. Et en moyenne, 88% pensent qu'à hautes doses, il peut entraîner des effets indésirables, 3% pensent que non et 9% ne savent pas. Encore une fois, on peut constater que la population en ligne a l'air mieux renseignée que la population au comptoir.

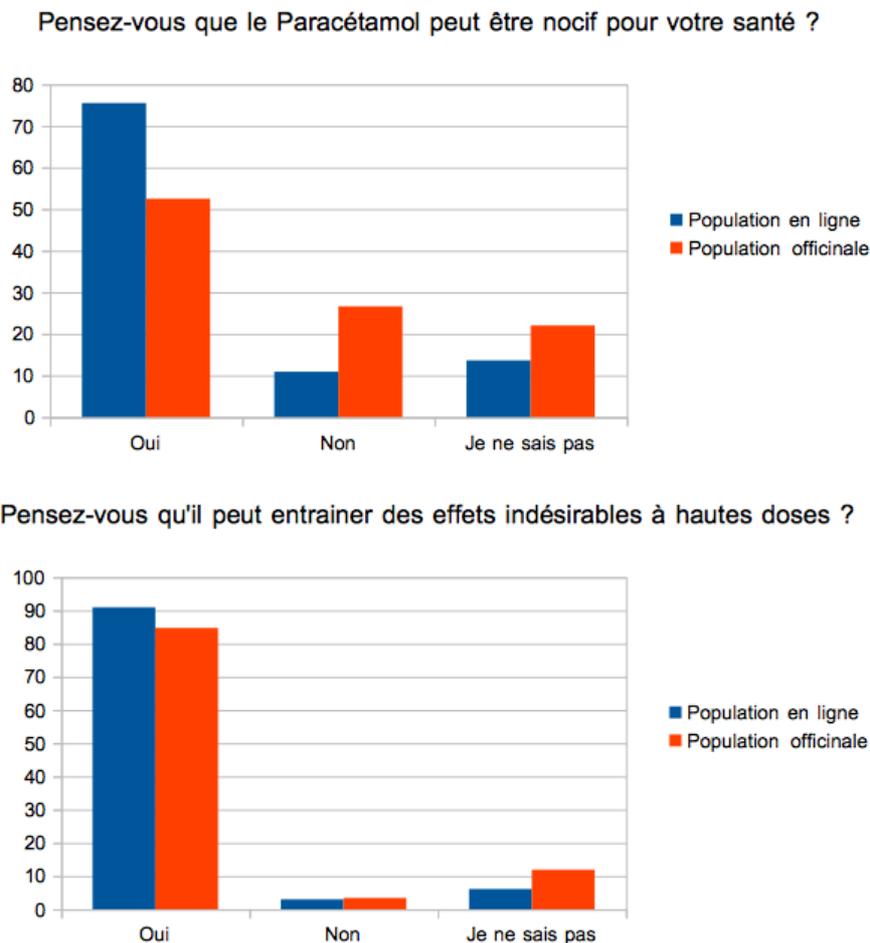


Figure 20 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant la nocivité du Paracétamol (1)

D'après notre étude, en moyenne, 69% connaissent l'existence d'une toxicité hépatique donc 31% l'ignorent. C'est bien plus que les 8% annoncés en 2013 par le pharmacien de France.[70]

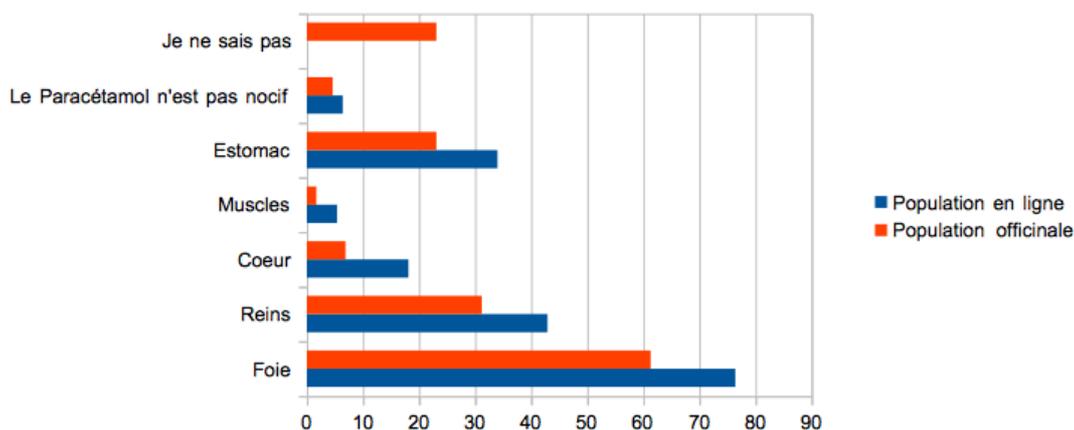


Figure 21 : Comparaison des connaissances des deux populations concernant la nocivité du Paracétamol (2)

II.5. Synthèse de l'analyse des deux études quantitatives chez le patient

Contrairement aux réponses à la question « savez vous ce qu'est le paracétamol » où la grande majorité a répondu « oui », on s'aperçoit au comptoir qu'en fait, les gens connaissent souvent mal ce nom de médicament et le connaissent plus souvent sous un nombre restreint de nom de marque.

On peut dire qu'une très grande majorité de la population connaît les indications de cette molécule mais en moyenne 6% ne les connaissent pas. Si on ramène à la population française, 3 millions de personnes seraient susceptibles d'ignorer les indications du médicament.

La quantité des gros consommateurs est plus importante à l'officine qu'en ligne. Ce n'est que peu surprenant car contrairement à celle en ligne, la population interrogée à l'officine ciblait les consommateurs de la molécule.

Les spécialités les plus connues sont le Doliprane, le Dafalgan puis l'Efferalgan pour les deux groupes. Les spécialités du rhume sont bien moins facilement identifiées comme contenant du Paracétamol par les deux groupes. En moyenne, plus d'une personne sur quatre ignorent la présence de Paracétamol dans les spécialités du rhume.

Les connaissances de la population en ligne donc plus jeune semblent plus importantes que celles de la population plus âgée de l'officine. Ils ont donc plus facilement un comportement à risque de surdosage. En revanche, ils semblent respecter plus souvent les intervalles de prises et les doses maximales que la population plus jeune. La population jeune est donc plus à risque de surdosage volontaire que la population âgée.

II.6. Analyse critique des études quantitatives

II.6.1. Sur le questionnaire lui même

Nous pouvons supposer que plusieurs réponses aux questions du test pouvaient influencer les patients dans les réponses (par exemple, les propositions de réponses aux posologies, aux intervalles de temps entre les prises et aux indications du Paracétamol). Il aurait pu être intéressant de poser des questions ouvertes pour avoir une réelle idée de la connaissance des patients concernant les modalités de prise du Paracétamol et évaluer leur savoir sur cette molécule. Cependant nous avons pu voir lors de notre étude destinée aux professionnels de l'officine qu'une grande quantité de répondants (29%) ont sauté la réponse à la question ouverte. Pour palier à ce manque de réponses, nous aurions pu rendre cette question obligatoire à la validation du questionnaire au risque d'avoir un nombre de répondants moins important.

Certaines questions, après distribution des questionnaires et analyses des résultats ont pu me paraître mal posées ou parfois possiblement mal comprises ou à double sens (question sur la dose maximale par prise : les propositions de réponses peuvent faire penser à la dose maximale par jour. Il est donc difficile de savoir si le patient a mal lu la question ou s'il pense vraiment que la dose maximale par prise est de 3g ; et la question sur la consommation de plus de 3g de Paracétamol où je n'ai pas précisé « par jour »). Encore une fois, en posant une question ouverte, nous aurions pu éviter d'orienter les réponses des consommateurs et eu plus de précision sur leur consommation notamment pour ces patients consommant plus de 3g par jour. Il aurait aussi pu être judicieux de réaliser une étude qualitative sur un plus petit échantillon de patients avec des entretiens de plusieurs minutes pour avoir un retour de la population à étudier et adapter le questionnaire en fonction des remarques des patients. Nous aurions par la même occasion pu juger de la bonne compréhension des questions ainsi que du vocabulaire employé dans ce questionnaire.

II.6.2. Sur la réalisation de l'étude

L'ensemble des questionnaires a été anonymisé lors de la récupération des résultats, bien qu'au début la comparaison entre l'historique du patient et les réponses aux questions ont été croisées mais vite abandonnées car trop difficile à mettre en place. En effet, lors de mes absences, un certain nombre de patients ont rendu leur questionnaire où leur nom n'a pas été inscrit, d'autres patients n'ont pas voulu donner leur nom ou ont précisé ne pas vouloir comparer leur résultat à leur consommation et enfin, lors de journées bien remplies, il m'est arrivé d'oublier d'inscrire le nom des patients sur les questionnaires. Un meilleur travail en équipe aurait pu résoudre une partie de ces problèmes bien que le refus des patients à donner leur nom ne nous aurait pas permis d'obtenir 100% des réponses. Nous aurions aussi pu laisser un cadre directement sur les feuilles des

questionnaires permettant aux patients de remplir leur nom et prénom afin de pouvoir comparer l'historique de leur traitement et de leur pathologie.

Il aurait pu être intéressant d'évaluer la consommation d'alcool des patients et par la même occasion leur(s) pathologie(s) sous jacente(s) ainsi que leur(s) facteur(s) de risque à la consommation de Paracétamol même si le but de notre étude était d'évaluer dans un premier temps la consommation de la population et dans un deuxième temps leur connaissance de la molécule. Ces renseignements auraient pu compléter l'étude et auraient été d'autant plus intéressants que nous connaissions la consommation des dits-patients. Il aurait également été intéressant de se renseigner quant à la présence ou non de spécialités à base de Paracétamol dans les pharmacies familiales de chacun des répondants afin d'avoir un autre élément quant au risque d'association de traitement et de redondance.

Conclusion

Lors de ce travail, nous avons pu constater que, bien que le Paracétamol soit facilement accessible en France, cela ne l'empêche pas d'être une molécule compliquée tant par son mécanisme d'action que par ses mécanismes toxicologiques. Plus de 60 ans après sa première mise sur le marché, il fait toujours parlé de lui aujourd'hui, pour ses risques potentiellement sous-estimés par la population mais aussi pour ses futures découvertes, par exemple concernant les marqueurs d'atteintes hépatiques comme miR-122, HMGB1, K18, ou ses alternatives futures comme le nitro-paracétamol.[78,79]

C'est une molécule activement présente, tant en France; où le Doliprane, à lui seul est le 8e médicament coûtant le plus cher à la sécurité sociale, qu'à l'étranger.[80]

Grâce à nos études menées ici, nous avons pu dans un premier temps, confirmer nos hypothèses : les personnes âgées consomment plus de Paracétamol et ont moins connaissance des risques, les personnes plus jeunes oublient volontairement les risques associés à la molécule et les comportements à risque sont plus souvent véhiculés par des personnes régulièrement consommatrices. Dans un second temps, nous avons pu établir un profil de patients à risque : les femmes de 45 à 65 ans semblent être les plus grosses consommatrices de Paracétamol. 40% des consommateurs quotidiens prennent tous les jours ou presque plus de 3g. Parmi les patients consommant 2 à 4 fois par semaine, 27% pensent que le Paracétamol n'est pas nocif et 18% ne savent pas s'il l'est. Les hommes ont plus souvent tendance à ne pas respecter les doses maximales et autant d'hommes que de femmes ne respectent pas les intervalles entre les prises. Les 45-65ans sont ceux qui le plus souvent, ne respectent ni les doses, ni les intervalles de prises. 6% des répondants ne connaissent pas les indications du médicament et beaucoup au comptoir n'ont pas reconnu le médicament sous le nom « Paracétamol ». Les patients âgés ont plus facilement un comportement à risque de surdosage et la population plus jeune semble mieux informée.

En moyenne sur les deux questionnaires patients, 48% consomment du Paracétamol plus d'une fois par mois. Ces chiffres sont quasiment équivalents à ceux de l'étude de Lauriane Cipolat et al, réalisées en 2015-2016, dans l'agglomération de Metz métropole qui étaient de 47,9%.[81] Cependant, dans nos études, 69% en moyenne connaissaient le risque hépatique et 12% n'associaient pas un surdosage à des conséquences sur la santé contre respectivement 13,8% et 37,5% dans l'étude de Metz. Nos patients semblent ici mieux informés que dans l'autre étude. De même, ils respecteraient plus souvent les doses et les intervalles entre les prises : respectivement 94% et 88% contre 90% et 43,6% dans l'étude de Lauriane Cipolat et al.

Nous avons aussi pu voir que chez les dispensateurs, la majorité soit 76%, n'ont qu'un bon comportement au comptoir là où, pour une molécule de base et courante comme le Paracétamol, il

devrait être parfait. Nous avons vu que malgré ce bon comportement, des lacunes existaient, notamment le manque de vérification de l'historique du patient lors d'une délivrance en conseil, la non-réévaluation de la consommation du patient (réalisée par seulement la moitié des dispensateurs à bon comportement) et enfin le manque d'adaptation des posologies. De même, presque 10% des dispensateurs ont un comportement moyen avec des lacunes encore plus marquées. Il s'avère donc nécessaire de continuer à sensibiliser le personnel de la pharmacie quant au respect des bonnes pratiques de délivrance mais aussi à l'éducation du patient qui est la clé de l'éviction des risques de surdosages. Pour aider les dispensateurs dans l'amélioration de leur comportement au comptoir, j'ai réalisé une fiche qui sera disponible en annexe 8.

Il reste encore aujourd'hui une partie des patients pour laquelle ce médicaments paraît inoffensif et les campagnes de prévention ont toujours leur place dans l'information de la population. De même, la bataille contre le risque de cumul de traitement contenant du Paracétamol par défaut d'identification de la molécule doit continuer. Il est également important de poursuivre la sensibilisation des patients quant à la lecture des mentions inscrites sur les boîtes.

Il pourrait également être judicieux de contrôler la quantité délivrée pour qu'elle soit efficace au traitement de l'épisode douloureux ou fébrile sans y être supérieure, afin d'éviter les restes de produits se retrouvant dans les pharmacies familiales. En effet, il semblerait qu'en 2011, les quantités moyennes distribuées par épisodes étaient de 25g de Paracétamol, et celles permettant de couvrir un épisode douloureux étaient de 10g. Dans les deux cas, le patient se trouve obligé d'avoir plusieurs boîtes de Paracétamol. Nous sommes donc au dessus de la quantité des 8g par boîte permettant d'éviter les risques et dans les deux cas, il reste plusieurs unités non utilisées pour le traitement de ces épisodes. Entraînant donc une possibilité de consommation en automédication par les patients sans avis médical. Enfin, d'après les quantités moyennes distribuées, deux épisodes pourraient être traités avec une seule délivrance de Paracétamol. Pour limiter ces risques, on pourrait envisager une augmentation du nombre de comprimés par boîte, ou une délivrance à l'unité de cette molécule.[82]

Enfin, pour contrer les intoxications, il pourrait être intéressant de développer une formule contenant un antidote qui limiterait la transformation en NAPQI.

SOURCES

- [1] Farrell S.E. Acetaminophen Toxicity. 2018, [en ligne], <https://emedicine.medscape.com/article/820200-overview#aw2aab6b2b4>
- [2] Joannin V., X.A. Dangers du paracétamol: faut-il vendre le médicament uniquement sur ordonnance? 2018, [en ligne], <https://rmc.bfmtv.com/emission/dangers-du-paracetamol-faut-il-vendre-le-medicament-uniquement-sur-ordonnance-1510385.html>
- [3] Brown T., Dronsfield A., Ellis P. Pain relief: from coal tar to paracetamol. 2005, [en ligne], <https://eic.rsc.org/section/feature/future-pain-relief-from-coal-tar-to-paracetamol/2020140.article/>
- [4] Michaud D., Césard A. Etude Xerfi France. Les pharmacies. 2019
- [5] Senard J.M. Le mécanisme d'action du paracétamol est-il enfin élucidé ? 2012, [en ligne], https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/mecanismes_action_paracetamol_matinales_2012.pdf
- [6] Paracétamol. 2007, [en ligne], <https://fr.wikipedia.org/wiki/Paracétamol>
- [7] Acetaminophen, 2004, [en ligne], <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/acetaminophen#section=InChI-Key>
- [8] Fiche Doliprane 1000mg cp, [en ligne] consulté sur <https://www.vidal.fr/>
- [9] Monographie du Paracétamol, [en ligne] sur <http://www.theriaque.org/>
- [10] Bannwarth B., Péhourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003 ; 63 (2) : 5-13
- [11] Acetaminophen (Molecule of the Month for June 2003), [en ligne], <http://www.3dchem.com/Acetaminophen.asp>
- [12] Bonnefont J., Courade J.P., Alloui A., Eschalier A. Antinociceptive mechanism of action of Paracetamol. *Drugs* 2003; 63 (2) : 1-4.
- [13] Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2013
- [14] Le paracétamol emprunte les canaux calciques. 2014, [en ligne], <https://www.inserm.fr/paracetamol-emprunte-canaux-calciques>
- [15] Mégarbane B., Deye N., Baud F. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation* 2007 ; 16 : 632—642
- [16] Hoffmann P. Interprétation des résultats du bilan biologique en cas d'intoxication accidentelle au Paracétamol. *Revue Francophone des Laboratoires* 2017; 488 :72 – 76
- [17] Mégarbane B, Donettib L, Blancc T, Chérond G, Jacobse F, Groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 332–342
- [18] Davidson D.G., Eastham W.N. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J*. 1966; 5512 : 497–499.
- [19] Hinson J.A., Roberts D.W., James L.P. Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010 ; (196): 369–405
- [20] Paracétamol : quels bienfaits et quels dangers ? 2018, [en ligne], https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/tout-savoir-sur-le-paracetamol-et-ses-dangers_2847119.html
- [21] Bray G.P. Liver failure induced by paracetamol. *Br Med J* 1993 ; (306) : 157-158
- [22] Mercan D. Le stress oxydatif. 2010, [en ligne], <https://www.ar-l.ch/Docs/mercan.pdf>
- [23] Ray M.C. Stress oxydatif. [en ligne], <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-stress-oxydatif-15156/>
- [24] Kennon-McGill S., McGill M.R. Extrahepatic toxicity of Acetaminophen : critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. *J Clin Transl Res* 2018 ; 3 (3)
- [25] Bateman D.N. Paracetamol poisoning: beyond the nomogram. *Br J Clin Pharmacol* 2015 ; 80 (1) : 45-50
- [26] Testud F., Descotes J. Pour un usage rationnel de la N-acétylcystéine dans les intoxications aiguës par le paracétamol. *Journal Européen des Urgences* 2003; 2 (16) : 74-79

- [27] Rumack B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology* 2002 ; 40 (1) : 3–20
- [28] Larocque A, Bailey B. Évaluation du risque d'hépatotoxicité après ingestion de paracétamol : où en sommes-nous en 2010 ? *Réanimation* 2010 ; 19 : 545-551
- [29] Nomogramme Rumack-Matthew, [en ligne], https://www.ciusss-capitalenationale.gouv.qc.ca/sites/default/files/images/guideantidoreCAPQ/image_nomogramme_avec_legendre_fraçais.pdf
- [30] Jones AL, Lheureux P. Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol. *Rean Urg* 1998 ; 7 : 643-650
- [31] Intoxications par le Paracétamol (Acétaminophène). 2018, [en ligne], <http://efurgences.net/seformer/toxicologie/208-paracetamol.html>
- [32] Ramlawi M., Marti C., Sarasin F. Intoxication aiguë au Paracétamol. *Rev Med Suisse* 2013; 394 (9) : 1478-1482
- [33] Farrell S.E. Acetaminophen Toxicity Treatment & Management. 2018, [en ligne], <https://emedicine.medscape.com/article/820200-treatment>
- [34] Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975 ; 55 : 871-876
- [35] Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? *Méd. Intensive Réa* 2017 ; 26 : 383-395
- [36] Paracetamol. *Biomnis* 2013, [en ligne], <http://biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PARACETAMOL.pdf>
- [37] Berny C. Dosage des médicaments. Cahier de formation n°18, tome II, p15-22. Paris, Bioforma ; 2000
- [38] Haute Autorité de Santé, Service des recommandations professionnelles. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose. 2007
- [39] Francoz C, Durand F. Encéphalopathie hépatique : comment optimiser la prise en charge en réanimation ? *Réanimation* 2007 ; 16 : 498—503
- [40] Detry O, De Roover A, Honoré P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2006 ; 46 (12) : 7405-7412
- [41] Dan L. Longo, M.D. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1660-1670
- [42] Brusilow W.S. et al. Encephalopathy in acute liver failure resulting from acetaminophen intoxication: New observations with potential therapy. *Crit Care Med* 2011 ; 11 (39) : 2550-2553
- [43] Vaquero J, Butterworth F.R. Mechanisms of brain edema in acute liver failure and impact of novel therapeutic interventions. *Neurol Res*, 2007, (29) : 683-690
- [44] Ditisheim S., Spahr L. Encéphalopathie hépatique chez le patient atteint de cirrhose : nouveautés et recommandations pratiques. *Rev Med Suisse* 2010 ; 261 (6) : 1667-1671
- [45] Wittebole X, P.F. Laterre P.F. Prise en charge des hépatites fulminantes d'origine toxique en réanimation. *Réanimation* 2001 ; 10 (25) : 418-425
- [46] Traumatisme crâniens de l'adulte, [en ligne], <http://www.chups.jussieu.fr/polys/orthopedie/polyortho/POLY.Chp.14.2.4.html>
- [47] Prise en charge des intoxications aiguës: principes généraux, [en ligne], <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/prise-en-charge-des-intoxications>
- [48] Christophersen A.B., Levin D, Hoegberg L, Angelo H.R., Kampmann J.P. Activated charcoal alone or after gastric lavage : a simulated large paracétamol intoxication. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 : 312-317
- [49] Guide des antidotes et médicaments d'urgence spécifiques, 2018, [en ligne], <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/11016/guide-des-antidotes-janvier-2018.pdf>
- [50] Le glutathion, [en ligne], <https://www.ponroy.com/plantes/le-glutathion>

- [51] Mason L. et al. Systems Toxicology Approach to Identifying Paracetamol Overdose. *Pharmacometrics Syst. Pharmacol. Journal* 2018 ; 7 (6) : 394–403
- [52] Casanova T., Garigliany M. N-Acetylcysteine: An Old Drug With Variable Anti-Influenza Properties. *Journal of Controversies in Biomedical Research*, 2016; 2 (1) : 1–8
- [53] Prescott L.F., Park J., Sutherland G.R., Smith J., Proudfoot A.T. Cysteamine, méthionine, and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. *The lancet* 1976 ; 7977 : 109-113
- [54] Buckley N., Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clinical Evidence* 2007; 12 (2101) : 1-14
- [55] Shiago K., Watson I., Reidenberg M.M. Application to Change the Status of Methionine or N-acetylcysteine on the Model List. 2011
- [56] Mahadevan S.B.K., McKiernan P.J., Davies P., Kelly D.A. Paracétamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 598–603
- [57] Gulmez S.E. et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven- country SALT study. *Br J Clin Pharmacol* 2015 ; 80 (3) : 599–606
- [58] Que dit la loi sur le don d'organes et de tissus ? [en ligne], <https://www.dondorganes.fr/questions/121/quoi-ça-sert-la-carte-de-donneur/>
- [59] Bismuth H. et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis, The Paul Brousse experience. *Ann. Surg.* 1995 ; 2 (222) : 109-119
- [60] Lutun P. et al. Quelle place pour les techniques d'assistance hépatique face à la pénurie d'organes ? *Réanimation* 2004, 13 : 392–398
- [61] Francoz C., Durand F. Suppléance artificielle du foie par le système MARS : intérêt et limites en réanimation. *Reanimation* 2007 ; 16 : 587-594
- [62] Hadem J. et al. Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and Etiology in German Patients With Acute Liver Failure. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2008 ; 3 (6) : 339–345
- [63] Les antalgiques sur le banc des perturbateurs endocriniens. 2013, [en ligne], <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/antalgiques-sur-banc-perturbateurs-endocriniens>
- [64] Ralapanawa U. et al. A study on paracetamol cardiotoxicity – *BMC Pharmacology and Toxicology* 2016 ; 17 (30) 1-8
- [65] Armourand A., Slater S.D. Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J* 1993 ; 69 : 52- 54
- [66] Hider-Mlynarz K., Cavalié P., Maison P. Trends in Analgesic Consumption in France Over the last 10 Years and Comparison of Patterns hider. *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; 84 : 1324–1334
- [67] L'analyse mensuelle du marché des médicaments. IMS Health and Quintiles, Iqvia, PharmaNews, décembre 2018
- [68] Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. ANSM, juin 2014
- [69] Evolution des ventes d'antalgiques non opioïdes (Paracétamol, Ibuprofène) en France de 2005 à 2016. [en ligne], <http://www.ofma.fr/evolution-ventes-dantalgiques-non-opioides-paracetamol-ibuprofene-france-de-2005-a-2016/>
- [70] Chopard A. Le paracétamol suivi de près. *Le pharmacien de France* 2018 ; 1303
- [71] Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage - Point d'Information. 2018, [en ligne], <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-l-ANSM-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage-Point-d-Information>
- [72] Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières. Édition décembre 2016, [en ligne], <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307443/1559486/version/6/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf>

- [73] La part de marché de l'automédication reste très faible en France, 2018 [en ligne], <https://www.rtl.fr/actu/debats-societe/la-part-de-marche-de-l-automedication-reste-tres-faible-en-france-7792099030>
- [74] Quel est le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments ? 2005, [en ligne], https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Le_rapport_des_Francais_et_des_Europeens.pdf
- [75] Michaud D., Césard A. Etude Xerfi France. Les pharmacies. 2019
- [76] Le marché et la distribution des médicaments d'automédication, 2018 [en ligne], https://www.lesechos-etudes.fr/media/uploads/etudes/extrait/EchosEtudes_Marché_et_Distribution_Automédication_2018.pdf
- [77] Dosage du paracétamol : un quart des pharmacies serait de très mauvais conseil. 2018, [en ligne], https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/dosage-du-paracetamol-un-quart-des-pharmacies-serait-de-tres-mauvais-conseil_2667760.html
- [78] Romero-Sandoval E.A. et al. Nitroparacetamol (NCX- 701) and Pain: First in a Series of Novel Analgesics. CNS Drug Reviews 2007 ; 13 (3) : 279–295
- [79] Thulin P. et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. Liver Int. 2014 ; 34 : 367–378
- [80] Quels sont les 10 médicaments qui coûtent le plus cher à la Sécu ? 2017, [en ligne] <https://www.ims-pharmastat.fr/actualites/quels-sont-les-10-medicaments-qui-coutent-le-plus-cher-a-la-secu>
- [81] Cipolat L. et al. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Etude prospective descriptive transversale. Therap. 2017, 163 : 11-21
- [82] Duong M. et al. Usage patterns of paracetamol in France. Br J Clin Pharmacol. 2016 ; 82 (2) : 498–503.

ANNEXE 1 : Liste non exhaustive de médicaments à base de Paracétamol

Médicaments contenant du Paracétamol		
- Algodol	- Claradol	- Dafalgan
- Dafalganhop	- Doliprane	- Dolipranecaps
- Dolipraneliquiz	- Dolipranetabs	- Dolko
- Dolstic	- Efferalgan	- Efferalganmed
- Géluprane	- Panadol	- Paracétamol
- Paralyoc	- Perfalgan	
Médicaments contenant Paracétamol + Codéine		
- Algisedal	- Claradol codéine	- Codoliprane
- Dafalgan codéine	- Klipal codéine	- Lindilane
- Paracétamol codéine		
Médicaments contenant Paracétamol + Codéine + Caféine		
- Migralgine	- Paracétamol/caféine/codéine	- Prontalgine
Médicaments contenant Paracétamol + Tramadol		
- Ixprim	- Tramadol/Paracétamol	- Zaldiar
Médicament contenant Paracétamol + Poudre d'opium		
- Izalgi	- Lamaline (+ caféine)	
Médicaments contenant Paracétamol + Aspirine		
- Actron (+ caféine)	- Novacétol (+ codéine)	
Médicaments contenant Paracétamol + Caféine et/ou vit C		
- Algodol caféine	- Céfaline hauth	- Claradol caféine
- Doliprane vitamine C	- Efferalgan vitamine C	- Théinol
Médicament contenant Paracétamol + Pseudoéphédrine		
- Actifed rhume (+ Tripolidine)		
- Actifed rhume jour et nuit (+ Diphénhydramine dans le cp nuit)		
- Dolirhume		
- Dolirhumepro (+ Doxylamine dans le cp nuit)		
- Humex rhume (+ Chlorphénamine dans gel nuit)		
- Rhumagrip		
Médicament contenant Paracétamol + vit C + Chlorphénamine/Phéniramine		
- Actifed états grippaux (Chlorphénamine)		
- Clarix états grippal (Chlorphénamine)		
- Fervex (phéniramine)		
- Flustimex (Chlorphénamine)		
Autres médicaments à base de Paracétamol		
- Coquelusédal Paracétamol (+ gelsémium, grindélia, niaouli)		

Tableau 11 : Les différentes spécialités sur le marché contenant du paracétamol

(Source : www.vidal.fr)

ANNEXE 2 : Monographie de la NAC

	Posologie	Spécialités
Voie IV	150mg/kg de poids corporel dans 200mL de soluté glucosé à 5% en 1h puis 50mg/kg dans 500mL de soluté glucosé à 5% en 4h puis 100mg/kg dans 1L de soluté glucosé à 5% sur 16h	Hidonac®
Voie orale	140 mg/kg de poids corporel en dose de charge puis 70mg/kg toutes les 4h pendant 72h	Exomuc®, Mucomyst® ou Fluimucil®
Prise en charge de l'intoxication par la NAC		
Avant les résultats de la paracétamolémie	Si la dose supposée ingérée est supérieure à 8g	Administration de NAC immédiate, sans attendre les résultats de la paracétamolémie
	Si la dose supposée ingérée est inférieure à 8g	Administration guidée par la paracétamolémie et le délai écoulé depuis la prise de paracétamol
Après les résultats de la paracétamolémie	Si la paracétamolémie est au dessus de la courbe	Administration de NAC
	Si la paracétamolémie est inférieure au seuil de traitement du nomogramme	Pas de traitement par NAC ou interruption de traitement débuté à l'aveugle
<i>Si la date d'ingestion du Paracétamol n'est pas connue, il convient de répéter le dosage 4h plus tard pour mesurer la demi-vie plasmatique d'élimination</i>		
	Principaux effets-indésirables	Comment les éviter ?
Voie IV	Réactions anaphylactoïdes lors de la dose de charge	Ne pas administré la dose de charge trop rapidement Evaluer les cas entre 100 et 200 mg/mL sur le nomogramme et les asthmatiques, qui sont plus à risques
Voie orale	Nausées et vomissements	Prétraitement à l'Ondansétron Prétraitement avec un antihistaminique antiémétique qui permettrait de réduire les EI oraux et les EI IV.

Tableau 12 : Monographie de la NAC

Sources :

Intoxication au Paracétamol, [en ligne], <https://urgences-serveur.fr/intoxication-au-paracetamol.html>

N-acétylcystéine, [en ligne], <https://urgences-serveur.fr/N-acetylcysteine,883.html>

Bateman D.N. et al. Reducing adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment of paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. Lancet 2013 ; 9918 (383) : 697-704

Pakravan N. et al. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. Clin Toxicol 2008; 46 (8): 697–702

ANNEXE 3 : Les critères de transplantation hépatique

Les critères	Les caractéristiques	Formule et détails
Critères du King's College Hospital	pH < 7,30, TP > 100 secondes ou combinaison de TP > 100 secondes, INR > 6,5, créatinine sérique > 300 mmol/L et encéphalopathie hépatique de stade III ou plus	-Prédissent les patients avec moins de 10% de chances de survie sans greffe du foie -Sont les plus connus et les plus couramment utilisés (Royaume-Uni, Europe, Amérique du Nord)
Score de MELD	Bilirubine sérique totale, temps de prothrombine, créatinine	MELD = 9,57 ln (créatinine (mg / dL)) + 11,2 ln (INR) + 3,78 ln (bilirubine (mg / dL)) + 6,43 Un score supérieur à 32 indique un mauvais pronostic
Le score BiLE	Bilirubine, lactate, étiologie de l'IHA	Utilisé juste après l'admission en USI Bilirubine (µmol/L)/100 + Lactate (mmol/L) + X Avec X = (+4) en cas d'IHA indéterminée, de syndrome de Budd-Chiari ou de toxicité à un anticoagulant, (-2) en cas de toxicité au Paracétamol et (+0) en cas d'autres étiologies pour l'IHA.
Critères APACHE II	12 variables physiologiques aiguës, l'âge et l'état de santé chronique	-Quantifie l'ampleur du dérangement de certaines variables physiologiques -Score compris entre 0 et 71, déterminé en additionnant les points attribués aux différentes variables -Score supérieur à 15 associé à une mortalité élevée
Critères APACHE III	Contient les critères d'APACHE II, des critères de comorbidités et une classification des maladies chroniques (78 catégories de maladies)	-Améliore la prévision du risque donné par APACHE II -Score compris entre 0 et 299 points

Tableau 13 : Les critères de transplantation hépatique

Les indicateurs de pronostique doivent être les plus précis possibles et pour être précis, ils doivent être très spécifiques pour éviter de réaliser une TH chez des patients qui auraient survécu sans, éviter les faux positifs et les faux négatifs, et suffisamment sensible pour ne pas rater des patients nécessitant la greffe. Bien que les critères du KCH soient les plus utilisés, on peut voir dans le tableau suivant que certains autres critères sont plus sensibles et/ou plus spécifiques que ceux-ci notamment le score de BiLE. La surveillance du score MELD serait plus pratique que celle des critères du KCH et le score APACHE serait plus contraignant et fastidieux à l'utilisation. Il existe d'autres critères de mesure mais qui sont moins sensibles et moins spécifiques (ex : O'Grady et al.,

SOFA, Clichy-Paul Brousse)

Critères	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
KCH	58	82	83	55
Lactate	59	66	74	49
APACHE II	67	76	69	75
SOFA	67	80	74	74
MELD	65	69	77	55
BILE	79	84	89	71

Tableau 14 : Sensibilité, spécificité, VPP et VPN des critères de pronostic de survie du patient dans la transplantation hépatique

Sources :

Parkash O. et al. MELD Score: Utility and Comparison with King's College Criteria in Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2012 ; 22 (8) : 492-496

Izumi S. et al. Coagulation Factor V Levels as a Prognostic Indicator in Fulminant Hepatic Failure. *Hepatology* 1996 ; 23 (6) 1508-1511

O'Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure : redefining the syndromes. *The Lancet* 1993 ; 342 : 273-275

Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II : a severity of disease classification system. 1985

Mitchell I., Bihari D., Chang R., Wendon J., Williams R. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 1998 ; 26 (2) : 279-284

William A. et al. The APACHE III Prognostic System. *Chest* 1991 ; 100 (6) : 1619-1636

Vincent J.L. et al. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 707-710

Bailey B. et al. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: A systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003 ; 31 (1) : 299- 305

Cholongitas E.B. et al. King's Criteria, APACHE II, and SOFA Scores in Acute Liver Failure. *Hepatology* 2006 ; 43 (4)

ANNEXE 4 : Les cas particuliers

La femme enceinte et l'allaitement

Bien qu'il traverse la barrière placentaire, la Paracétamol n'a aucun effet tératogène prouvé à doses thérapeutiques. C'est donc l'analgésique de choix à tous les stades de la grossesse. L'acidité et l'absorption gastrique sont diminuée chez la femme enceinte entraînant ainsi une dissolution plus rapide des médicaments, le volume de distribution est augmenté et le débit de filtration glomérulaire est accru. Toutefois, cela ne signifie pas que la posologie habituelle doit être augmentée pendant la grossesse. Et même, d'après les recommandations, le médicament doit être utilisé à dose la plus faible possible, pendant le délai le plus court nécessaire et le moins souvent possible au cours de la grossesse.

Aussi, les concentrations excrétées dans le lait maternel représentent moins de 2% de la dose ingérée ; il n'y a donc pas de contre-indication pendant l'allaitement.

La consommation d'alcool

Même si la consommation excessive ponctuelle d'alcool fait encore débat, l'alcoolisme chronique est responsable de l'induction enzymatique des cytochromes P450 avec une production accrue de NAPQI et un appauvrissement des cellules hépatiques en glutathion. Il peut aussi mener à des états de malnutrition aboutissant eux aussi à une diminution des réserves en glutathion. Les deux effets réunis aggravent l'hépatotoxicité du Paracétamol.

A l'inverse, l'intoxication éthylique aiguë mettrait en compétition l'alcool et le Paracétamol au niveau de l'isoenzyme CYP2E1, ce qui réduirait l'oxydation du Paracétamol en NAPQI. Dans plusieurs études, on dit que l'ingestion aiguë aurait un effet protecteur chez les patients consommateurs chroniques d'alcool en éliminant le risque excessif associé à l'abus d'alcool régulier mais ne protégerait pas les patients non alcooliques. Cet effet protecteur disparaît chez l'animal lorsque l'éthanol est éliminé et que l'intervalle de temps entre l'ingestion d'alcool et de Paracétamol est critique. Dans sa publication « Paracetamol, alcohol and the liver » Laurie F. Prescott met en avant le fait que de nombreuses études se sont basées sur des données animales et qu'aucune preuve ne permet pour le moment d'affirmer une interaction toxique majeure entre l'éthanol et le Paracétamol chez l'Homme. Aussi, les données cliniques humaines collectées ne tiendraient pas suffisamment compte du moment de la consommation d'alcool par rapport à l'ingestion de Paracétamol. Prescott souligne aussi que les interactions entre le Paracétamol et l'éthanol chez l'Homme ne semblent pas être spécifiques à un isoforme du CYP 450 et que l'induction du CYP2E1 n'est que modeste et de courte durée chez les alcooliques chroniques. Par précaution, les patients alcooliques chroniques doivent tout de même être considérés comme des patients à risque élevé en

attendant des études complémentaires.

Enfin, un débat vigoureux est toujours en cours quant à l'utilisation d'un seuil de traitement plus faible en cas d'intoxication éthylique concomitante à celle du Paracétamol. Aux États-Unis, la FDA recommande de limiter la dose quotidienne de Paracétamol à 2,5g chez les consommateurs de plus de 2 onces d'alcool soit environ 57g par jour. En France, aucune restriction posologique n'est imposée.

Les personnes âgées

Le vieillissement s'accompagne d'une clairance plasmatique réduite du Paracétamol, liée à la diminution du volume du foie avec l'âge. La diminution de la clairance plasmatique du Paracétamol est moins prononcée chez les personnes âgées actives, en raison de la réduction des activités des enzymes de conjugaison chez les moins actifs. Comme vu précédemment pour cette population, la dose ne devra pas excéder 3g par jour et l'intervalle à respecter sera plutôt de 8h entre chaque prise.

L'insuffisance rénale

Une insuffisance rénale chronique grave n'affecte pas le métabolisme du Paracétamol cependant chez le patient insuffisant rénal et chez le patient dialysé, les métabolites du Paracétamol risquent de s'accumuler du fait de la diminution de leur élimination urinaire. En France, il est recommandé de ne pas dépasser 2g par jour et de respecter un intervalle de 8h entre deux doses lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min. Chez le patient dialysé, du fait de son épuration en hémodialyse, le médicament sera administré après la séance.

L'utilisation à long terme chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique nécessite un suivi médical car une association entre une consommation régulière de Paracétamol et une insuffisance rénale chronique a été démontrée. Le lien de causalité reste cependant controversé.

Les troubles hépatiques chroniques

Ni la biodisponibilité, ni la clairance du Paracétamol ne sont affectées lors de troubles hépatiques chroniques et bénins, cependant la demi-vie peut être nettement augmentée et les taux de glutathion modifiés ce qui nécessite une adaptation des doses et des intervalles de temps entre chaque prise qui seront définis au cas par cas en fonction de l'atteinte hépatique.

Les variations génétiques

De nombreux facteurs cliniques, génétiques et environnementaux ont une influence sur le métabolisme du Paracétamol et sont susceptibles de potentialiser son effet toxique sur le foie. De

même, de fortes variations du métabolisme du Paracétamol existent entre les individus et les ethnies. Elles portent sur l'importance des quantités de glutathion présentes dans les cellules hépatiques, l'activité des cytochromes P450 et les différents phénotypes de glucuro-conjugaison.

Il a été démontré que plusieurs formes de CYP P450 chez l'être humain catalysent l'oxydation du Paracétamol en NAPQI, dont l'un au moins, le CYP 2D6, est sujet à un polymorphisme génétique et peut contribuer à des taux de production très différents de la NAPQI. Ainsi, un métaboliseur ultra-rapide et extensif du CYP 2D6 est plus à risque de développer une toxicité qu'un métaboliseur lent. Enfin, le CYP 2E1 pourrait également être impliqué dans l'augmentation du risque d'hépatotoxicité au Paracétamol par son augmentation lors de l'exposition aux molécules suivantes : Isoniazide, Rifampicine, Phénytoïne, Carbamazépine.

De plus amples études seraient nécessaires afin d'apporter des conclusions pertinentes concernant les inducteurs enzymatiques et les autres conditions de déplétion en glutathion endogène notamment sur les mécanismes de chacun.

Sources :

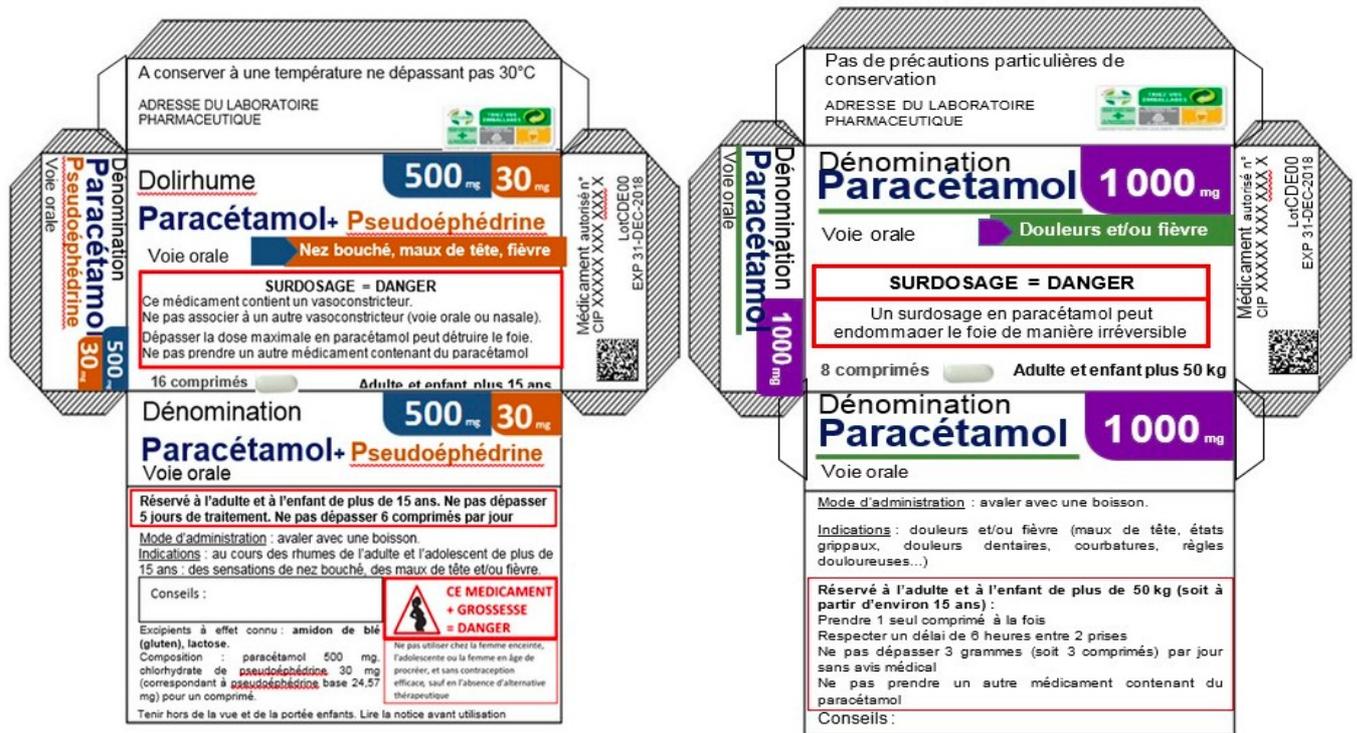
<http://sitegpr.com/fr/>

Cahier de formation, Le moniteur des pharmacies, La grossesse, n°3259, 9 février 2019, p7-8.

Schmidt L.E, Dalhoff K., Poulsen H.E. Acute Versus Chronic Alcohol Consumption in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. Hepatology 2002 ; 35 (4) : 876 - 882

Prescott.L.F. Paracetamol, alcohol and the liver. Br J Clin Pharmacol 1999, 49 : 291-301

ANNEXE 5 : Exemples de conditionnement avec mentions de prévention de surdosage et de risques hépatiques



(Source: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-l-ANSM-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage-Point-d-Information>)

ANNEXE 6 : Détails des données de ventes extraites de LGPI

GRANDE PHARMACIE DE LA BAIE

29 PLACE DES PILOTES
80230 ST VALERY SUR SOMME

Code Produit	Désignation	Stock Actuel	Nb Fact / Avoir	Qté Vendue	CA Brut TTC	Marge Brute	% Marge
3400935291783	EFFERALGAN 1 G 8 CP EFFERVESCENTS UPSA	94	3	23	50,14	24,73	50,36
3400932570010	EFFERALGAN 500 16 CP EFF OR P	80	1	2	4,36	2,15	50,35
3400935715135	IBUPROF ARRW 200mg Cpr enr B/30	8	3	3	7,08	3,27	47,19
3400939932668	IBUPROF ARRW CO 400mg Cpr pell Plq/15	93	1	1	2,25	-0,33	-16,10
3400936864986	NUROFEN 400MG-12 CP	80	1	2	7,80	0,18	2,48
3400936381575	PARACE ARRW 1g Cpr Plq/8	16	6	18	39,24	19,37	50,38
3400932922277	PARACETAMOL 500 GEL/16 BIOGARA ORP	17	2	5	10,90	5,38	50,37
Hors tiers payant			111	260	585,92	276,55	48,24

3400935845917	ADVIL 100MG CPR ENR B/30	1	4	4	10,68	4,48	42,75
3400932959358	ADVIL 200MG 20CP ORP	9	5	5	15,10	2,45	17,83
3400933640620	ADVIL SOL 200ML ENFT+NN ORP	5	144	144	529,92	175,68	33,89
3400938171150	ADVILTAB 400MG CPR 14	13	1	2	7,80	1,93	27,19
3400935199904	ANTARENE 100MG CPR 40	0	1	1	2,98	1,15	39,38
3400936192959	ANTARENE G 20MG/ML SUSP BUV ENF/ NOURR150ML+S	2	6	6	15,24	6,66	44,58
3400931893639	ASPEGIC 100 SACH/20 NN-ENFT ORP	6	184	319	800,69	354,09	45,12
3400931898191	ASPEGIC 1000 SACH/20 ORP	4	22	32	136,00	42,32	31,77
3400932703616	ASPEGIC 250 SACH/20 ORP	4	69	81	208,17	89,79	44,01
3400931226895	ASPEGIC 500 SACH/20 ORP	4	29	32	91,20	36,16	40,50
3400933531539	ASPIRINE 1000MG UPSA ORP	31	67	101	372,69	123,52	33,85
3400935146854	ASPIRINE DU RHONE CPR/50	8	1	1	7,70	2,51	33,32
3400933515102	ASPIRINE UPSA 500MG CPR/20 ORP	12	7	11	28,60	12,28	43,84
3400932736492	CLARADOL 500 16CP EFF	3	8	21	45,78	22,58	50,36
3400932935345	CLARADOL 500 CAF BT16	8	50	211	523,28	231,94	45,25
3400933207977	CLARADOL 500 CAFEINE CPR EFF16	2	4	8	20,40	8,88	44,40
3400933332518	CLARADOL 500 PARAC CPR SECA 16	4	1	6	13,08	6,45	50,35
3400935291035	DAFALGAN 1G CPR EFF BT 8	126	52	221	481,78	237,62	50,36
3400936158832	DAFALGAN 1GR CPR SEC/8 ORP	348	911	4653	10143,54	5003,71	50,36
3400936256576	DAFALGAN 500MG CPR EFF BT 16	21	16	44	95,92	47,34	50,37
3400932679041	DAFALGAN 500MG GEL/16 ORP	247	510	2610	5689,64	2806,61	50,36
3400936246980	DOLIPRANE 1000MG 8 SACHETS ORP	63	38	141	307,38	151,65	50,36
3400935294227	DOLIPRANE 1000MG CPR EFF/8 ORP	500	571	2413	5260,34	2595,24	50,36
3400935955838	DOLIPRANE 1000MG CPR/8 ORP	1871	2	3	6,30	2,99	48,46
3400934809118	DOLIPRANE 100MG SUPPO/10 ORP	29	18	19	44,65	20,71	47,39
3400935955838	DOLIPRANE 1000MG CPR /8	1871	2485	11401	24852,90	12259,95	50,36
3400934809408	DOLIPRANE 150MG SUPPO ORP (10)	10	22	27	63,45	29,43	47,39
3400941533969	DOLIPRANE 1G GELULES BT DE 8	364	919	4839	10547,90	5202,62	50,35
3400934999161	DOLIPRANE 200MG SACH/12 ORP	5	9	12	29,40	13,20	45,83
3400934809866	DOLIPRANE 200MG SUPPO /10 ORP	9	26	33	77,55	35,97	47,39

ANNEXE 7 : Résultats comparatifs entre l'étude n°1 et l'étude n°2

Question posée	Etude n°1		Etude n°2	
	n	%	n	%
<i>Vous êtes :</i>				
Un homme	297	26	62	38
Une femme	836	74	103	62
<i>Quel est votre âge ?</i>				
18-35 ans	796	70	13	7
36-45 ans	109	10	17	10
46-65 ans	192	17	71	40
Plus de 65 ans	37	3	77	43
<i>Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ?</i>				
Cadre supérieurs/chef d'entreprise	-	-	7	4
Artisans/commerçants	-	-	2	1
Ouvriers	-	-	28	16
Professions intermédiaires	-	-	5	3
Retraités	-	-	94	53
Etudiants	-	-	3	1
Employés	-	-	28	16
Autres	-	-	12	6
<i>Travaillez-vous ou êtes vous étudiant dans le milieu médical ?</i>				
Oui	-	-	17	10
Non	-	-	149	90
<i>Savez-vous ce qu'est le Paracétamol ?</i>				
Oui	1084	95	165	94
Non	52	5	11	6
<i>Selon vous, le Paracétamol sert à :</i>				
Améliorer le transit	15	1	1	1
Réduire la douleur	1102	97	172	96
Améliorer la vision	14	1	0	0
Réduire le stress	20	2	1	1
Favoriser la qualité du sommeil	25	2	2	1
Réduire la fièvre	886	78	127	71
Augmenter l'appétit	14	1	0	0
Je ne sais pas	-	-	4	2
<i>A quelle fréquence consommez-vous du Paracétamol ?</i>				
Jamais	74	6	22	12
1 fois par mois ou moins	607	54	58	33
2 à 4 fois par mois	335	30	40	23
2 à 4 fois par semaine	52	5	18	10
Au moins 4 fois par semaine	15	1	8	4
En moyenne 1 fois par jour	50	4	31	18

<i>A quelle fréquence consommez-vous plus de 3g de Paracétamol ?</i>				
Jamais	582	51	67	40
Moins d'une fois par mois	387	34	48	28
Une fois par mois	89	8	13	8
Une fois par semaine	55	5	15	9
Tous les jours ou presque	21	2	25	15
<i>Pour quelle(s) pathologie(s) consommez-vous du Paracétamol ?</i>				
Douleurs articulaires	183	16	86	50
Douleurs musculaires	280	25	63	37
Douleurs nerveuses	65	6	6	3
Douleurs abdominales, maux de ventre	239	21	9	5
Maux de tête	1002	89	104	60
Douleurs à la poitrine	26	2	0	0
Fièvre	660	58	77	45
Autre	84	7	11	6
<i>Selon vous, parmi les médicaments suivants, lesquels contiennent du Paracétamol ?</i>				
Dafalgan	935	83	120	68
Doliprane	1085	96	156	89
Fervex	483	43	32	18
Lamaline	252	22	16	9
Efferalgan	892	79	97	55
Ixprim	310	27	30	17
Actifed	462	41	26	15
Migralgine	205	18	9	5
Humex rhume en comprimés	470	42	25	14
Claradol	213	19	15	8
Prontalgine	203	18	8	4
Klipal	186	16	8	4
Novacétol	141	12	5	3
Je ne sais pas	-	-	7	4
<i>Selon vous, quelle est la dose maximale par prise ?</i>				
1 comprimé de 500mg	36	3	23	13
1 comprimé de 1g	976	86	109	62
2 comprimé de 1g	43	4	12	6
3 comprimé de 1g	79	7	26	15
Je ne sais pas	-	-	8	4
<i>Respectez-vous toujours ces doses ?</i>				
Oui	1048	93	163	94
Non	81	7	6	3
Je ne sais pas	-	-	5	3
<i>Selon vous, quel est l'intervalle de temps qui doit être respecté entre chaque prise ?</i>				
Moins d'1h	15	1	0	0
1 à 3h	37	3	5	3
4 à 6h	1045	92	168	94
8 à 12h	30	2	2	1

Plus de 12h	2	1	0	0
Je ne sais pas	5	1	3	2
<i>Respectez-vous toujours cet intervalle de temps ?</i>				
Oui	978	87	152	88
Non	148	13	17	10
Je ne sais pas	-	-	3	2
<i>Pensez-vous que le Paracétamol peut être nocif pour votre santé ?</i>				
Oui	856	75	93	52
Non	124	11	47	26
Je ne sais pas	154	14	39	22
<i>Pensez-vous qu'une consommation trop importante de Paracétamol peut entraîner des effets indésirables ?</i>				
Oui	1030	91	150	85
Non	34	3	6	3
Je ne sais pas	69	6	21	12
<i>Pour vous, le Paracétamol est nocif pour :</i>				
Foie	842	76	106	61
Reins	473	43	54	31
Coeur	200	18	12	7
Muscles	59	5	3	2
Estomac	375	34	40	23
Le Paracétamol n'est pas nocif	70	6	8	5
Je ne sais pas	-	-	40	23

Tableau 15 : Récapitulatif de l'ensemble des réponses aux études n°1 et n°2

Les 6 conseils indispensables à la dispensation du Paracétamol

1. Lors d'une délivrance en conseil, s'assurer que le patient ne prenne pas déjà un médicament à base de Paracétamol, notamment dans le cadre d'un traitement chronique
2. Lors d'une délivrance sur ordonnance, toujours réévaluer la consommation du patient et la nécessité de son traitement
3. Toujours rappeler la posologie et l'intervalle de temps entre les prises
4. Ne délivrer que la quantité minimale nécessaire
5. Questionner le patient quant à ses traitements pré-existants (médicaments hépatotoxiques, mais aussi autres traitements antalgiques)
6. Adapter les posologies chez les patients les plus sensibles (Personnes âgées, enfants de moins de 15 ans et adultes de moins de 50kg, femme enceinte, troubles rénaux ou hépatiques, alcoolisme, troubles nutritifs, association avec d'autres médicaments toxiques pour le foie, association d'antalgiques ou patients polymédiqués)

Résumé :

Dans cette thèse, nous abordons le sujet de la consommation du Paracétamol chez l'adulte. Dans la première partie, nous balayerons les généralités concernant cette molécule. Nous détaillerons également les mécanismes d'action du médicament ainsi que ces mécanismes toxicologiques. Nous verrons également les complications lors des intoxications, leurs conséquences ainsi que leurs traitements. Dans la seconde partie de ce travail, plusieurs études ont été réalisées, notamment une étude de la dispensation du Paracétamol chez l'adulte, deux études de la consommation du Paracétamol chez l'adulte et enfin, une étude régionale des ventes de Paracétamol.

Mots clés : Paracétamol, consommation, adulte, ventes, mécanismes, études

Summary :

In this thesis, we discuss the subject of Paracetamol consumption in adults. In the first part, we will scan the generalities about this molecule. We will also detail the mechanisms of action of the drug as well as these toxicological mechanisms. We will also see the complications of poisoning, their consequences and their treatments. In the second part of this work, several studies were carried out, including a study of Paracetamol delivery in adults, two studies of Paracetamol consumption in adults and finally, a regional study of Paracetamol sales.

Keywords: Paracetamol, consumption, adult, sales, mechanisms, studies