



HAL
open science

La surconsommation et mésusage du paracétamol en France

Benjamin Bergès

► **To cite this version:**

Benjamin Bergès. La surconsommation et mésusage du paracétamol en France. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03573513

HAL Id: dumas-03573513

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573513v1>

Submitted on 14 Feb 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 17/12/2021

PAR

M. BERGES Benjamin

Né le 29/11/1995 à La Ciotat

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE : La surconsommation et le mésusage du paracétamol en France

JURY :

Président: Mme Raphaëlle FANCIULLINO Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Marseille

Membres: Mr Florian CORREARD Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Marseille
Mme Catherine ROUSSEL Pharmacien d'officine
Mme Valérie FAUBEL Pharmacien d'officine



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE
Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,

Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-

Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,

Pharmacien titulaire

Mme Florence

LEANDRO, Pharmacien

adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE,

Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG,

Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Aux membres du Jury,

A ma présidente de thèse, Mme Raphaëlle FANCIULLINO, pour avoir accepté de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon maître de thèse, Mr Correard Florian pour votre soutien et la liberté que vous m'avez laissée dans le choix et la direction de mon sujet.

A mes pharmaciennes préférées, Valérie Faubel et Catherine Roussel avec qui j'apprends chaque jour et qui sont pour moi un exemple de bienveillance et d'altruisme.

A ma famille,

A mon père, exemple dans la vie, tu m'as apporté tant en ayant tant sur les épaules j'espère pouvoir t'en rendre le dixième un jour.

A ma sœur et mon beau-frère, vous ferez d'excellents parents, même si je crois qu'un tel mélange de caractères s'est rarement vu, tonton sera là à son adolescence pour vous épauler.

A Virginie et Jean-François, même si cela a été parfois difficile, je suis content que vous soyez dans nos vies et je ne souhaite que du bon pour la suite.

A mes amis,

L'amitié se forge avec les années et bientôt une décennie pour certains, ceux que je considère comme mes frères et sœurs Alex, Marie, Corentin, Charlotte, Matéo, Alan, Natacha, que nous nous perdions de vue un jour ou un an ne changera pas ce que nous avons partagés et de nous retrouver à l'avenir.

Aux amis de la fac rencontrés sur le chemin et ceux qui resteront, mes frères Megadom et les épreuves partagées, ce fut un plaisir messieurs et on se retrouvera maintenant aux apéros des 5 étoiles marseillais.

A mes collègues,

A mes collègues de la pharmacie des Bastides, peu de personnes se rendent compte à quel point vous êtes exceptionnels, votre résistance à ce qui se passe actuellement et votre dévouement aux patients force l'admiration au détriment de votre propre santé. J'espère que nous pourrions rire de cette situation dans quelques temps.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	3
<i>Introduction</i>	5
PARTIE I : LE PARACETAMOL	6
I. La Molécule	6
A. Historique/Classification	6
B. Indication.....	7
C. Mécanisme d'action	8
D. Pharmacocinétique	9
E. Posologie	11
F. Effets indésirables	12
G. Interactions médicamenteuses	13
H. Contre-indication.....	14
II. Paracétamol, molécule miracle	15
A. Accessibilité	15
B. Praticité	16
C. Tolérance	18
III. Paracétamol, l'autre côté du miroir	19
A. Le Surdosage.....	19
B. Les causes	22
1. Accessibilité	22
2. Sur-consommation et mésinformation	23
3. Tolérance sur-estimé et sur-vente associée.....	24

PARTIE II : DESCRIPTION DE L'ETUDE	25
I. Présentation et objectif de l'étude	25
II. Patients et méthodes	25
III. Résultats des Questionnaires	29
A. Questionnaire Adulte	29
B. Questionnaire Enfant	37
IV. Discussions Questionnaires	42
A. Questionnaire Adulte	42
B. Questionnaire Enfant	44
V. Conclusion Questionnaires.....	45
PARTIE III : MOYENS MIS EN PLACE ET A VENIR	48
A. L'Évaluation de la douleur et de la fièvre	48
1. La fièvre	48
2. La douleur	49
B. Les alternatives non médicamenteuses	51
C. Rappel du bon usage du paracétamol et nouveaux risques	51
1. Bon usage	51
2. Nouveaux risques associés	52
BIBLIOGRAPHIE.....	54

Liste des figures

Figure 1 : Tableau décisionnel de la douleur aiguë chez l'enfant	7
Figure 2: Tableau décisionnel de la fièvre chez l'enfant	8
Figure 3: Mécanisme d'action de la douleur	9
Figure 4: Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique	10
Figure 5: Schéma d'élimination du paracétamol.....	11
Figure 6: Score de Child-Pugh.....	12
Figure 7: Classement des dix médicaments les plus vendus en France en 2015	15
Figure 8: Liste de dosages disponibles par voie rectale pour la spécialité Doliprane®	16
Figure 9: Liste des dosages disponibles par voie orale pour la spécialité Doliprane®	17
Figure 10: Proportion de vente d'antalgique non opioïdes par pays.....	19
Figure 11: Mécanisme d'action du surdosage en paracétamol	20
Figure 12: Mention ajoutée pour la molécule seule	23
Figure 13: Mention ajoutée pour la molécule en association	24
Figure 14: Questionnaire utilisation du paracétamol chez l'adulte	27
Figure 15: Questionnaire utilisation chez l'enfant	28
Figure 16: Parité et âge (questionnaire adulte)	29
Figure 17: Fréquence de prise (questionnaire adulte).....	29
Figure 18: Prise sur ordonnance (questionnaire adulte).....	30
Figure 19: Principale indication (questionnaire adulte).....	30
Figure 20: Utilisation pour d'autres symptômes (questionnaire adulte).....	31
Figure 21: Dose maximale (questionnaire adulte)	32
Figure 22: Conditions pour dosage adulte (questionnaire adulte)	33
Figure 23: Connaissance d'un risque à partir de 65 ans (questionnaire adulte).....	34
Figure 24: Nocivité (questionnaire adulte).....	35
Figure 25: Intervalle entre deux prises (questionnaire adulte).....	35
Figure 26: Présence de paracétamol parmi un panel de molécule (questionnaire adulte).....	36
Figure 27: Parité des parents interrogés (questionnaire enfant).....	37
Figure 28: Âge des parents et Âge/Poids des enfants (questionnaire enfant)	37
Figure 29: Fréquence de prise (questionnaire enfant).....	37
Figure 30: Prise sur ordonnance (questionnaire enfant)	38
Figure 31: Principale indication (questionnaire enfant).....	38
Figure 32: Utilisation pour d'autres symptômes (questionnaire enfant).....	39

Figure 33: Forme pharmaceutique utilisée (questionnaire enfant).....	39
Figure 34: Echange de pipette entre sirops (questionnaire enfant)	40
Figure 35: Nocivité (questionnaire enfant)	40
Figure 36: Intervalle (questionnaire enfant)	41
Figure 37: Conditions pour dosage adulte (questionnaire enfant).....	42
Figure 38: Fiche conseil adulte	46
Figure 39: Fiche conseil enfant.....	47
Figure 40: Echelle visuelle analogique (EVA).....	49
Figure 41: Arbres conseils pour maux de tête chez l'adulte USPO	50

Introduction

Le paracétamol est le médicament le plus consommé en France avec une augmentation de 53% en 10 ans(1) et plus de 300 millions de boîtes vendues en 2015(2) : des chiffres inégalés en Europe (3).

Il a la particularité de pouvoir être utilisé chez les enfants dès le plus jeune âge, fait partie des rares médicaments autorisés chez la femme enceinte ou allaitante et on dit que ses effets secondaires sont rares.

Pourtant, son mésusage est aussi la première cause de greffe du foie d'origine médicamenteuse(4), et nous déplorons chaque année plusieurs centaines de cas pour son utilisation volontaire dans les tentatives de suicides ou involontaires par surdosage.

La question est donc : quel est l'origine de ce décalage pour ce médicament qui semble dans l'imaginaire collectif français miraculeux et quelles sont les lacunes et circonstances qui ont pu nous amener à ce constat ?

Pour essayer de donner des éléments de réponse à cette problématique cette thèse s'articulera autour de deux axes :

Une première partie bibliographique qui détaillera le paracétamol, son utilisation, ses avantages et ses dangers.

Une seconde plus pragmatique, via une étude faite en pharmacie d'officine sur une cohorte de patients qui pourra peut-être nous en apprendre plus sur l'attachement des Français à cette molécule et ses connaissances à son propos.

L'objectif de cette thèse étant d'identifier les facteurs favorisant cette surconsommation, nous comparerons théorie et pratique afin d'en tirer des résultats et dans une troisième partie déterminer quels sont les outils du pharmacien afin de participer à la diminution de cette surconsommation.

PARTIE I : LE PARACETAMOL

I. La Molécule

A. Historique/Classification

Comme la très connue Pénicilline, la découverte des effets du Paracétamol est le fruit d'un pur hasard, l'histoire de deux médecins Strasbourgeois en 1886 ayant bénéficiés d'une erreur de commande et qui ont reçu à la place du naphthalène dont ils testaient les effets antiparasitaires, un colorant très utilisé à ce moment-là : l'aniline et notamment un de ses dérivés : l'acétanilide dont ils découvrent rapidement les effets antipyrétiques. (5)

Après plusieurs essais cliniques et améliorations pharmacologiques, le N-acétyl-p-aminophénol (acétaminophène) prend forme pour devenir la molécule définitive du Paracétamol que l'on connaît aujourd'hui. Elle fut commercialisée des années plus tard dès 1955 en Amérique du Nord, en France dès 1957 en association dans l'Algotropyl® (avec un anti-histaminique) et enfin seule dans le Doliprane® en 1964. (6)

Sa montée en puissance parmi les antalgiques s'effectue en plusieurs phases mais on peut notamment relever deux périodes importantes :

- Début des années 1960, une augmentation significative d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales met en cause la consommation d'acide acétylsalicylique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. (7)

- Années 1995 et 1996 où suite à une étude américaine, la France émet une corrélation entre la prise d'acide acétylsalicylique et le syndrome de Reye chez les enfants et les jeunes adultes âgés de moins de 20 ans permettant au Paracétamol de devenir l'antipyrétique et l'antalgique de référence dans ces populations. (8)

B. Indication

Le paracétamol est classé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un antipyrétique et un antalgique de palier 1, ceux-ci étant indiqués dans le traitement symptomatique de la douleur légère à modérée.

Contrairement aux autres antalgiques de même palier, le paracétamol est régulièrement recommandé par les autorités de santé française pour son utilisation en première intention sur la douleur et/ou la fièvre à tous les âges, du nourrisson à la personne âgée (9) et étant également l'antalgique et l'antipyrétique de première intention pour les femmes enceintes ou allaitantes. (10)

Le dernier communiqué en date par l'ANSM (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) dans un décret d'information du 20/05/2020 est un rappel aux patients et aux professionnels de santé «de privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle, en particulier en automédication.» (9), ces pathologies représentant une part importante des venues spontanées à la pharmacie faisant apparaître le paracétamol comme la molécule par défaut pour beaucoup de symptômes.

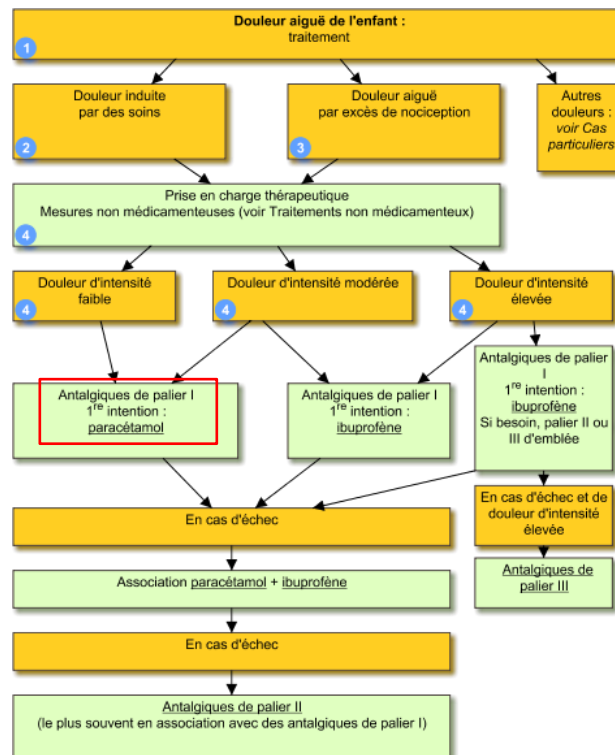


Figure 1 : Tableau décisionnel de la douleur aiguë chez l'enfant (11)

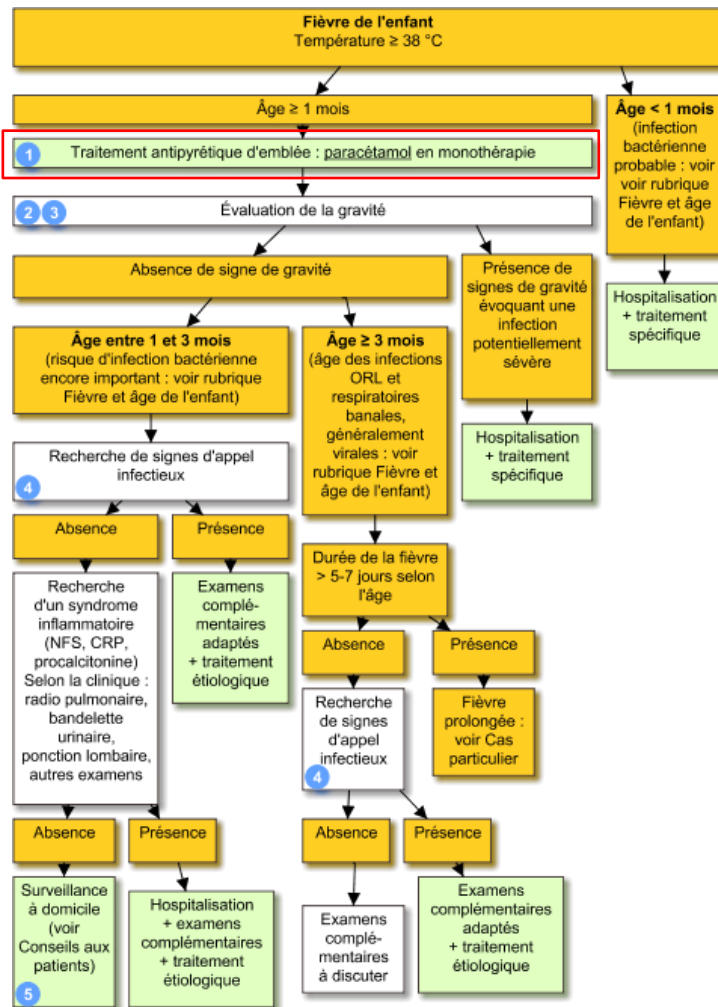


Figure 2: Tableau décisionnel de la fièvre chez l'enfant(12)

C. Mécanisme d'action

D'après le Vidal et le résumé de caractéristiques du produit (RCP), la pharmacodynamie du paracétamol est définie simplement par « un mécanisme d'action centrale et périphérique ».

En vérité le mécanisme précis du paracétamol est encore un mystère même plus de 100 ans après sa découverte mais quelques pistes sont avancées :

Comme pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine, l'action viendrait de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, messagers de la douleur dans le corps humain via le système nerveux central.

Mais alors comment expliquer sa meilleure tolérance par rapport à ces autres d'antalgiques ?

Plusieurs hypothèses sont en exploration, mais celle la plus souvent évoquée serait l'existence d'un troisième isoenzyme « COX3 »(13) qui serait une autre alternative à l'inhibition de l'acide arachidonique.

En effet celui-ci serait bien plus spécifique à la voie centrale et permettrait d'éviter les effets indésirables dû à l'inhibition de la voie périphérique de la COX1 et ses effets secondaires connues tels que les ulcères gastro-duodénaux ou l'insuffisance rénale.

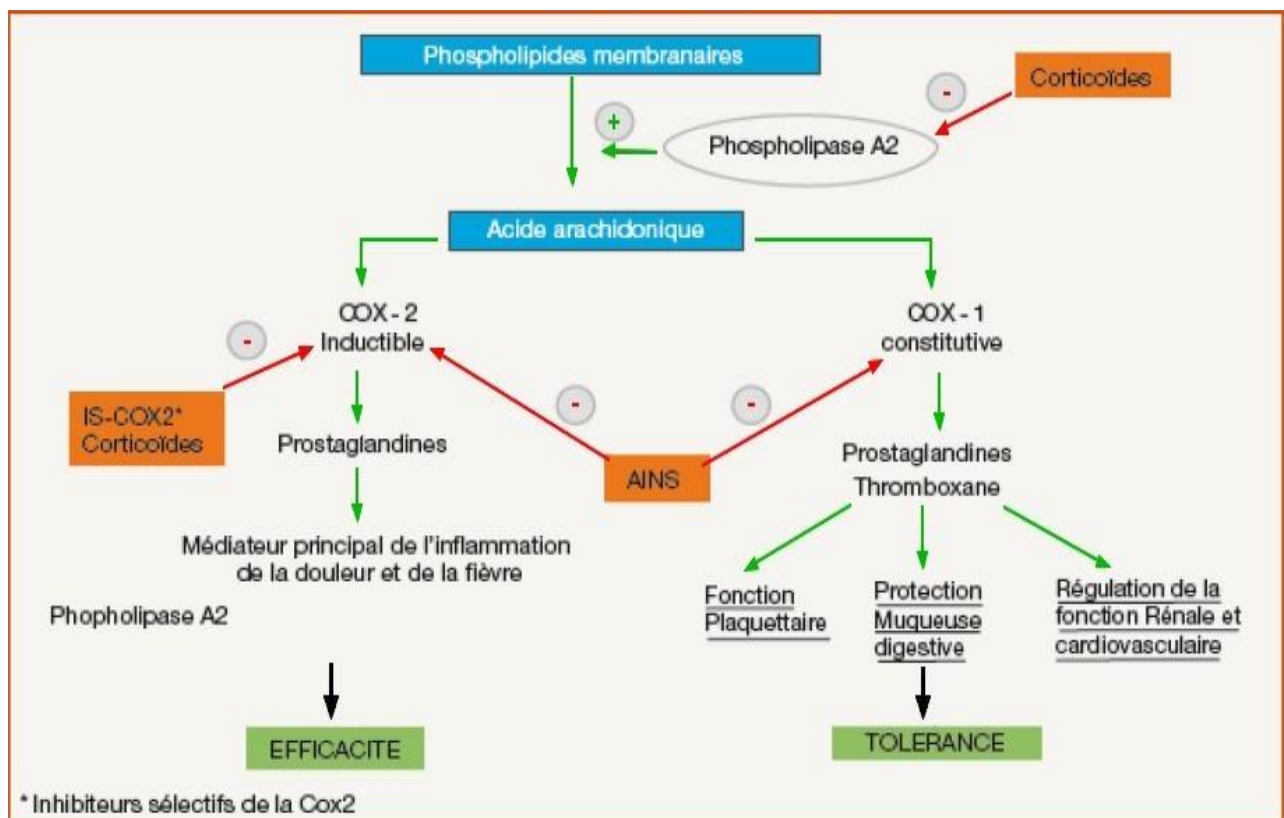


Figure 3: Mécanisme d'action de la douleur(14)

D. Pharmacocinétique

Absorption :

- Par voie orale, la concentration dans le sang maximale du paracétamol est atteinte en moyenne entre 30 à 60 minutes après ingestion pour les formes comprimé, gélule, poudre et 15 minutes pour la forme effervescente.

- Par voie rectale, son absorption est plus lente, la concentration maximale est atteinte seulement 2 à 3 heures après administration.

Distribution :

Diffusion rapide dans tous les tissus permettant une action rapide peu importe la zone de la douleur.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation :

Métabolisation essentiellement hépatique, notamment via deux voies majeures et une mineure :

- Voies majeures avec la glycuconjugaion (représentant 60% de la métabolisation totale) et la sulfoconjugaion (35%) qui, par ajout respectif de groupements glucoronides et sulfates va transformer le paracétamol en métabolites inactifs solubles. Ces voies sont rapidement saturables si l'on dépasse les doses thérapeutiques.
- Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450 (5%), via la formation d'un intermédiaire réactif : le N-acétyl benzoquinone imine (NAPQI) qui sera ensuite détoxifié par le glutathion réduit et enfin éliminé dans les urines après conjugaion à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. C'est ce métabolite (NAPQI) qui sera responsable des effets hépatiques du surdosage lors de la saturation des voies majeures (*voir partie surdosage*).

Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique

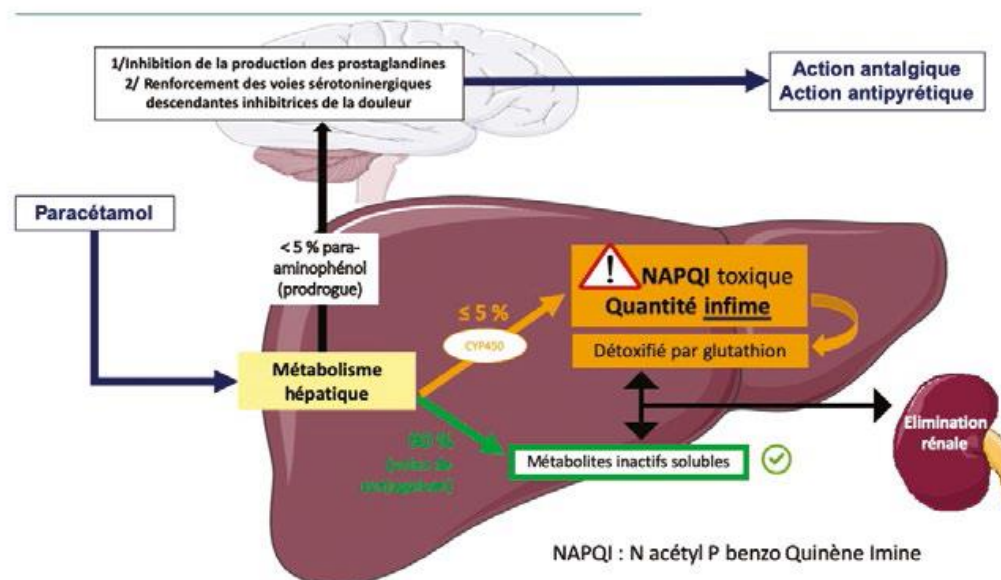


Figure 4: Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique(15)

Élimination :

- L'élimination est en grande majorité urinaire : 90 % de la dose administrée est filtrée et éliminée par voie rénale en 24 heures sous forme conjuguée, principalement glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).
- Moins de 5% est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination (temps pour lequel la moitié de la concentration en paracétamol a été éliminée) est de 2 heures pour les formes orales, et jusqu'à 4 à 5 heures pour la forme rectale.

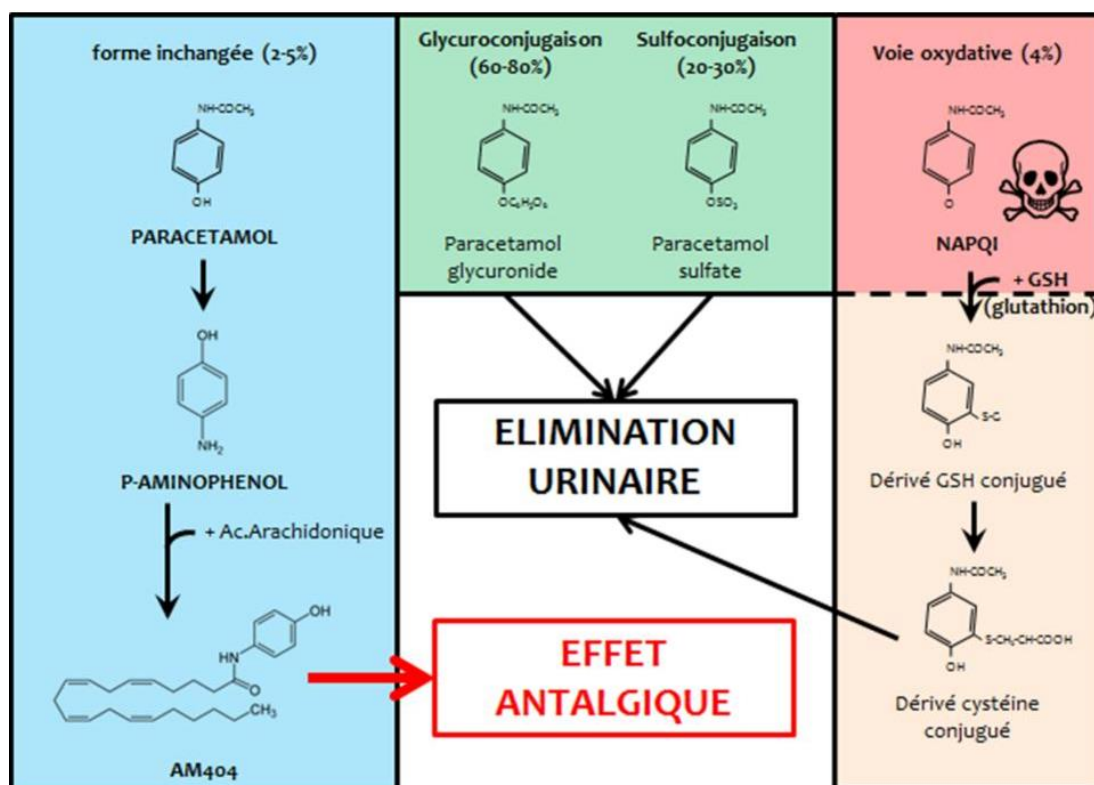


Figure 5: Schéma d'élimination du paracétamol(16)

E. Posologie

La posologie est variable selon la forme pharmaceutique utilisée mais on peut néanmoins généraliser en fonction du poids où la dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, **soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4h.** (17)

A partir de 50 kg on considère qu'on passe à la dose adulte et dans ce cas la dose journalière se généralise à 1 gramme de paracétamol toutes les 4h limitée à 3 grammes par jour pour une douleur normale et à 4 grammes en cas de douleurs plus intenses mais sur une courte durée ou avis médical.

Dans certains cas la dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, c'est le cas notamment des insuffisants rénaux sévère (clairance <10 ml/min) dont l'intervalle entre deux prises de paracétamol doit être doublée (8h entre deux prises) avec une posologie totale limitée à 3 grammes par jour (18) , cette posologie limitée sera également valable pour les cas de :

- Déshydratation
- Alcoolisme chronique
- Insuffisance hépatique légère à modérée soit un score compris entre 5 et 9 (l'insuffisance hépatocellulaire chronique se classant à l'aide du score de Child-Pugh comprenant des critères biologiques et physiologiques)

Paramètres	Evaluation		Points
1. Albumine (plasma)		> 35 g/l	1
		28-35 g/l	2
		< 28 g/l	3
2. INR	< 1,7	TP > 70%	1
	1,7-2,3	TP 40-70%	2
	> 2,3	TP < 40%	3
3. Bilirubine (plasma)	< 35 µmol/l	(< 2 mg/dl)	1
	35-50 µmol/l	(2-3 mg/dl)	2
	> 50 µmol/l	(> 3 mg/dl)	3
4. Encéphalopathie (4 stades)	Absente		1
	I-II		2
	III-IV (coma)		3
5. Ascite	Absente		1
	contrôlable		2
	non contrôlable		3
Insuffisance hépatique	Somme des points	Score de Child-Pugh	
Légère	5 ou 6	A	
Modérée	7-9	B	
Sévère	10-15	C	

Figure 6: Score de Child-Pugh(19)

- Réserves basses de glutathion empêchant la détoxification dans le foie, retrouvées notamment dans des cas de jeun, sujet âgé de plus 65 ans (surtout si polypathologique), hépatite virale chronique, sida, maladie de Gilbert, ...

F. Effets indésirables

A dose thérapeutique, ils sont relativement peu nombreux et sont décrits dans le Vidal® tel que :

« Effets indésirables affectant le système immunitaire :

- Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Effets indésirables affectant la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Effets indésirables affectant le système hématologique et lymphatique :

- Très exceptionnels : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Effets indésirables affectant le système hépatobiliaire :

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque.

Effets indésirables affectant le système cardiaques :

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquence indéterminée : bronchospasme.

Effets indésirables liés à la forme pharmaceutique :

- La forme suppositoire peut provoquer des irritations rectales et anales. »

Dans un autre registre des études récentes, notamment suite au recueil de données de pharmacovigilance, impliquerait le paracétamol dans des cas exceptionnels de syndrome de Stevens-Johnsons et de syndrome de Lyell (20).

G. Interactions médicamenteuses

Le paracétamol n'est contre-indiqué avec aucun autres médicaments, néanmoins quelques précautions d'emploi existent dans l'association avec :

- **Les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK)**, l'association pouvant provoquer une augmentation de l'effet fluidifiant en cas de prise de paracétamol aux doses maximales de 4 g par jour pendant au moins 4 jours.
Dans ce cas, on demande au patient un contrôle plus régulier de son INR et une adaptation en posologie de l'AVK est possible.
- **Les résines chélatrices** comme le Questran® (cholestyramine) : en effet ce type de résine peut diminuer l'absorption intestinale en paracétamol et par conséquent son efficacité si pris simultanément.
La prise de paracétamol est donc conseillée à au moins 2h de distance.
- **La flucloxacilline** qui est un antibiotique de famille des Pénicillines (21) dont certains cas d'acidose métabolique ont été relevés, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion.
- **Les médicaments inducteurs du P450 ou hépatotoxiques** tels que les anti-épileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou encore tout simplement l'alcool.
En effet, l'induction provoquée entraîne une production vers la voie de métabolisation mineure P450 et par conséquent une augmentation du métabolite hépatotoxique du paracétamol vu précédemment : le NAPQI.
Il y a hépatotoxicité si la quantité de NAPQI dépasse la capacité en glutathion et sa capacité à transformer ce métabolite toxique en métabolites inactifs.

H. Contre-indication

Les contre-indications pour la molécule se résument à deux points :

- L'hypersensibilité au paracétamol ou à l'un de ses excipients (réaction allergique).
- L'insuffisance hépatique sévère diminuant la vitesse de métabolisation du paracétamol, (soit un score de Child-Pugh supérieur ou égale à 10).

D'autres contre-indications existent mais elle concerne uniquement la forme pharmaceutique de manière générale comme l'utilisation de suppositoire si antécédent de rectorragie ou encore la prise de la forme gélule ou comprimé avant 6 ans par le risque de fausse route.

II. Paracétamol, molécule miracle

Le paracétamol est aujourd'hui la molécule la plus vendue en France et représente, seul ou en association, 8 des 10 médicaments les plus vendues en 2015.

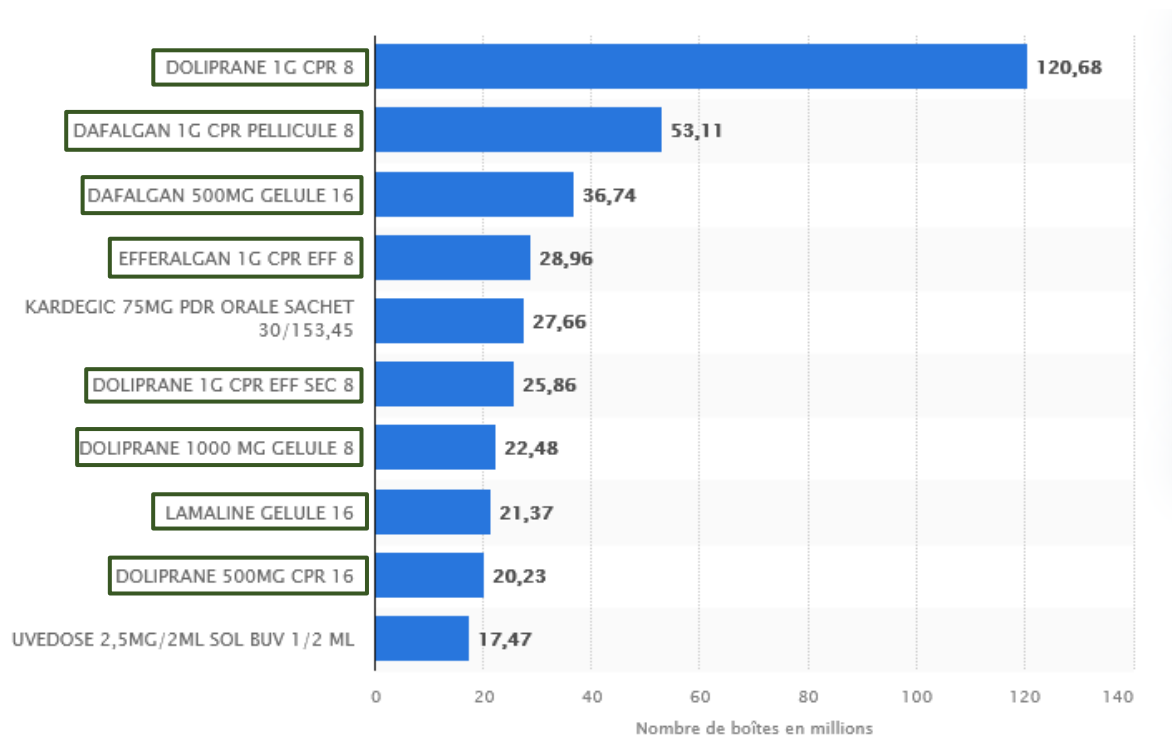


Figure 7: Classement des dix médicaments les plus vendus en France en 2015(1)

Comment expliquer cette omniprésence ? Elle pourrait en fait se résumer en 3 points :

A. Accessibilité

Le paracétamol est devenu un réflexe pour les Français qui y voit une solution à leur douleur sans avoir à prendre rendez-vous chez le médecin, la molécule seule étant disponible sans ordonnance et qui en plus n'est pas limitée par un quota par personne rendant possible le stock familial même en l'absence de symptômes.

De plus, son prix est abordable puisqu'il est fixé à 2,18 euros pour les formes orales et 2,35 euros pour la forme rectale, celles-ci étant en plus remboursable à 65% par la sécurité sociale si prescrit sur ordonnance et la prise en charge étant souvent complétée à 100% par la mutuelle. On peut également noter que la molécule est présente dans plus de 100 pays par des noms différents tel que « Tylenol » aux Etats Unis et au Brésil ou encore « Calpol » pour

l'Angleterre et l'Inde ; renforçant sa familiarité pour les voyageurs français ou expatriés à l'étranger. (22)

B. Praticité

Elle représente l'un des seuls médicaments à proposer un tel panel de formes pharmaceutiques s'adaptant au patient et à ses contraintes (forme effervescente déconseillée pour les hypertendus, forme comprimé interdite à l'enfant de moins de 6 ans pour les risques de fausse route...), et propose toute une gamme de dosage s'adaptant à n'importe quel poids du nourrisson à l'adulte.

Pour citer le plus varié dans la vente de la molécule sans association : la spécialité Doliprane® qui propose (23) :

- Pour la voie rectale :

DOLIPRANE 100 mg suppos sécable	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 1000 mg suppos adultes	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 150 mg suppos	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 200 mg suppos	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 300 mg suppos	Remb 65%	COMMERCIALISÉ

Figure 8: Liste de dosages disponibles par voie rectale pour la spécialité Doliprane®

- Pour la voie orale :

DOLIPRANE 100 mg pdre p sol buv en sachet-dose	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 1000 mg cp	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 1000 mg cp efferv séc	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 1000 mg gél	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 150 mg pdre p sol buv en sachet-dose	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 2,4 % susp buv sans sucre	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 200 mg pdre p sol buv en sachet-dose	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 300 mg pdre p sol buv en sachet-dose	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 500 mg cp	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 500 mg cp efferv	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 500 mg gél	Remb 65%	COMMERCIALISÉ
DOLIPRANE 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose	Remb 65%	COMMERCIALISÉ

Figure 9: Liste des dosages disponibles par voie orale pour la spécialité Doliprane®

Leurs posologies par voie orale sous forme unitaire varient selon le poids tel que :

- Enfant de 3 à 5 kg : 1/2 suppositoire à 100 mg, 1 à 4 fois par jour.
- Enfant de 6 à 8 kg : 100 mg, 1 à 4 fois par jour.
- Enfant de 8 à 12 kg : 150 mg, 1 à 4 fois par jour.
- Enfant de 12 à 16 kg : 200 mg, 1 à 4 fois par jour.
- Enfant de 16 à 24 kg : 300 mg, 1 à 4 fois par jour.
- Enfant de 25 à 30 kg : 300 mg, 1 à 6 fois par jour.
- Enfant de 30 à 40 kg : 500 mg, 1 à 4 fois par jour.

- Enfant de 40 à 50 kg : 500 mg, 1 à 6 fois par jour
- Adulte de plus de 50 kg : 1g, 3 à 4 fois par jour

La forme sirop faisant exception, celle-ci étant vendue avec une pipette dose-poids graduée non échangeable avec un autre sirop pour enfant, avec une prise jusqu'à 4 fois par jour espacée de 6h, s'adaptant à n'importe quel poids mais généralement utilisée pour les enfants de moins de 6 ans.

- La molécule existe également en injectable sous forme de poche de perfusion 10 mg/ml (24)

C. Tolérance

Le paracétamol dispose d'un très bon profil de sécurité et de tolérance avec un recul de plus de 60 ans depuis sa première commercialisation et une liste exceptionnellement courte de contre-indication, et est du coup utilisable pour les patients polymédiqués avec un risque d'interaction médicamenteuse faible relevant uniquement des précautions d'emploi.

Elle touche également un public extrêmement large avec la possibilité de l'administrer de la femme enceinte à la personne âgée et présente peu d'effets indésirables s'il est bien utilisé avec aucun effet indésirable fréquent (> 5 %) ou occasionnel (entre 0,1 et 5 %). (25)

Quelques éléments supplémentaires :

Son essor au cours de ces dernières années s'explique également avec le recul de la dispensation des anti-inflammatoires non stéroïdiens également indiqués en première intention en cas de douleurs et de fièvre, impliqués dans des ulcères gastroduodénaux ou des flambées virales (26). Avec les résultats de 2015, le paracétamol représente 69% des ventes d'antalgiques non opiacés en France (voir figure 10).

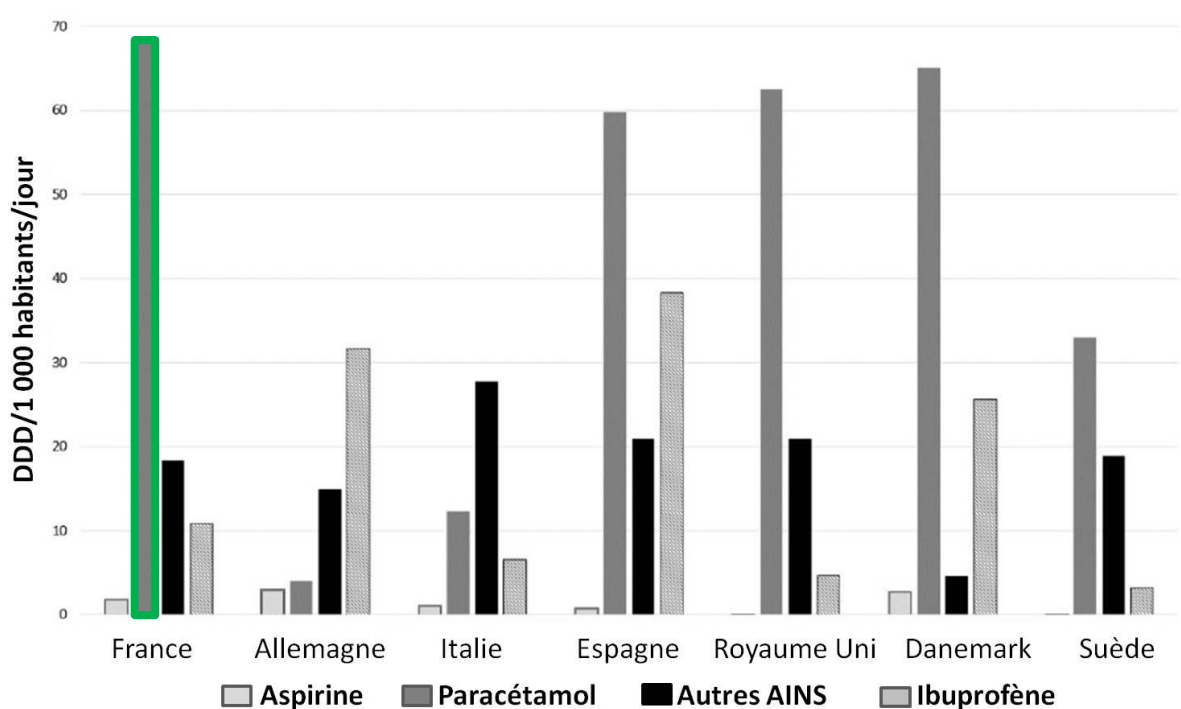


Figure 10: Proportion de vente d'antalgique non opioïdes par pays(2)

De plus, dû à l'engouement pour la molécule durant la crise du COVID, l'état a annoncé la relocalisation en France d'usines pharmaceutiques de paracétamol courant 2023, celle-ci n'étant plus produite sur le territoire depuis 2008 (27), argument supplémentaire pour une population consommant de plus en plus de façon chauvine.

III. Paracétamol, l'autre côté du miroir

Pourtant de plus en plus d'études désignent le paracétamol comme responsable de centaines de cas graves chaque année que ce soit dans des tentatives de suicides volontaires ou dans des erreurs médicamenteuses involontaires, comment l'expliquer ?

A. Le Surdosage

Le surdosage peut avoir plusieurs causes mais elle se décrit notamment par une saturation des voies de métabolisations majeures (glycuroconjugaison et sulfoconjugaison) qui a pour conséquence une tendance vers la voie mineure cytochrome P-450, et de la production du métabolite toxique NAPQI.

La métabolisation dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion, le dérivé toxique s'accumule au niveau du foie, donnant lieu à des lésions graves et irréversibles pouvant aller jusqu'à la transplantation voire au décès. (Voir figure 11)

Métabolisme du paracétamol en cas de surdosage

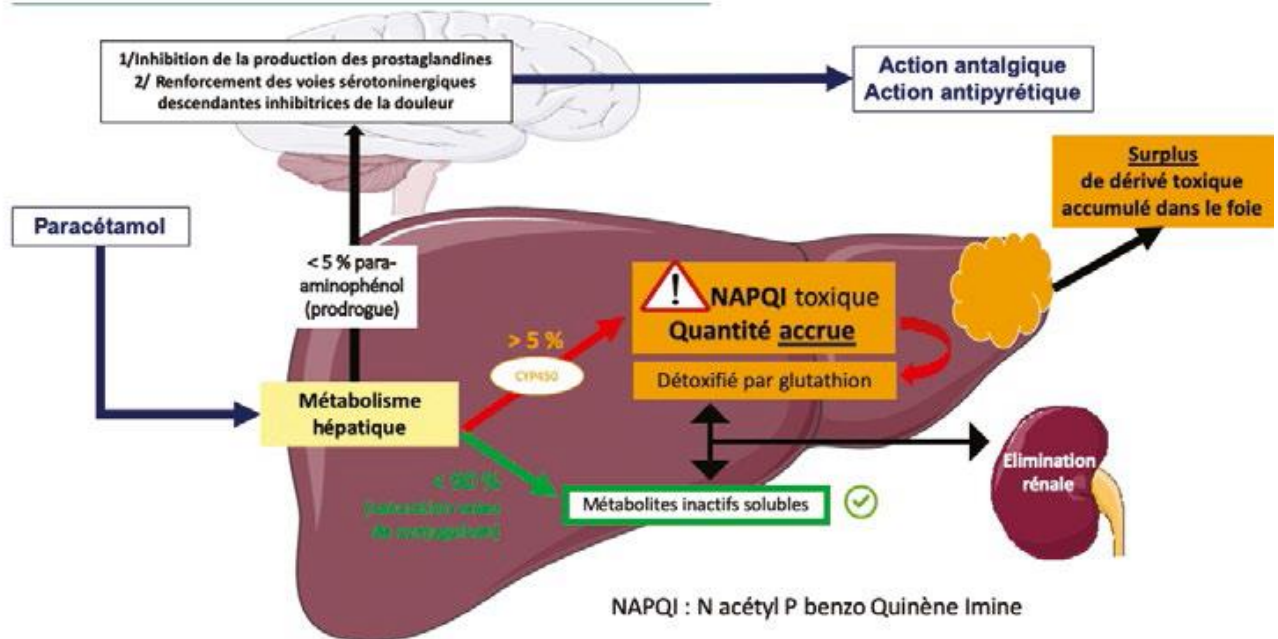


Figure 11: Mécanisme d'action du surdosage en paracétamol(15)

On considère comme surdosage le dépassement des doses maximales recommandées soit :

- Chez l'enfant **de moins de 38 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j.
- Chez l'enfant **de 38 kg à moins de 50 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour.
- Chez l'adulte et l'enfant **à partir de 50 kg** sauf cas particuliers, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour.

Les symptômes cliniques du surdosage en paracétamol en fonction du temps sont décrits tel que :

Délai depuis l'ingestion :

- 0.5-24 h.: le plus souvent absence de symptômes, parfois malaise, anorexie, nausée, vomissements, pâleur, sudation.
- 24-72 h.: le plus souvent absence de symptômes, parfois douleurs dans le quadrant supérieur droit.
- ≥72 h.: ictère, encéphalopathie hépatique.

Antidote et prise en charge :

La N-acétylcystéine (NAC) est le seul antidote au paracétamol et agit en restaurant les réserves de glutathion qui permettent d'éliminer l'excès de NAPQI toxique.

La possibilité de soin via cette molécule dépendra de l'atteinte hépatique et de différents facteurs tels que la quantité ingérée, l'historique hépatique du patient, la réserve de glutathion /sa capacité de renouvellement, la sévérité de la réaction inflammatoire au niveau des lésions hépatiques, etc. Cela explique la grande variabilité inter-individuelle des réactions toxiques à une même dose de paracétamol même si celle-ci se situe dans l'intervalle thérapeutique.

Protocole : Le réflexe étant bien sûr d'appeler les pompiers mais en cas de surdosage en paracétamol, c'est le centre antipoison qui saura le mieux décrire les étapes à suivre selon un arbre décisionnel (28), prenant en compte le temps après ingestion et les facteurs de risques propre au patient concerné.

A noter qu'en cas de prise **inférieure à 150 mg /kg** (< 75 mg/kg si facteurs de risque), **aucun traitement** n'est requis.

Si prise en charge < 8 heures après l'ingestion :

- Administration de **charbon de bois** si la prise remonte à **moins d'une heure** et jusqu'à deux heures après en cas de formule à libération prolongée du paracétamol
- Tests de laboratoire recommandés (au plus tôt 4 heures après la prise) et jusqu'à 8h après sachant que le protocole établi prescrit d'attendre au maximum le dosage en paracétamol avant d'initier le traitement par la N-acétylcystéine (NAC) et éviter ses éventuels effets indésirables inutilement (ce n'est dans tous les cas que 8 heures après la prise de paracétamol qu'il y a un risque de toxicité hépatique).

Si prise en charge entre 8 et 36 heures après l'ingestion :

- Traitement en N-acétylcystéine (NAC) dès l'admission, les dosages sont faits en parallèle. En l'absence de symptômes cliniques et en fonction des taux sériques, le traitement par NAC pourra être arrêté.

Si prise en charge > 36 heures après l'ingestion :

- Période dans laquelle le surdosage devient la plupart du temps symptomatique, dans ce cas le traitement par NAC doit commencer immédiatement. Si le paracétamol est indétectable, que les transaminases, la créatinine et l'INR sont normaux, le traitement en NAC n'est pas nécessaire.

Si le moment de l'ingestion est inconnu :

- On initie directement le traitement, si le paracétamol reste indétectable après dosage en laboratoire ainsi que les transaminases, la créatinine et l'INR restent normaux et sans présence de symptômes cliniques, le traitement par NAC pourra être arrêté.

B. Les causes

1. Accessibilité

Par sa facilité d'achat, le paracétamol est devenu l'une des molécules les plus utilisées pour les tentatives de suicides, en effet une étude réalisée en 2012 (29) estime que le paracétamol est impliqué dans 39,5% des tentatives de suicides sur le panel d'enfant et d'adolescent, expliqué peut-être par le fait que contrairement aux hypnotiques pourtant bien moins douloureux, ces jeunes se tournent vers le paracétamol qu'ils peuvent acheter dans leur pharmacie de quartier à moindre prix.

Dans un autre registre cette fois par surdosage involontaire, le bas prix du paracétamol incite à privilégier l'auto-médication à la visite parfois onéreuse à un médecin :

C'est le cas d'une intoxication en 2019 d'un homme de 22 ans devant subir une transplantation du foie en urgence suite à la prise de « 6 ou 7 grammes » de paracétamol pour des douleurs dentaires qu'il a préféré à la visite d'un dentiste, non remboursée par sa mutuelle. L'homme n'avait pourtant aucune contre-indication et aucun antécédent hépatique mais sans ce don d'organe, il n'aurait pas survécu. (30)

A cause de cette accessibilité et ses conséquences, l'ANSM a publié le 17/12/2019 un arrêté afin que le paracétamol ne soit plus en libre accès mais derrière le comptoir avec l'obligation pour les patients de passer par le pharmacien et ses conseils avant la prise :

« Afin de favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, l'ANSM a décidé qu'à compter du 15 janvier 2020, ces médicaments (*paracétamol, ibuprofène et aspirine*) ne pourront plus être présentés en libre accès dans les pharmacies, renforçant ainsi le rôle de conseil du pharmacien auprès des patients qui souhaitent en disposer sans ordonnance ». (31)

2. *Sur-consommation et mésinformation*

La molécule est aujourd'hui présente dans plus de 100 médicaments en vente libre et plusieurs dizaines sur ordonnance (32), favorisant le risque cumulatif de surdosage en cas d'oubli d'information de la part du pharmacien ou du prescripteur.

Ce manque d'information a été mis en avant notamment chez le personnel de secours en 2017 avec l'affaire Naomi Musenga : jeune femme de 22 ans décédée à la suite d'une « destruction évolutive des cellules de son foie qui a entraînée une défaillance de l'ensemble de ses organes conduisant rapidement à son décès »(33) suite à la prise de paracétamol en automédication mais également à cause d'un manque de formation de l'équipe du SAMU au paracétamol qui n'a pas su identifier la cause de son mal et déclencher la prise en charge nécessaire.

Publié le 09/07/2019 et afin de limiter ces risques de surdosage « l'ANSM a demandé aux laboratoires concernés de faire figurer des messages d'alertes sur les boites des médicaments contenant du paracétamol. Cette mesure fait suite à la consultation publique lancée par l'ANSM en août 2018 pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de surdosage. Elle concerne plus de 200 spécialités à base de paracétamol commercialisées en France. ». (34)

Ainsi pour les médicaments contenant la molécule seule, la mention suivante a été ajoutée sur la face avant de chaque boite :



Figure 12: Mention ajoutée pour la molécule seule (34)

D'autres informations ont également été ajoutés sur le verso des boites, toujours dans l'objectif de limiter ce risque de surdosage avec les informations telle que la dose maximale, l'intervalle entre deux prises, l'exclusion de la prise d'un autre médicament à base de paracétamol....

Pour les médicaments en association avec une autre molécule, cette mention a été ajoutée :



Figure 13: Mention ajoutée pour la molécule en association (34)

3. Tolérance sur-estimé et sur-vente associée

Une enquête menée par Ispos pour Sanofi en 2018 a révélé qu'aujourd'hui 75 % des patients n'évoquent pas leurs douleurs en consultation (35) et se tournent donc vers l'automédication avec les risques qui y sont associés, dénotant l'appropriation des antidouleurs par les patients et en retirant de leurs esprits le potentiel toxique de la molécule.

On peut d'ailleurs noter l'attachement déraisonné à celle-ci avec un évènement récent : en mars dernier (2020) lors de l'annonce du premier confinement, l'augmentation des ventes de paracétamol oblige l'ANSM a publier un arrêté concernant la limitation d'une boîte de Doliprane® par personne en l'absence d'ordonnance (36) afin d'éviter des ruptures au même titre que les objets indispensables du quotidien, comme les pâtes ou le papier toilette.

PARTIE II : DESCRIPTION DE L'ETUDE

I. Présentation et objectif de l'étude

Suite à ces éléments le plus intéressant était de demander directement aux patients les informations qu'ils connaissaient pour comprendre à quel niveau se situait la lacune qui entraîne ces incidents.

Nous avons donc deux questionnaires séparés selon les cibles choisies, d'un côté tout type d'adulte de plus de 18 ans prenant du paracétamol pour eux-mêmes (voir figure 14) et de l'autre des jeunes parents utilisant du paracétamol pour leur enfant (voir figure 15), ces questionnaires étant respectivement composés d'une dizaine de questions portant sur le paracétamol et son bon usage.

L'objectif est donc d'évaluer les connaissances des patients sur le paracétamol.

II. Patients et méthodes

Afin d'éviter tout effet blouse blanche, nous avons laissé à disposition les questionnaires aux patients en l'attente de leur résultat de tests antigéniques réalisés à la Pharmacie des Bastides (Pourrières) sur la période d'avril à juillet 2021. L'objectif étant que les patients répondent avec leurs connaissances propres en étant assez surveillé pour ne pas s'aider de leur téléphone, mais sans avoir la pression de son professionnel de santé qui ferait tendre le patient à par exemple réduire les doses par peur d'être jugé et limité ensuite: fait montré dans les premiers questionnaires tests réalisés au début de l'étude au comptoir avec des incohérences de fréquences de prises entre le nombre de boîtes déclarées et le nombre de boîtes délivrées par mois. On pourrait l'expliquer notamment par le fait que la pharmacie est seule dans un village de 5000 habitants, les patients savent donc revenir régulièrement avec des pharmaciens qui les connaissent bien rendant impossible l'anonymisation au comptoir.

Les questionnaires sont anonymes et le panel uniquement limité par la condition de l'âge (plus de 18 ans) pour répondre.

7 questions sur votre utilisation du paracétamol

Sexe M F

Âge :

Domaine d'exercice :

- 1) **Prenez-vous** du paracétamol ? Tous les jours Toutes les semaines Tous les mois
 Exceptionnellement Jamais

Si oui, plutôt : Sur prescription Stock familial

- 2) Quel est pour vous **la principale indication** du paracétamol ?

L'utilisez-vous pour **d'autres symptômes** ? Oui Non

Si oui, pour le ou lesquels :

- 3) Il y a-t-il a une **dose maximale pour un adulte** à ne pas dépasser selon vous ? Oui Non

Si oui, laquelle : En une fois (par prise) ? :gramme(s) par jour ? :gramme(s)

- 4) Connaissez-vous l'âge approximatif et **le poids minimal requis** pour passer à la dose adulte ? Oui Non

Si oui lesquels ? : ans / kg

- bis) Saviez-vous qu'à partir de 65 ans nous rentrons dans une tranche d'âge où il est conseillé de diminuer la dose quotidienne de paracétamol? Oui Non

Si oui, à combien par jour ? : grammes

- 5) Pensez-vous que le paracétamol peut être **nocif pour la santé** ? Oui Non

Si oui, de quel manière/organe impacté ? :

- 6) Est-il nécessaire d'**attendre** entre deux prises ? Oui Non

Si oui, au minimum combien de temps ? :

- 7) Parmi ces médicaments (voir visuel au verso), **le ou lesquelles contien(nen)t** du paracétamol selon vous ?

	Oui	Non	Ne sait pas
Efferalgan®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Izalgi®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dafalgan Codéine®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ixprim®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fervex®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamaline®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Actifed®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Humex Rhume®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doliprane®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Visuels des boîtes (noms des molécules cachés)



Figure 14: Questionnaire utilisation du paracétamol chez l'adulte

7 questions sur l'utilisation du paracétamol pour vos enfants (de moins de 15 ans)



Sexe M F Âge parent :

Âge(s) et Poids approximatifs du/des enfant(s) :



1) **Utilisez-vous** du paracétamol pour vos enfants ?

Tous les jours Toutes les semaines Tous les mois Exceptionnellement Jamais

Si oui, plutôt : Sur prescription Stock familial

Sous formes ? : Sirop Suppositoires Sachets Comprimés Gélules Granulés buvables

2) Quel est pour vous **la principale indication** du paracétamol ?

Diriez-vous que la molécule aide à soulager également **d'autres symptômes de vos enfants** ? Oui Non

Si oui, pour le ou lesquels :

3) Cas pratique : Combien peut-on donner de sachet de paracétamol adapté à son poids (soit 300 mg) à un enfant de 25kg ?

En une fois ? :

par jour ? :

4) Est-t-il possible d'échanger les pipettes de doliprane avec un autre sirop pour enfant ? Oui Non

Si oui avec le/lesquels ? : Advil Efferalgan Autre :

5) Pensez-vous que le paracétamol peut être **nocif pour la santé des enfants** ? Oui Non

Si oui, de quel manière/organe impacté ? :

6) Est-il nécessaire d'**attendre** entre deux prises ? Oui Non

Si oui, au minimum combien de temps ? :

7) Connaissez-vous l'âge approximatif **et le poids minimal requis** pour passer à la dose adulte soit 1 g? Oui Non

Si oui lesquels ? : ans / kg

Figure 15: Questionnaire utilisation chez l'enfant

Avec un objectif initial de cohorte à 60 patients par groupe, la réalité du terrain en période de COVID à rapidement restreint le temps disponible à la fois des patients (la pharmacie étant devenue comme tout lieu public anxiogène et de possible contamination, les patients restent le moins possible) pour répondre aux questions et à la fois pour nous soignants avec l'augmentation croissante des tests antigéniques et du reste des activités officinales à assurer.

La cohorte comprendra donc 52 patients pour le questionnaire adulte et 27 pour celui dédié aux enfants.

III. Résultats des Questionnaires

A. Questionnaire Adulte

52 questionnaires ont été récoltés avec les résultats suivants (voir figure 16 à 26)

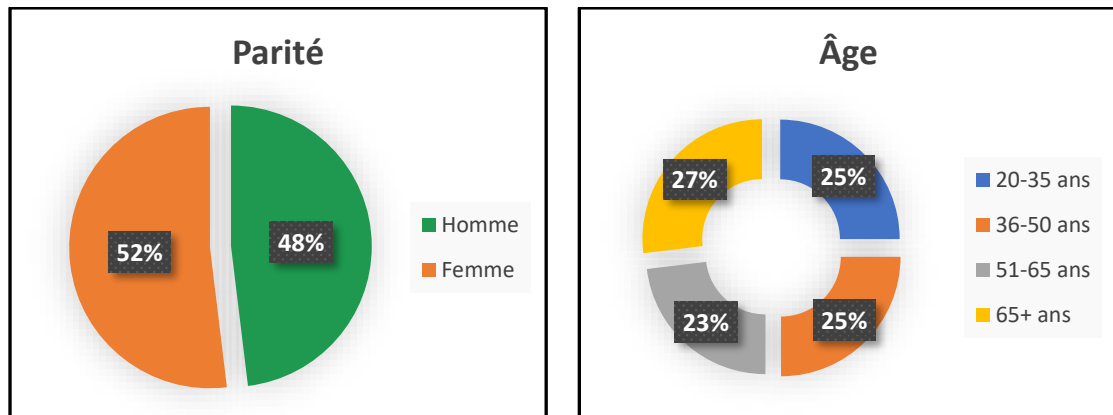


Figure 16: Parité et âge (questionnaire adulte)

- 52% des patients interrogés sont des femmes
- Moyenne d'âge de 51 ans avec une répartition des effectifs quasi-équivalente dans les tranches d'âges 20-35 ans, 36-50 ans 51-65 ans, 66 ans et plus

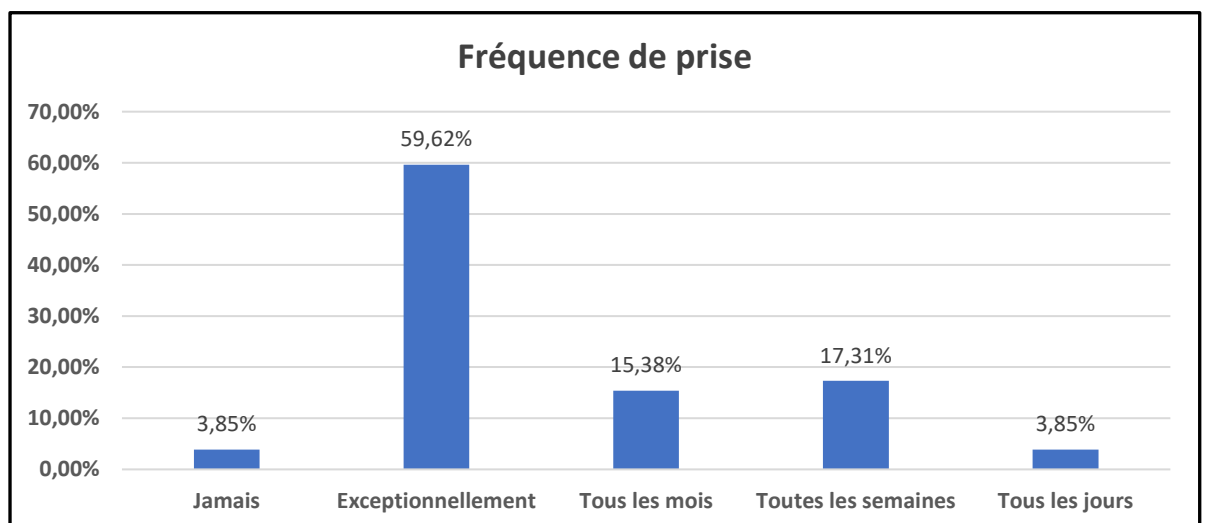


Figure 17: Fréquence de prise (questionnaire adulte)

- 60% disent prendre du paracétamol exceptionnellement suivi de 17% de manière hebdomadaire

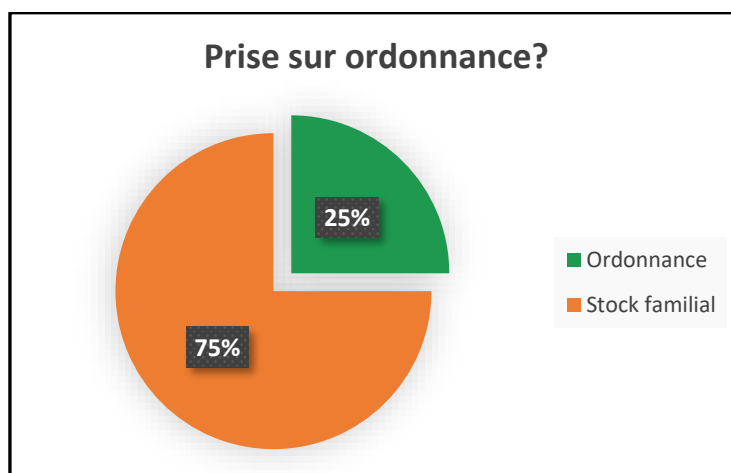


Figure 18: Prise sur ordonnance (questionnaire adulte)

- 75% consomment du paracétamol via leur stock familial (sans ordonnance)

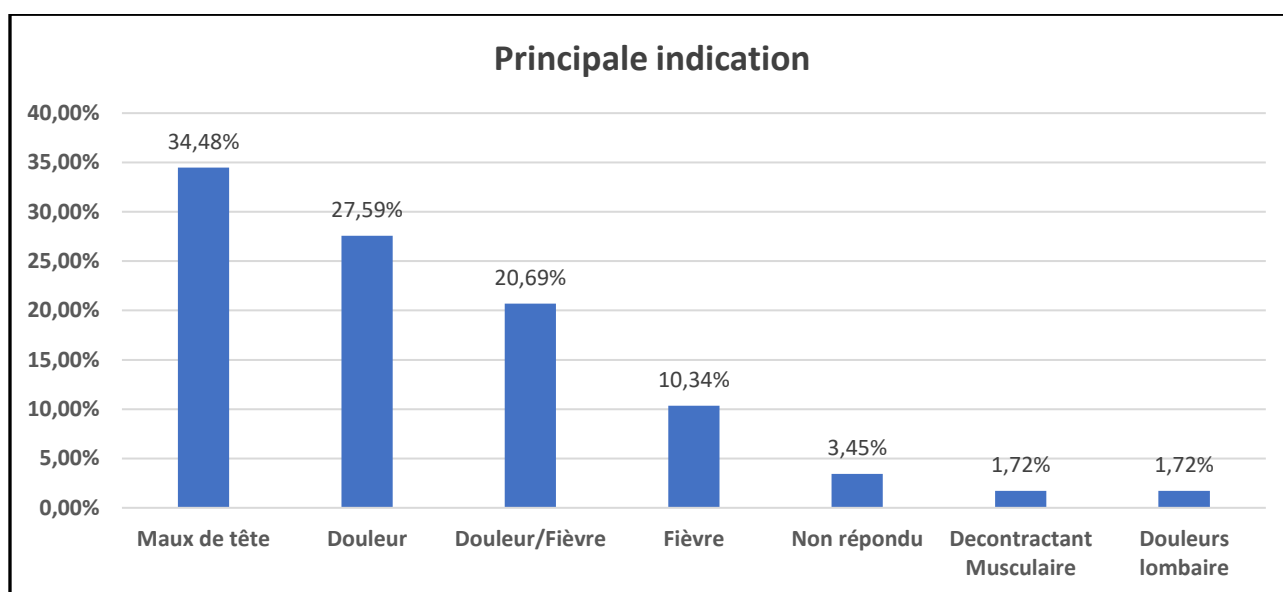


Figure 19: Principale indication (questionnaire adulte)

- Une majorité (34%) des interrogés donnent pour principale indication au paracétamol les maux de tête tandis que seulement 21% connaissent l'indication global qui comprend la douleur et la fièvre

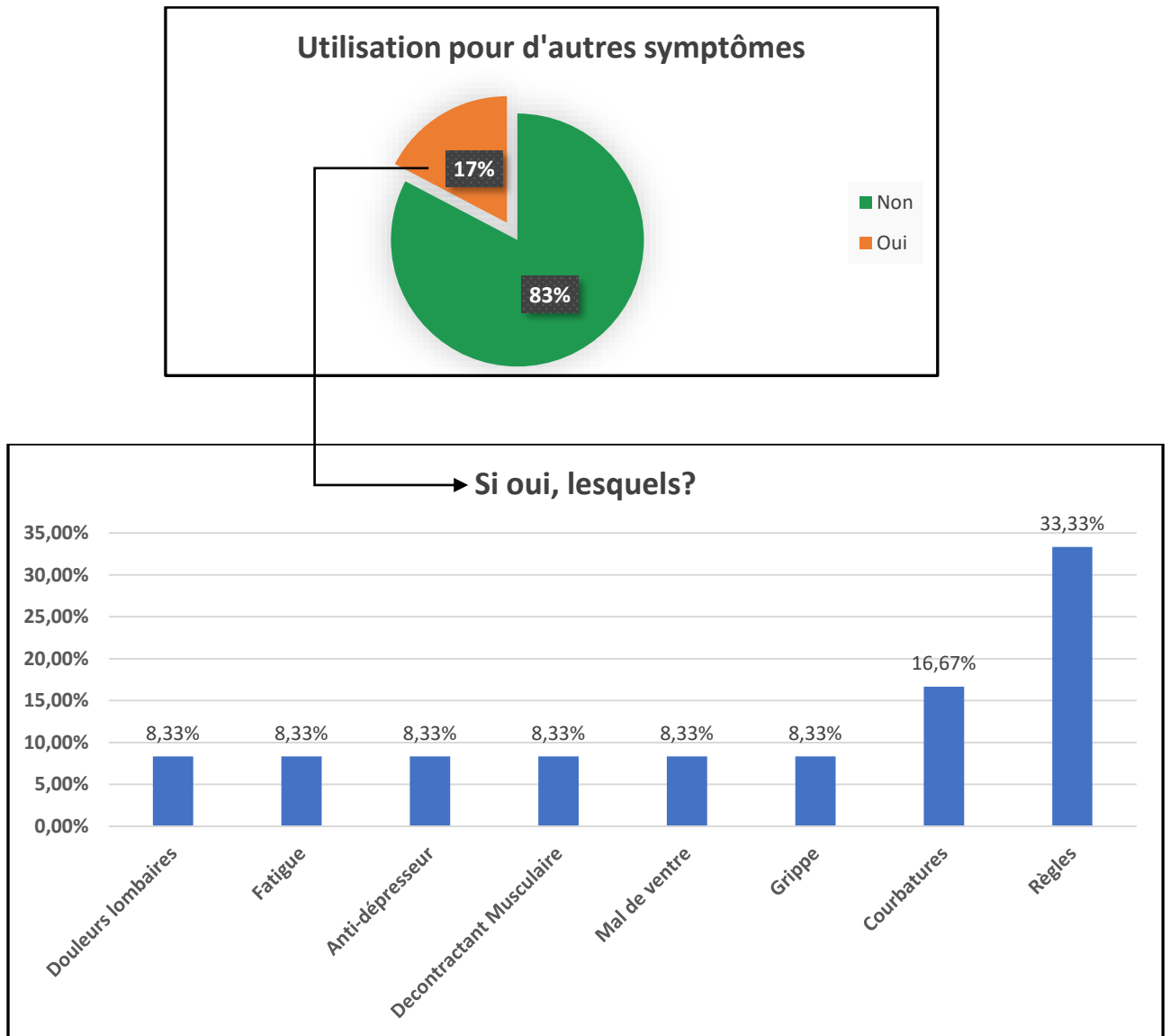


Figure 20: Utilisation pour d'autres symptômes (questionnaire adulte)

- 17% des patients disent en consommer pour d'autres indications notamment 33% d'entre eux pour les règles douloureuses ou encore pour les courbatures (17%)

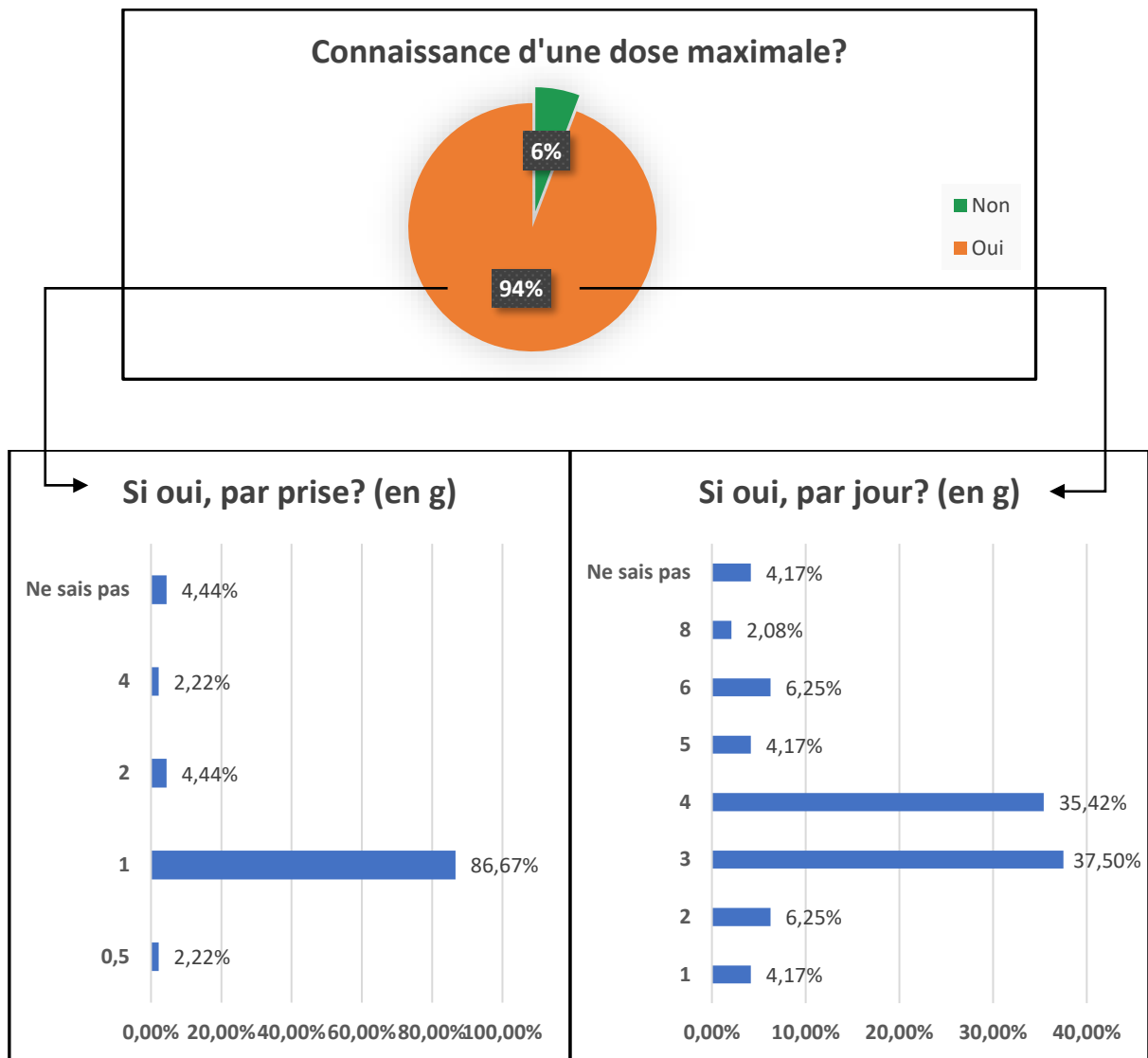


Figure 21: Dose maximale (questionnaire adulte)

- 87% des patients ont compris que la posologie usuelle par prise était de 1 gramme tandis que la dose journalière est plus mitigée avec 37% pour 3g, 35% pour 4g et 6% respectivement pour 2 et 6g par jour

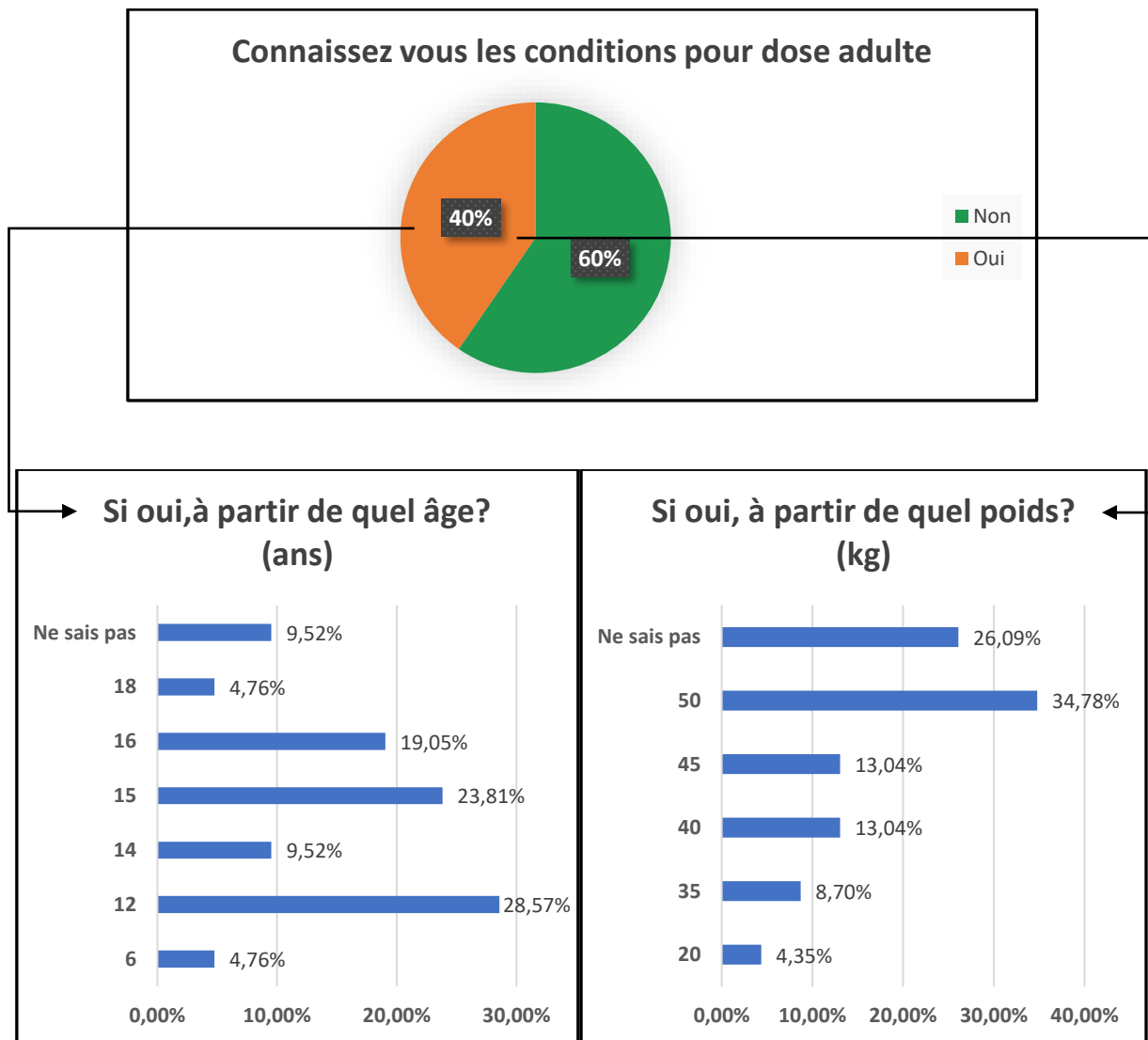


Figure 22: Conditions pour dosage adulte (questionnaire adulte)

- 60% ne connaissent pas l'âge et le poids nécessaire d'un enfant pour le passage sans risque à la dose adulte
 Parmi les 40% restant seulement 24% ont répondu 15 ans avec une majorité pour 12 ans (29%) et 35% ont décrit le bon poids soit 50 kg.

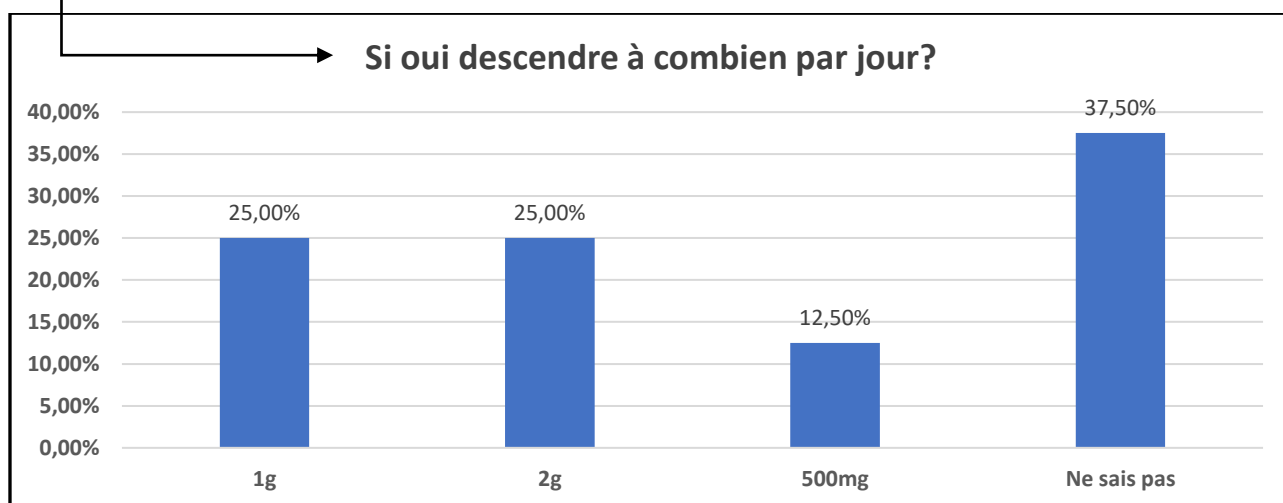
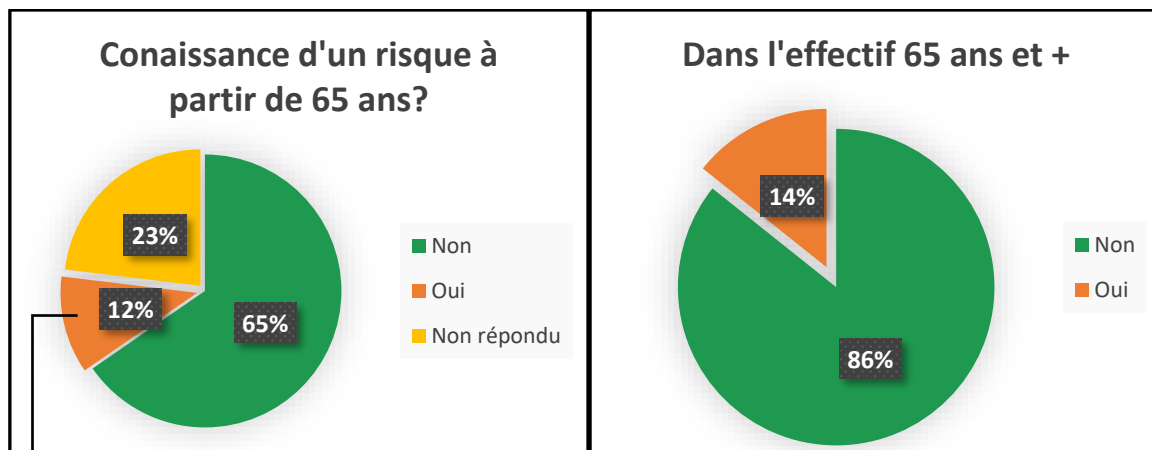


Figure 23: Connaissance d'un risque à partir de 65 ans (questionnaire adulte)

- 88% des personnes interrogés ne savent pas ou n'ont pas répondu au fait qu'il est conseillé de baisser la dose maximale pour les personnes de plus de 65 ans d'autant plus parmi cette tranche d'âge (66 et +) dont 86% n'en avait jamais entendu parler.

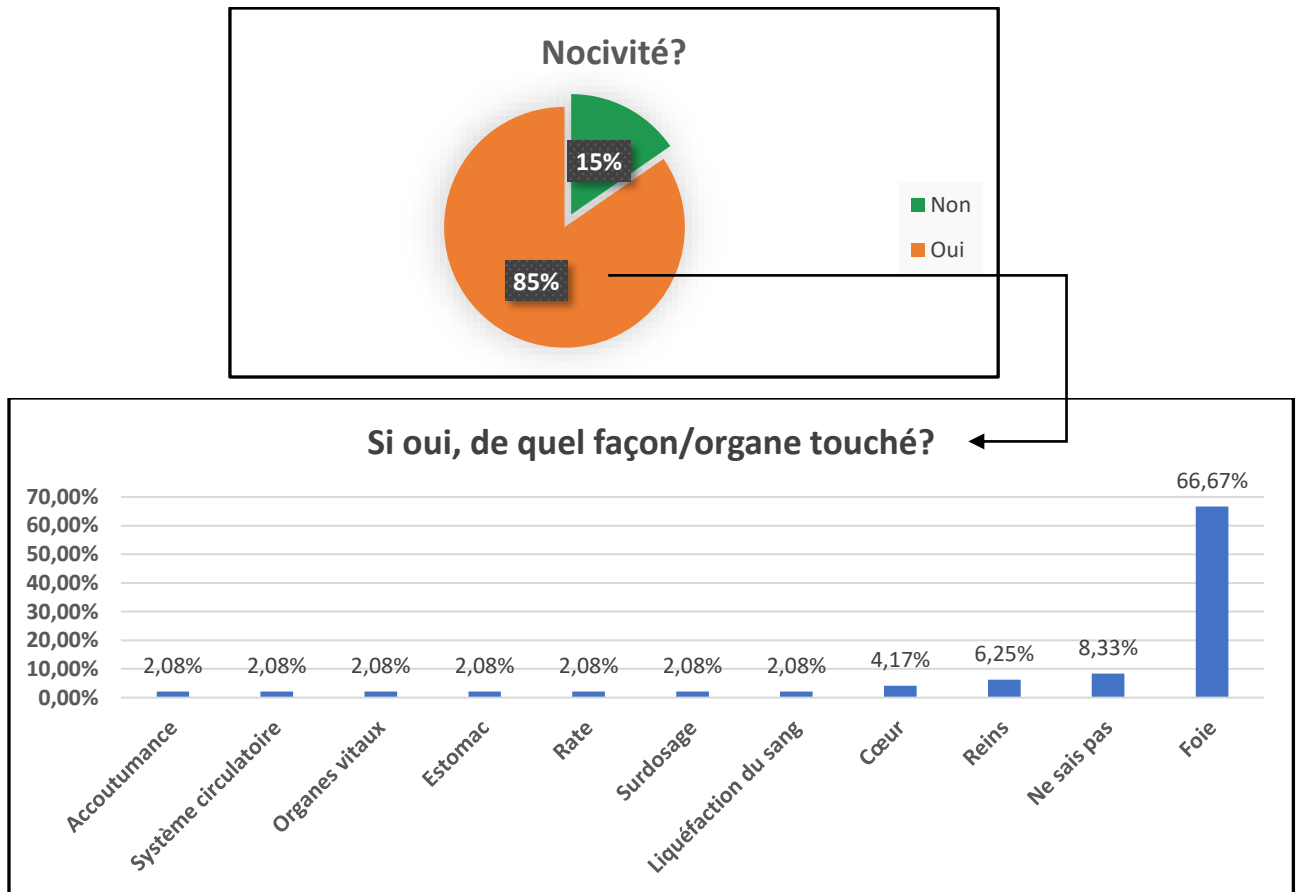


Figure 24: Nocivité (questionnaire adulte)

- 85% savent que le paracétamol peut être nocif dont 66% d'entre eux précisent l'organe impacté (foie)

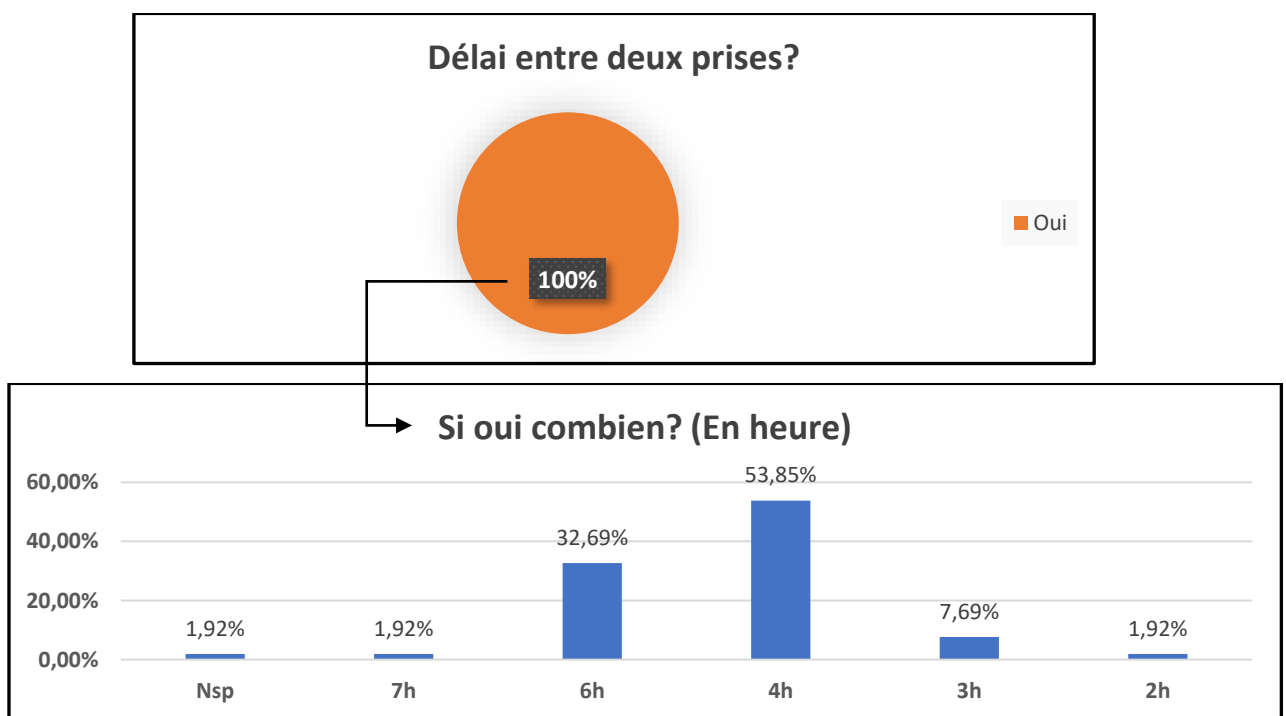


Figure 25: Intervalle entre deux prises (questionnaire adulte)

- 100% connaissent la présence d'un délai entre deux prises du médicament et 54% l'estiment à 4h, en seconde position 6h avec 33%

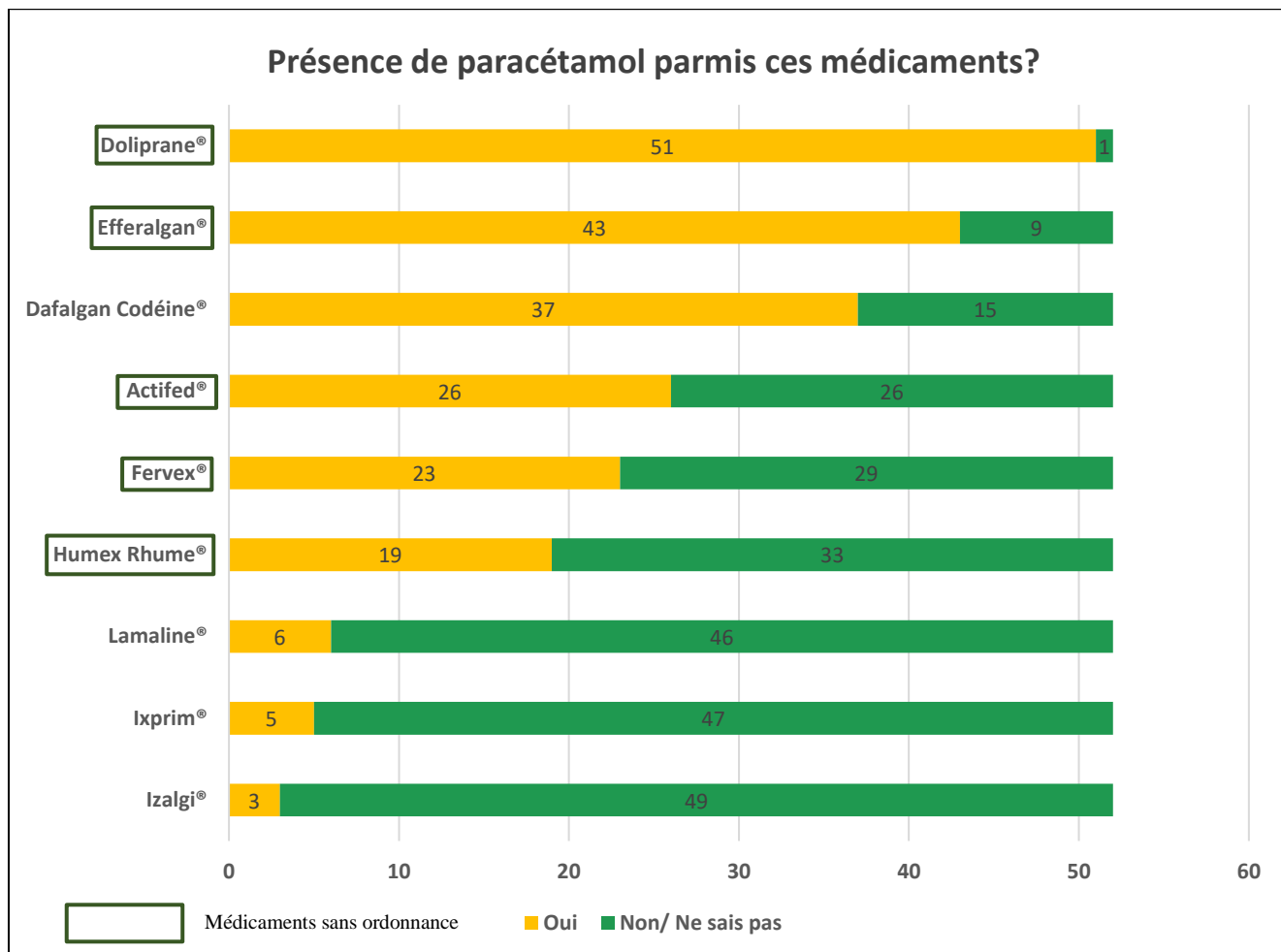


Figure 26: Présence de paracétamol parmi un panel de molécule (questionnaire adulte)

- 98% des patients ont reconnus dans le Doliprane® la présence de paracétamol, 83% dans l'Efferalgan®. Des chiffres bien plus faibles pour les médicaments sur ordonnance comme la Lamaline®, l'Ixprim® ou l'Izalgi® respectivement 12%, 10% et 6% des personnes ont connaissances de la présence de la molécule dans ceux-ci. Du côté des médicaments sans ordonnance, nous avons des résultats convenables bien que minoritaires sur l'effectif total, avec l'Humex Rhume® et le Fervex® qui sont deux molécules parmi les plus données pour des symptômes de rhume avec comme chiffres 37 et 44%.

B. Questionnaire Enfant

27 questionnaires ont été récoltés avec les résultats suivants (voir figure 27 à 37) :

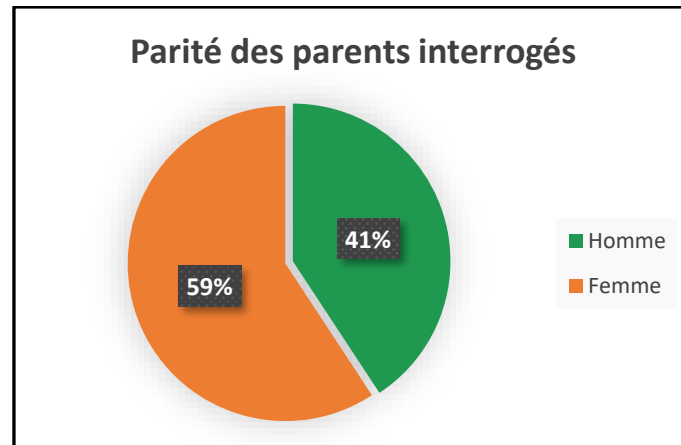


Figure 27: Parité des parents interrogés (questionnaire enfant)

- 59% des personnes interrogés sont des femmes

Âge moyen des parents interrogés : 40 ans avec un écart-type de 4 ans

Âge moyen de leurs enfants : 11 ans avec un écart type d'environ 3 ans

Poids moyens enfants : 37 kg avec un écart type de 14 kg

Figure 28: Âge des parents et Âge/Poids des enfants (questionnaire enfant)

- Moyenne de 39 ans pour les parents interrogés, de 11 ans pour leurs enfants et un poids moyen de 37 kg

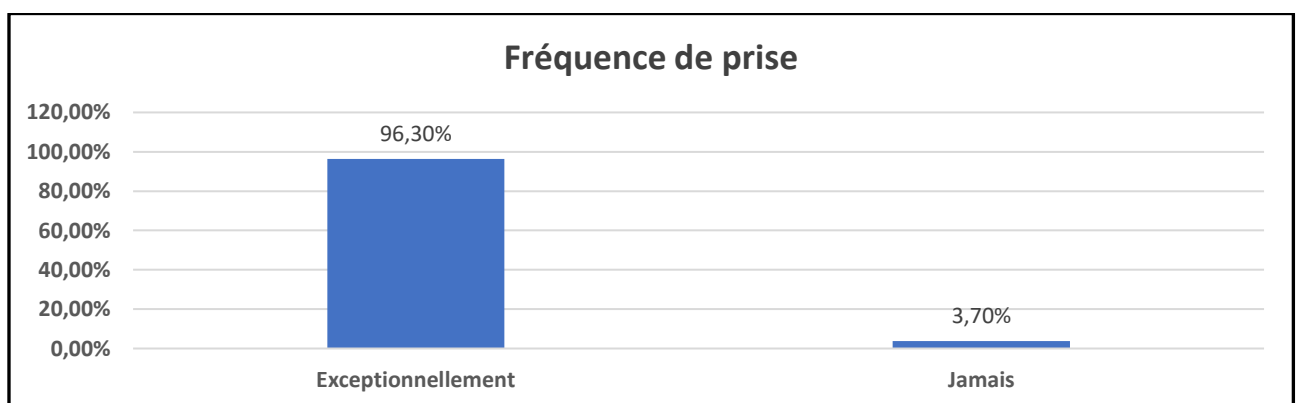


Figure 29: Fréquence de prise (questionnaire enfant)

- 96 % disent ne faire prendre qu'exceptionnellement du paracétamol à leur enfant et le pourcentage restant étant la fréquence « jamais »

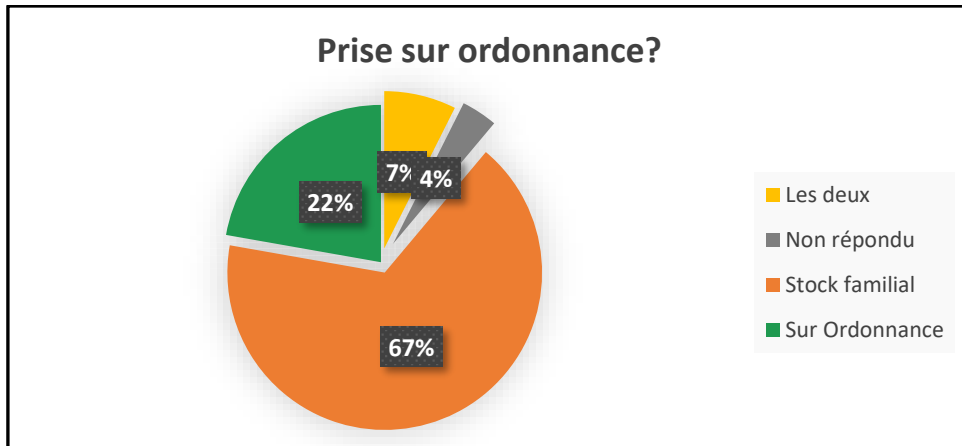


Figure 30: Prise sur ordonnance (questionnaire enfant)

- 67% font consommer du paracétamol à leur enfant à partir du stock familial et donc sans avis médical

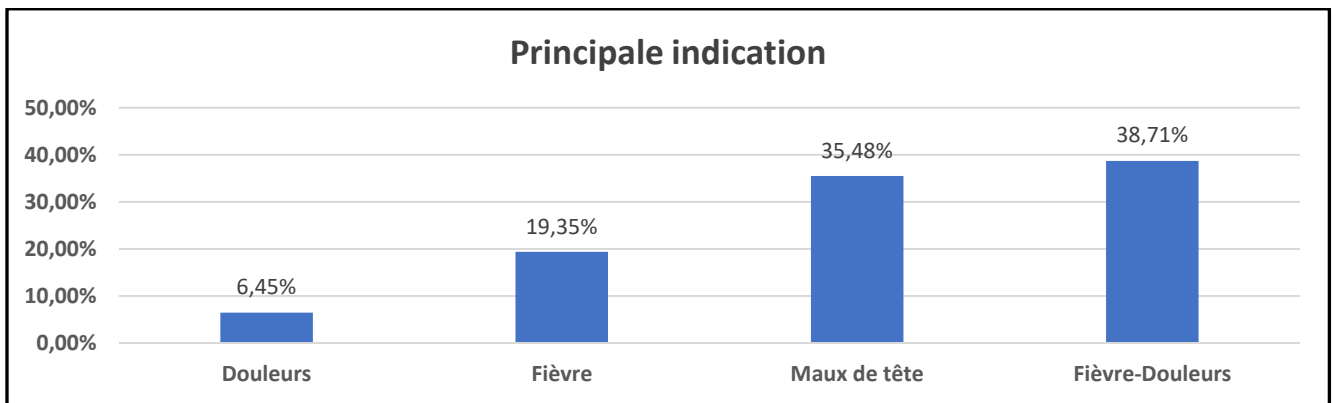
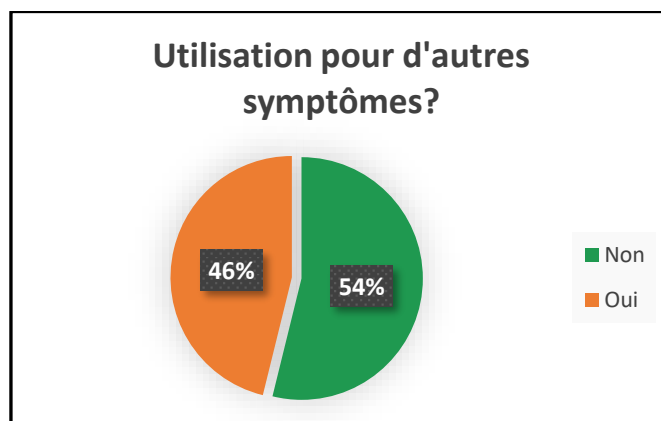


Figure 31: Principale indication (questionnaire enfant)



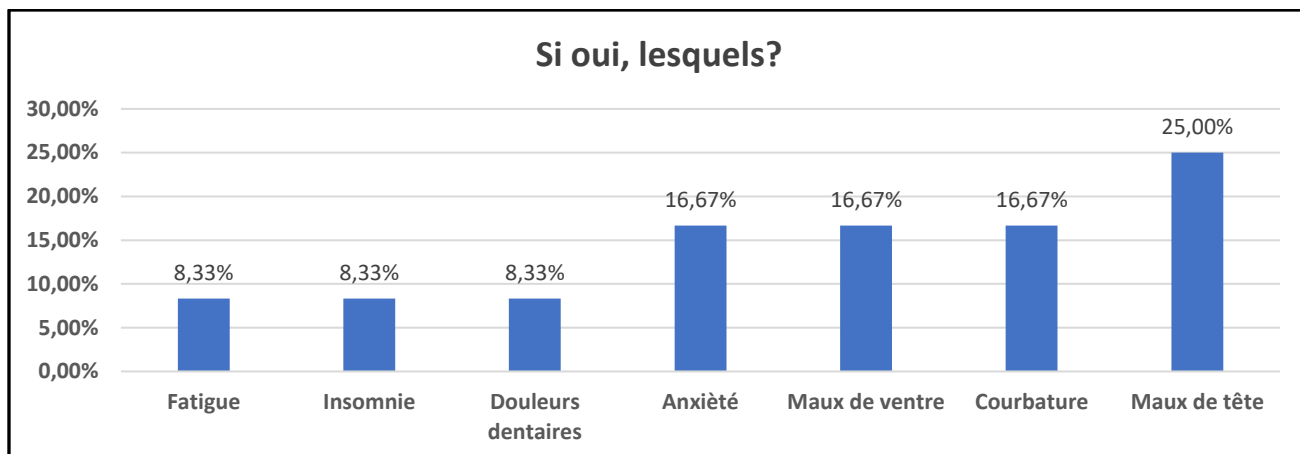


Figure 32: Utilisation pour d'autres symptômes (questionnaire enfant)

- 39% indiquent la double indication « douleurs/fièvre » et 35% « maux de tête ». 46% déclarent l'utiliser pour d'autres symptômes avec les maux de tête revenant en première position (25%) mais également avec des réponses comme l'anxiété (16,7%) ou l'insomnie (8%)

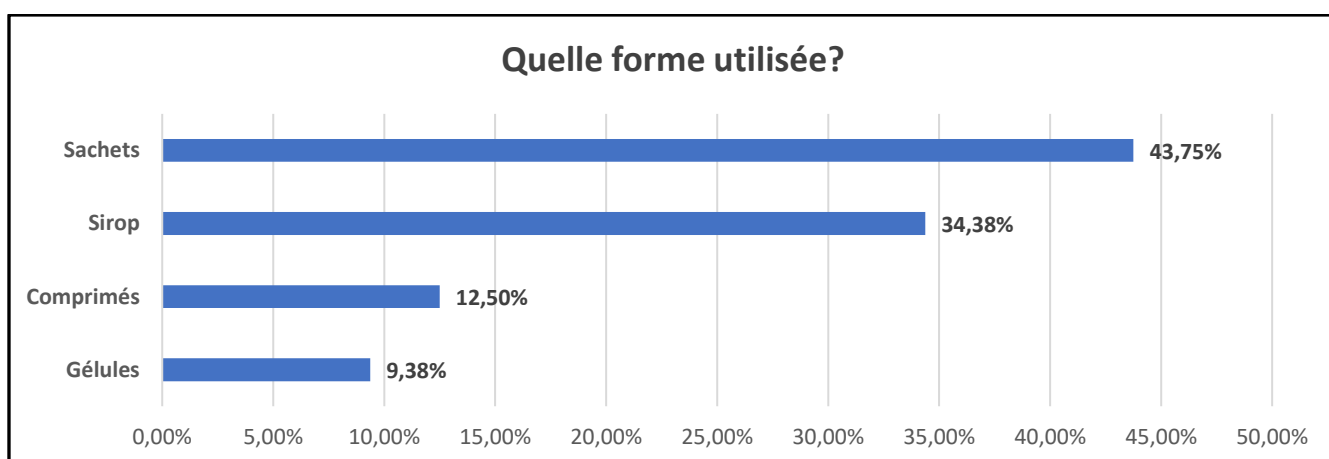


Figure 33: Forme pharmaceutique utilisée (questionnaire enfant)

- La forme sachet est la plus donnée avec 44% suivi du sirop à 34%

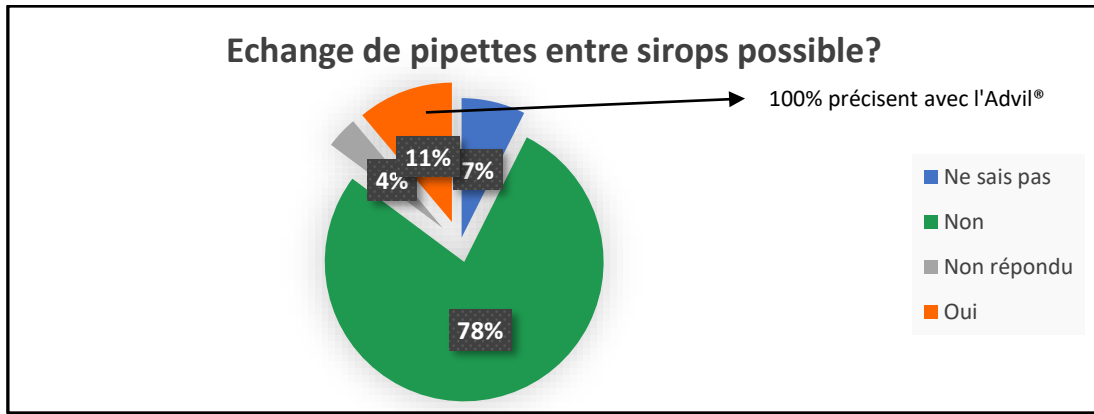


Figure 34: Echange de pipette entre sirops (questionnaire enfant)

- 11% des parents interrogés pensent qu'il est possible d'échanger les pipettes doses-poids avec un autre sirop et précisent avec l'Advil

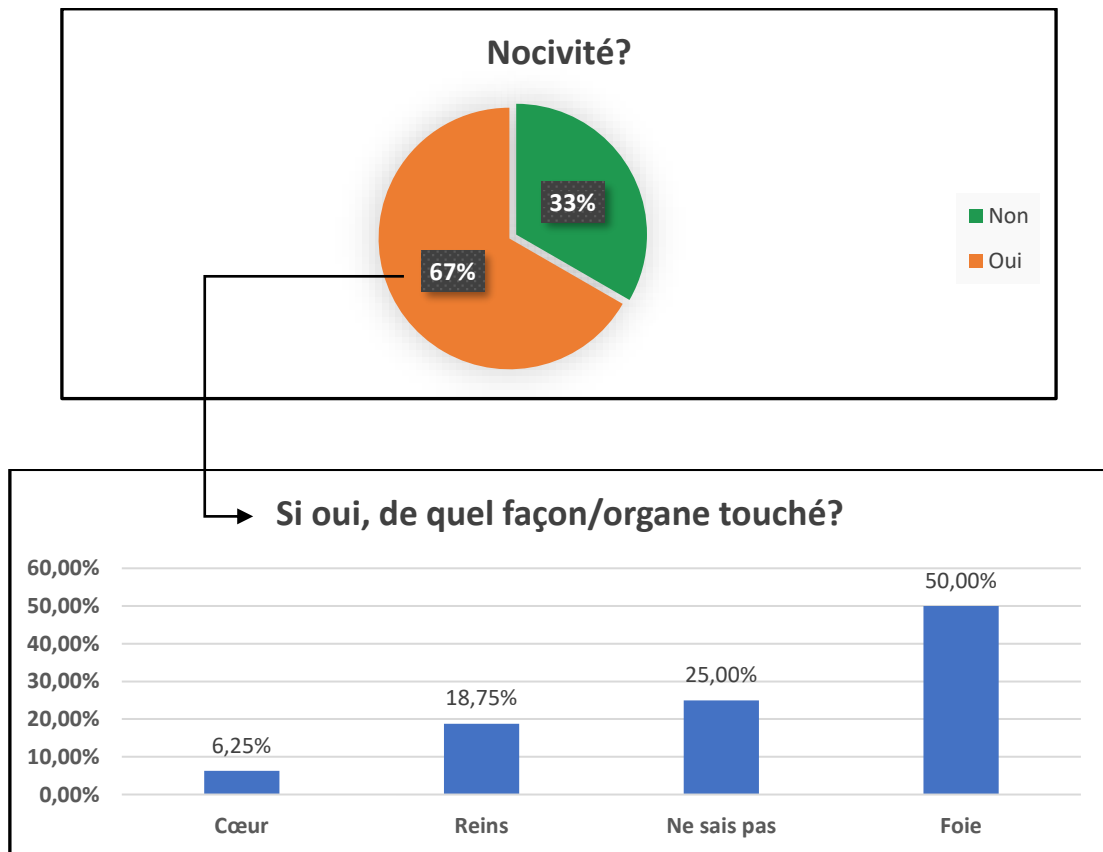


Figure 35: Nocivité (questionnaire enfant)

- 67% estiment que le paracétamol peut être nocif dont 50% parlent du foie en organe impacté

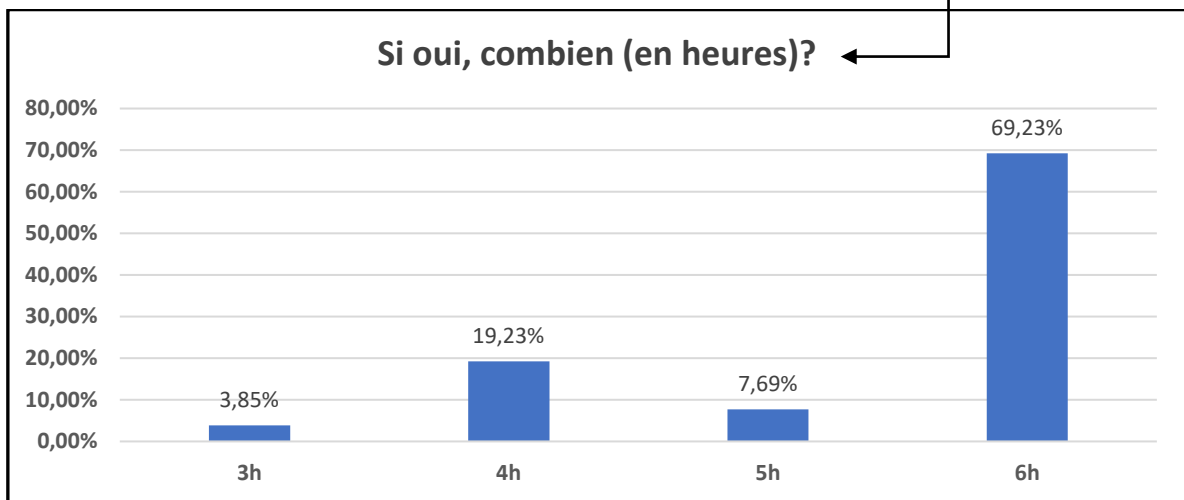
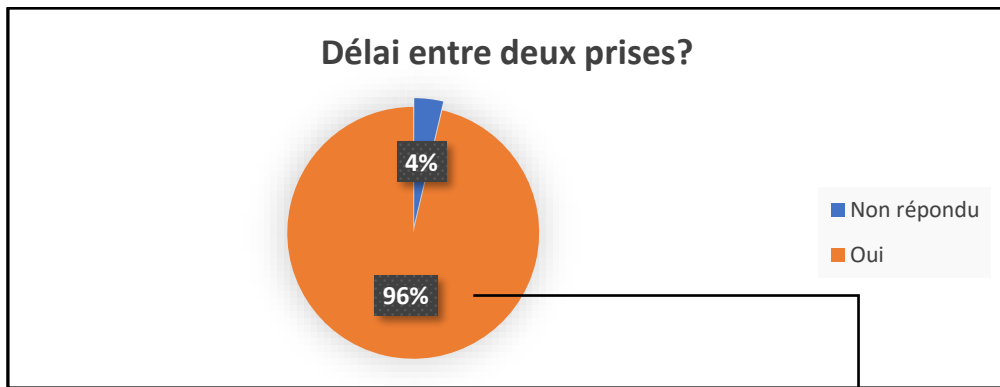


Figure 36: Intervalle (questionnaire enfant)

- 96% connaissent l'existence d'un intervalle entre les prises : 6h pour 69% d'entre eux suivi de 19% pour 4h

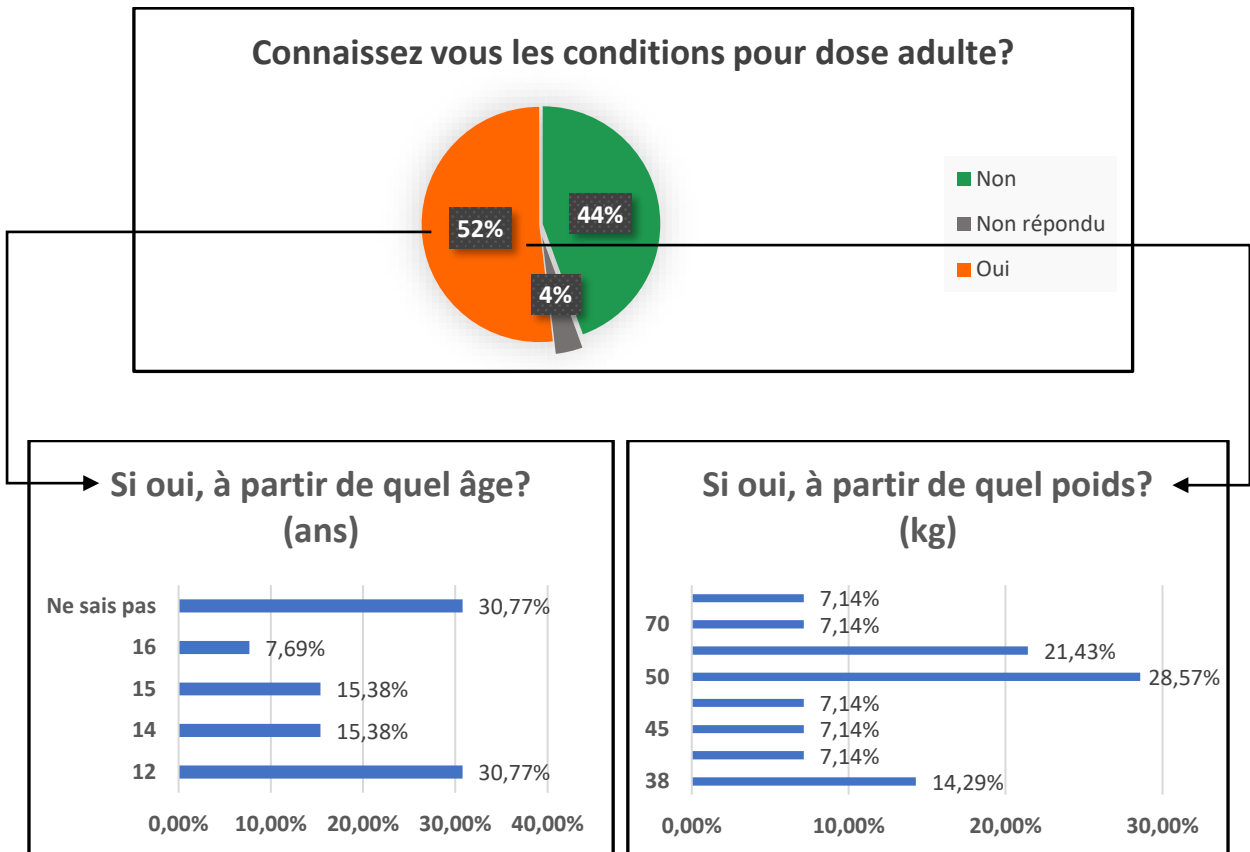


Figure 37: Conditions pour dosage adulte (questionnaire enfant)

- 52% pensent connaître l'âge et le poids requis pour passer à une dose adulte de paracétamol (soit 1g), 31% d'entre eux parlent de 12 ans contre 15% pour 15 ans, tandis que 29% connaissent le poids donné 50kg avec toute de même un pourcentage cumulé de 35% pour une réponse <50 kg (14% pour 38kg)

IV. Discussions Questionnaires

A. Questionnaire Adulte

Premier point intéressant, nous avons un cumul de fréquence de prises pour « exceptionnellement » et « jamais » à environ 63% alors que 75% des interrogés ont répondu prendre du paracétamol sans ordonnance. Ce qui veut dire que nous avons 12% des patients prenant au moins du paracétamol de façon régulière et n'ayant pas consulté pour cela. D'une manière plus générale le fait que seulement un quart des patients demande une consultation avant de consommer du paracétamol dénotent de l'acquis de la molécule.

On observe que les patients ont dans l'ensemble bien acquis le fait que le paracétamol soit indiqué pour la douleur sous toutes ses formes (courbatures, règles...), en revanche le fait que

le majorité (plus d'un tiers d'entre eux) ait répondu de manière spécifique avant la douleur et la fièvre, « maux de tête » aiguille sur l'indication à viser au comptoir.

Troisième élément, une grande majorité des patients connaissent l'existence d'une dose maximale et le fait qu'elle soit limitée à un 1g par prise. En revanche on peut voir que les patients doutent entre 3 et 4g sachant que 4g est normalement la dose maximale tandis que 3g est la dose usuelle, il y a donc une possibilité que les personnes ayant répondu 4g prennent ce dosage de manière chronique et donc s'exposent à des complications à long terme.

Une donnée très révélatrice puisqu'elle touche les enfants, la majorité ne connaissent pas les conditions poids et âge pour donner du paracétamol 1g ce qui peut être une source de surdosage immédiat ; et même dans les personnes pensant savoir le pourcentage est faible soit 21% des personnes interrogés connaissant le poids exact.

Cinquième élément, cette fois pour les personnes âgées avec l'altération naturelle de la fonction hépatique et rénale, la dose maximale doit être diminuée à 3g, pourtant même chez la population interrogée concernée, personne n'a eu la réponse. A prendre en compte que la réponse à cette question a peut-être été biaisée par la formulation de l'interrogation, les patients ayant peut-être compris « de combien » ayant répondu 1g, plutôt que « à combien ».

Pour ce qui est de la prévention sur le foie évoquée précédemment, elle a plutôt porté ses fruits puisqu'on a une majorité de patient ayant conscience de risque et pouvant nommer l'organe concerné.

La notion d'intervalle est également bien acquise, en revanche on observe le même problème que pour le dosage, les patients ont tendance à maximiser le nombre de prises en réduisant au minimum l'intervalle recommandée soit 4h pour 53% d'entre eux.

Les résultats sur les médicaments indiquent que les spécialités conseils sont en majorité connues pour comporter du paracétamol contrairement à ceux sur ordonnance.

A cela l'explication la plus probable est évidemment le fait que ces médicaments soient moins utilisés de par leur obligation de prescription mais peut-être également par oubli du pharmacien de le préciser au comptoir avec un risque du patient de cumul avec un médicament sans ordonnance contenant du paracétamol.

On peut quand même noter que les pourcentages pour le Fervex® et l'Humex® étant minoritaire, pour une majorité des interrogés un surdosage par co-consommation serait possible par le seul facteur de mésinformation.

B. Questionnaire Enfant

Là encore, environ deux tiers des parents interrogés utilisent du paracétamol sans avis médical, bien qu'ici la fréquence de prise soit plus rassurante avec uniquement des fréquences de prise « Exceptionnellement » ou « Jamais ».

Deuxième point, cohérent là encore avec le questionnaire adulte, l'indication maux de tête arrivant cette fois en seconde position après la douleur et la fièvre mais avec tout de même 35% des réponses.

Le fait que la forme sachet soit la plus utilisée peut être un facteur de risque, cette forme étant dépendante d'un intervalle de poids en comparaison à la forme sirop par exemple plus précise et plus simple à comprendre.

Décision de ne pas exploiter la question de « combien de sachet par prise et par jour » sachant que la posologie sera adaptée par tranche de poids rendant la question trop difficile.

Bien que minoritaire, on observe un manque d'information pour certains parents concernant les pipettes dose-poids, nécessité au comptoir de rappel plus fréquent sur le fait que les pipettes sont adaptées à un médicament et ne sont pas interchangeables notamment ici avec des réponses comme l'Advil® dont un échange pourrait être responsable d'un surdosage.

Plus faible connaissance d'une nocivité par rapport au questionnaire adulte, le biais se faisant également sur le fait que la cohorte soit plus restreinte.

L'intervalle est cette fois mieux respecté notamment sur le fait que les réponses se tournent en grande majorité sur les 6h, intervalle important notamment pour la forme sirop.

Donnée inquiétante cette fois, une moitié des parents interrogés ne connaissent pas du tout les conditions pour faire passer leur enfant à la dose adulte et seulement 30% de l'effectif total ne font pas courir de risque à leur enfant en répondant 50kg ou plus alors que 19% ont répondu moins de 50kg amenant à un risque élevé de surdosage.

V. Conclusion Questionnaires

Ce questionnaire a permis de rappeler les règles de bon usage telles que les indications et doses maximales, de sensibiliser les populations particulières à risque et enfin d'alerter sur la toxicité hépatique d'une molécule couramment consommée.

Dans un objectif de pédagogie et surtout de prévention, des « corrections » de ces questionnaires ont été distribuées à la suite des récoltes (voir figure 38 et 39).

Dans l'ensemble on peut observer que les principales informations sont retenues, la différence se faisant sur les patients minoritaires comme les enfants ou les personnes âgées pour lesquelles les informations le sont moins.

On peut aussi surligner le fait que les patients ont tendance à retenir la dose la plus haute et l'intervalle la plus courte, c'est à nous au comptoir d'insister sur le fait que ce ne doit pas devenir une habitude. Ce résultat d'avoir trop souvent cette dose journalière à 4 g est d'ailleurs retrouvé dans une autre étude faite à partir de plus de 2000 ordonnances de paracétamol, où l'on voit que même les professionnels de santé occultent également de prendre en compte les facteurs de risque comme l'âge et le poids.(37)

On peut enfin dire qu'à cause de la crise du covid et des déserts médicaux de plus en plus nombreux, la fréquence de visite chez le médecin risque de ne pas pouvoir augmenter, ce qui va mettre dans les prochaines années de plus en plus de responsabilités sur le pharmacien d'officine pour ce type de délivrance.

Fiche conseil paracétamol pour dose adulte :



Indications : Douleurs /Fièvre

Dose Adulte : **1 gramme** (1000 mg) par prise / **Intervalle d'au moins 4h** entre les prises

Posologie **recommandée** : 3 grammes par jour

Posologie **maximale** (conseillée à court terme et en cas de douleurs intenses) : **4 grammes maximum** dans la journée

Poids, âge minimum pour dose adulte : **≥ 50kg correspondant généralement à 15 ans**

Toxicité si surdosage : Action au niveau du **foie**, pouvant amener à une cytolyse hépatique et un engagement du pronostic vital

Au-delà de 65 ans : il est conseillé de **réduire la dose maximale quotidienne à 3 grammes** en prévention d'insuffisance hépatique liée à l'âge.

Médicaments les plus courants comportant du paracétamol pour un adulte et à risque de surdosage par concomitance (addition) :

Sans ordonnance :

	Dose de paracétamol par comprimé/unité :
Doliprane® (Gélule/Cp/Sachet/Suppo)	1 gramme
Efferalgan®/ Efferalgan vitamine C® (Cp)	1 gramme / 500 mg
Dafalgan® (Gélule/ Cp)	1 gramme
Claradol® / Claradol Cafeiné® (Cp)	500 mg
Fervex® (Sachet)	500 mg
Humex rhume® (Cp)	500 mg
Actifed jour et nuit® (Cp)	500 mg

Sur ordonnance :

	Dose de paracétamol par comprimé/unité :
Klipal codeine® (Cp)	600 mg
Izalgi® (Gélule)	500 mg
CoDoliprane®/ Dafalgan codeine® (Cp)	500 mg
Prontalgine® (Cp)	400 mg
Zaldiar® (Cp)	325 mg
Ixprim® (Cp)	325 mg
Lamaline® (Gélule/Suppo)	300 mg

Figure 38: Fiche conseil adulte

Fiche conseil paracétamol pour dose enfant :



Indications : **Douleurs** /Fièvre

Dose enfant : La dose quotidienne en paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ **15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures**.

Dans le cas pratique : 1 sachet de Doliprane® 300 mg par prise, à renouveler au maximum 4 fois par jour si l'enfant est entre 16 et 24 kg avec une intervalle de 6h.

Forme sirop : Pipette dose-poids **jamais interchangeable** entre différents sirops, pour le Doliprane® une graduation kg correspond à 0,625 ml de suspension celui-ci étant concentré à 2,4% de paracétamol, là où un sirop comportant pourtant la même molécule comme le **EFFERALGANMED 30 mg/ml®** est dosé à 3% et aura donc besoin de moins de suspension par kg pour atteindre un même dosage.

Poids, âge minimum pour dose adulte : **≥ 50kg** correspondant généralement à 15 ans

Toxicité si surdosage : Action au niveau du **foie**, pouvant amener à une destruction des cellules hépatiques et un engagement du pronostic vital

Merci de votre participation !

Figure 39: Fiche conseil enfant

PARTIE III : MOYENS MIS EN PLACE ET A VENIR

Une enquête dirigée par Ipsos en 2018 a estimé qu'aujourd'hui, 46 % des Français vivent avec des douleurs sans prise en charge adaptée et que 75 % des patients n'évoquent pas leurs douleurs en consultation. Nos résultats sur la prise de paracétamol sans ordonnance corroborent le fait qu'une majorité de personnes ne consultent pas pour leurs douleurs. De plus, le fait que les patients consomment du paracétamol pour des indications qui ne sont pas justifiées, met en avant que le pharmacien doit assurer un rôle de conseil afin de réévaluer cette douleur/fièvre et réestimer avec lui si le traitement est nécessaire.

A cela plusieurs solutions sont possibles et pour certaines déjà mises en place :

A. L'Evaluation de la douleur et de la fièvre

Elle passe par un rappel au patient de la définition de la fièvre et de douleur :

1. *La fièvre*

La fièvre se définit par une élévation de la température du corps humain à une valeur supérieure à 38°C, celle-ci ne se limitant pas à une sensation de bouffée de chaleur, il est important de la mesurer :

Pour qu'elle soit valide, la température doit être prise dans une pièce tempérée, la personne étant normalement couverte et à distance d'activité physique intense.

Un biais de température non expliqué peut d'ailleurs venir du thermomètre en lui-même : en effet selon le type de thermomètre et le site de prise, la valeur ne sera pas la même.

La valeur de référence est celle prise par voie rectale mais étant parfois peu pratique, il faudra ajouter pour ce même thermomètre 0,6°C par voie buccal (avec un biais pouvant aller jusqu'à 1°C si prise de boisson chaude récente) ou encore 0,5 à 0,9°C par voie sous-axillaire.

D'autres thermomètres ont fait plus récemment leur apparition comme le thermomètre auriculaire, dépendant de la propreté du conduit lui aussi ayant des résultats souvent en deçà de la voie rectale de 0,3°C en moyenne, et également le thermomètre frontal dépendant de sa bonne utilisation lors de l'application sur le front afin d'avoir une mesure juste.(39)

Il est important de préciser au patient que la fièvre n'est pas une expression de la maladie mais du système immunitaire qui se défend et que la prise d'antipyrétique pourrait masquer une

infection voir la faire flamber, il n'est d'ailleurs pas conseillé pour cette raison d'utiliser des médicaments antipyrétiques contre la fièvre plus de trois jours sans avis médical.(12)

2. La douleur

Comme vu précédemment la douleur est un processus chimique décrite par une cascade d'enzymes et de molécules, malgré ça elle relève également de la sensation avec un facteur émotionnelle qui rend le biais inter individuel énorme et difficile à évaluer.

En effet, d'après la définition officielle de l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes". (40)

L'interrogation du patient et surtout la confiance dans la relation qu'il a avec son pharmacien va donc beaucoup jouer afin d'évaluer cet aspect émotionnel de la douleur.

Il est donc important d'évaluer la douleur avant la délivrance de paracétamol que ce soit dans les traitements courts mais encore plus dans les douleurs chroniques (>3 mois) où le médicament peut parfois être conservé plus par habitude que par nécessité.

Pour cela quelques outils sont à la disposition du pharmacien et des professionnels de santé :

- L'échelle de douleur : outil simple afin que le patient puisse évaluer sa douleur au quotidien, le paracétamol étant indiqué pour les douleurs faibles à modérés l'objectif sera plutôt que d'avoir un score faible, avoir un score avec la posologie minimale efficace. Plusieurs échelles sont possibles, la plus connue classant la douleur par un nombre de 1 à 10.

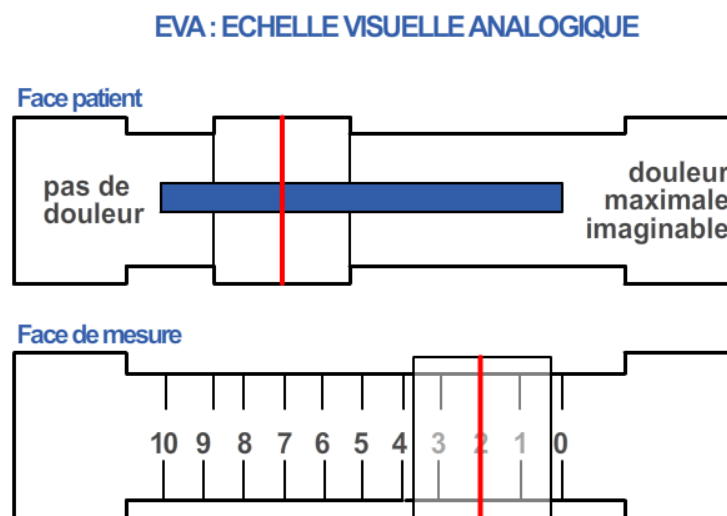


Figure 40: Echelle visuelle analogique (EVA)(41)

- Outil bien plus récent et correspondant à l'indication numéro 1 donnée par nos patients adultes au paracétamol :
Sanofi, en partenariat avec la SFSPPO (Société Francophone des Sciences Pharmaceutiques Officinales) ont créé un outil digital décrivant leurs recommandations sur la prise en charge des patients atteints de maux de tête en pharmacie. En effet celui-ci est destiné à l'équipe officinale et permettrait d'optimiser l'orientation et le conseil aux patients atteint de maux de tête :
Il s'agit de l'Arbre Conseils® Orientation Douleur digitalisé s'appuyant sur ces recommandations (voir figure 41).
Une expérimentation régionale est en cours dans deux régions pilotes pour évaluer l'apport en vie réelle dans les Hauts-de-France et Nouvelle-Aquitaine grâce aux URPS pharmaciens (Union Régionale des Professionnels de Santé), l'objectif étant de déployer cette démarche plus largement ensuite. (15)

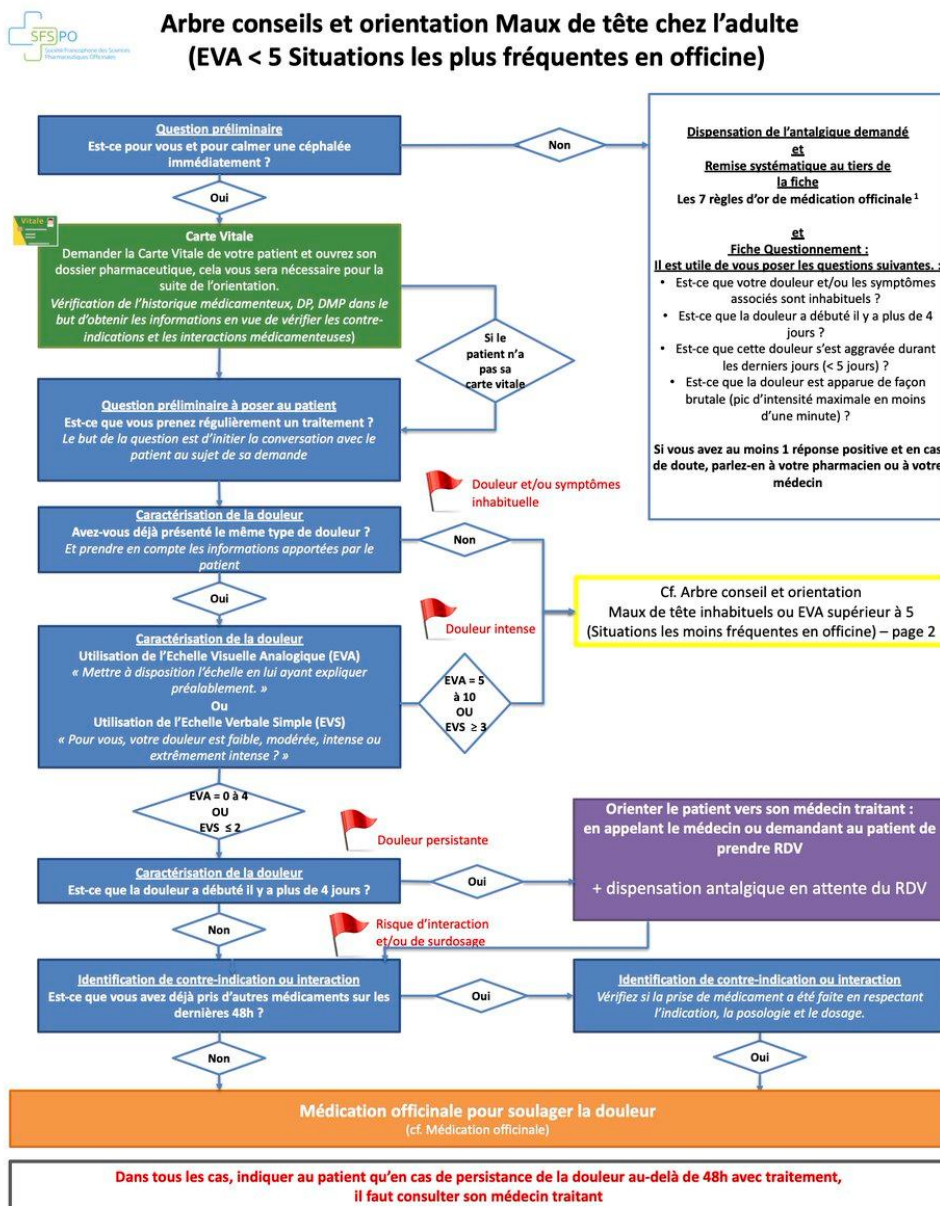


Figure 41: Arbres conseils pour maux de tête chez l'adulte USPO

B. Les alternatives non médicamenteuses

Dans un même état d'esprit de minimiser la prise de paracétamol et quand la douleur ou la fièvre le permet, le pharmacien peut également proposer des alternatives parfois méconnues des patients à la molécule :

Par phytothérapie : pratique délaissée pendant un temps, la tendance vers le bio et le naturel recommence à attirer les patients et présente plusieurs solutions aux problèmes de douleurs et fièvre. Pour en citer quelques-unes :

- Le curcuma : racine utilisable à la fois pour les douleurs chroniques articulaires mais également pour les douleurs aiguës musculaires, pris par voie orale sous forme de comprimé ou d'ampoule.
- L'huile essentielle de menthe poivrée pour les maux de tête dont quelques gouttes diluées à de l'huile végétale au niveau des tempes et du front suffisent à diminuer la douleur.
- L'huile essentielle de girofle très utilisée dans les douleurs dentaires dont une seule goutte pure appliquée avec un coton tige soulage rapidement.
- La tisane de reine des près : Utilisable jusqu'à 3 tasses par jour pour faire baisser les fièvres de moins de 39°C.

Des médecines alternatives existent également comme l'acupuncture intéressante dans des cas de douleurs musculaires ou de céphalées de tension, malgré que ces méthodes manquent encore d'études démontrant leur efficacité.

C. Rappel du bon usage du paracétamol et nouveaux risques

1. *Bon usage*

Passer ces étapes et lorsque la prise de paracétamol n'est pas évitable, il est important de rappeler au comptoir le bon usage de la molécule pour adulte à travers 4 conseils :

- La dose maximale par prise est au maximum d'1g soit 1000 mg
- La dose maximale par jour est de 3 grammes en automédication et de 4 grammes si prescription médicale
- L'intervalle minimum entre deux prises est d'au moins 4 heures
- Si les douleurs persistent plus de 5 jours ou la fièvre plus de 3 jours consulter un médecin

Afin de promouvoir ce bon usage, de plus en plus de mesures sont prises dernièrement et depuis le 28 mars 2020, l'ensemble des conditionnements qui sortent des centres de distribution Sanofi affichent le pictogramme « surdosage = danger ». Pour les spécialités contenant uniquement du paracétamol, des informations complémentaires sont précisées au dos de la boîte :

→ La dose maximale par prise et par jour,

→ Le délai entre deux prises,

→ L'importance d'exclure d'autres médicaments contenant du paracétamol pour éviter la co-utilisation masquée.

À noter qu'il n'est pas prévu de rappel des lots ou de destruction des anciens conditionnements ne présentant pas le pictogramme. Les stocks en entrepôts se videront donc progressivement pour être remplacés par ces nouvelles boîtes.

2. *Nouveaux risques associés*

Enfin, il est important de sensibiliser le patient sur le fait que le paracétamol reste un médicament et que toute prise présente des risques, on le voit encore aujourd'hui avec pourtant une molécule centenaire comme le paracétamol et cette étude récente :

Un message d'alerte, sortie le 23 septembre 2021(42) met en lumière le potentiel danger pour le fœtus des femmes enceintes et son développement en s'appuyant sur plusieurs études dont une méta-analyse de 2018(43) qui décrit une augmentation de 30% des risques de TDAH (Troubles de l'Attention et d'Hyperactivité) ainsi que 20% de risques accru de développer un TSA (Trouble Autistique).

En effet il a été mise en évidence le passage de la molécule à travers le cordon ombilical et donc son exposition à celle-ci via une étude également sortit en 2021 (44).

Cette méta-analyse comprend enfin une autre étude sortit en 2017 avec des résultats similaires qui préciserait ce risque augmenté à 8 jours de prise, le pic se situant entre 22 et 28 jours de prise(45) montrant que le paracétamol n'a pas l'innocuité imaginée.

Enfin, la seule conclusion possible est qu'il faut essayer de se passer d'antidouleurs et d'antalgiques dans la mesure du possible et préférer l'avis du médecin ou le conseil de son pharmacien à une automédication parfois risquée.

Toutes les mesures prises récemment au niveau national vont obliger les patients à dialoguer avec leur pharmacien pour obtenir du paracétamol, c'est donc maintenant à notre profession par tous ces moyens de faire la différence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France [Internet]. VIDAL. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22617-premiere-analyse-sur-10-ans-de-l-evolution-de-l-utilisation-des-antalgiques-en-france.html>
2. Dix premiers conditionnements de médicaments vendus France 2015 [Internet]. Statista. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/664065/medicaments-volume-des-conditionnements-france/>
3. COMPARAISON DES DONNÉES DE VENTES DES ANTALGIQUES OPIOÏDES ENTRE LA FRANCE ET 6 PAYS EUROPÉENS EN 2015 [Internet]. OFMA. 2018 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/comparaison-donnees-de-ventes-antalgiques-opioides-entre-france-6-pays-europeens-2015/>
4. Bien utiliser le paracétamol - VIDAL [Internet]. 2021 [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/paracetamol.html>
5. L'histoire du paracétamol - Pharmaservices [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmaservices.fr/blog/l-histoire-du-paracetamol-b1213.html>
6. Une petite boîte jaune toujours leader du marché français - Théragora [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.theragora.fr/soigner/traitements-medicamenteux/traitement-sur-prescription-medicale/une-petite-boite-jaune-toujours-leader-du-marche-francais.html>
7. Inglis W. ADVERSE DRUG REACTIONS¹ Received June, 1966. Aust J Physiother. 1 mars 1967;13(1):12-7.
8. Mount M, Toltzis P. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Aspirin and Reye Syndrome. J Pediatr. 1 juill 2020;222:192.
9. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
10. Des médicaments contre-indiqués pendant la grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-contre-indiques-grossesse.html>
11. Recommandations Douleur de l'enfant [Internet]. VIDAL. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-enfant-1778.html>
12. Recommandations Fièvre de l'enfant [Internet]. VIDAL. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/fievre-de-l-enfant-3758.html>
13. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 oct 2002;99(21):13926-31.
14. Aghiles ad [Internet]. My Stidia. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://mystidia.com/aghiles-ad-3/>

15. Guéniau F, Billaroch J, Bellot P. Dossier de presse Février 2020. :10.
16. Kerckhove N. Implication des canaux Cav3.2 dans l'effet antalgique du paracétamol et dans la douleur inflammatoire [Internet]. 2013 [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Implication-des-canaux-Cav3.2-dans-l%27effet-du-et-la-Kerckhove/8991b82b4f93052dd18771cced66182cb2348aa7>
17. DOLIPRANE 2,4 % susp buv sans sucre [Internet]. VIDAL. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/doliprane-2-4-susp-buv-sans-sucre-5489.html>
18. DOLIPRANE 1000 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/doliprane-1000-mg-gel-106232.html>
19. Patient avec des tests hépatiques perturbés : que faire ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-227/patient-avec-des-tests-hepatiques-perturbes-que-faire>
20. Lebrun-Vignes B, Guy C, Jean-Pastor M-J, Gras-Champel V, Zénut M. Paracétamol et syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson : analyse de la base nationale de pharmacovigilance. Ann Dermatol Vénérologie. 1 déc 2015;142(12, Supplément):S490.
21. Floxapen-250-mg-5ml-OS-06GA.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_GN/PI/Floxapen-250-mg-5ml-OS-06GA.pdf
22. Paracetamol brand names. In: Wikipedia [Internet]. 2021 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Paracetamol_brand_names&oldid=1040976524
23. DOLIPRANE [Internet]. VIDAL. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/doliprane-2962.html>
24. PARACETAMOL PANPHARMA 10 mg/ml sol p perf [Internet]. VIDAL. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/paracetamol-panpharma-10-mg-ml-sol-p-perf-84644.html>
25. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0301406.htm>
26. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1 avr 2010;24(2):121-32.
27. Paracétamol, histoire d'un retour pour un médicament grand public [Internet]. L'Express.fr. 2021 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/paracetamol-histoire-d-un-retour-pour-un-medicament-grand-public_2153995.html
28. intracto. Traitement des intoxications au paracétamol [Internet]. Centre Antipoisons Belge. 2021 [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/traitement-des-intoxications-au>
29. Stordeur C. Pédopsychiatrie Table ronde. :6.

30. à 05h56 PFML 9 juillet 2019, À 06h27 ML 9 J 2019. Surdosage de paracétamol : Moussa, greffé du foie après une intoxication [Internet]. leparisien.fr. 2019 [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/surdosage-de-paracetamol-moussa-greffe-du-foie-apres-une-intoxication-09-07-2019-8112600.php>
31. Actualité - Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès - ANSM [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces>
32. Intoxication par le paracétamol - Blessures; empoisonnement [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021 [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/intoxications-empoisonnements/intoxication-par-le-parac%C3%A9tamol>
33. à 21h02 PEML 11 juillet 2018. Naomi Musenga est morte d'une intoxication au paracétamol [Internet]. leparisien.fr. 2018 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/naomi-musenga-victime-d-une-intoxication-au-paracetamol-11-07-2018-7816884.php>
34. Actualité - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué - ANSM [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique>
35. Ipsos Public Affairs pour Sanofi. Interrogation par Internet, via l'Access Panel Ipsos, sur système CAWI du 19 septembre au 5 octobre 2018.
36. Actualité - COVID-19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracétamol - ANSM [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-lansm-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>
37. Bacle A, Geffroy J, Ollivier S, Pronier C, Potin S. QUID DE L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DU PARACÉTAMOL CHEZ LES PATIENTS À RISQUE? :1.
38. Définition et caractéristiques des différents sites de mesure de la température : rectal, oral, axillaire, tympanique, temporal, frontal [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: https://www.torm.fr/mesure_temperature.html
39. DGOS. La douleur [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur>
40. 61_Douleur_2020.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/61_Douleur%202020.pdf
41. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag C-G, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*. 23 sept 2021;1-10.
42. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic

Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol.* 1 août 2018;187(8):1817-27.

43. Acetaminophen metabolism revisited using non-targeted analyses: Implications for human biomonitoring - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016041202100012X>
44. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics.* nov 2017;140(5):e20163840.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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