



HAL
open science

Impact des dispositions réglementaires sur les intoxications au paracétamol au CHU Grenoble-Alpes entre 2018 et 2021

Tatiana De Sousa

► **To cite this version:**

Tatiana De Sousa. Impact des dispositions réglementaires sur les intoxications au paracétamol au CHU Grenoble-Alpes entre 2018 et 2021. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04521221

HAL Id: dumas-04521221

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04521221>

Submitted on 26 Mar 2024

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**IMPACT DES DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES SUR LES INTOXICATIONS AU
PARACÉTAMOL AU CHU GRENOBLE-ALPES ENTRE 2018 ET 2021**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : OFFICINE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 15/02/2024

Par Mme Tatiana DE SOUSA

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Christine DEMEILLIERS DARBLADE (tutrice universitaire)

Membres :

Mme le Dr Marion LEPELLEY (directrice de thèse)

Mme le Dr Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ

Mme le Dr Juliette OMEIRI

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
 Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
 Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANNO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWI	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

DÉDICACES

A mon conjoint, Bastien, qui a toujours su me tirer vers le haut dans les moments les plus difficiles mais aussi pour avoir toujours cru en moi. Je ne te le dirais jamais assez, mais tu as été et tu es un pilier pour moi.

A ma tante, Nathalie, qui m'a permis d'être une personne meilleure et de croire en moi chaque jour.

A mes parents, Alexandra et Nestor, qui m'ont permis de grandir dans un monde qui m'a fait comprendre qui je suis et surtout qui je voulais être.

A mes copines de toujours, Camille et Aline, pour toutes ces années passées ensemble à s'épauler et à se soutenir chacune.

A ma belle-famille, pour le soutien inconditionnel et la compréhension dont vous avez fait preuve.

A mes amis de promo, Alexandra, Lisa, Clarisse, Cathie et Fabien, pour ces fous rires et ces années qu'on aura finalement brillamment réussies.

A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer dans mon chemin professionnel, merci d'avoir révélé cette passion du métier de pharmacien

Et enfin, à ceux qui ne croyaient pas en moi, votre attitude m'a permis de prendre de l'élan et d'arriver là où je suis aujourd'hui.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, Madame Marion LEPELLEY, docteur en pharmacie exerçant au centre de pharmacovigilance du CHU de Grenoble, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a aiguillé de la meilleure manière qu'il soit. Je la remercie pour sa disponibilité, sa gentillesse et sa confiance en moi.

J'exprime ma gratitude à Madame Christine DEMEILLIERS, PR et docteur en sciences, qui a bien voulu être ma tutrice de thèse. Je la remercie pour sa disponibilité et sa bienveillance. Je la remercie également d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'accompagner dans ce moment important.

Je remercie Madame Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ, docteur en pharmacie exerçant au centre de pharmacovigilance du CHU de Grenoble, de participer à mon jury et de m'avoir aiguillé au début de mon cursus de thèse.

Je tiens à remercier Juliette OMEIRI, docteur en pharmacie exerçant en officine, d'avoir accepté de faire partie de mon jury en tant que pharmacien que j'ai tant admiré. J'ai été formé de la meilleure des manières à tes côtés au comptoir.

RÉSUMÉ

De nombreuses dispositions réglementaires ont été mises en œuvre en France afin de réduire le nombre d'intoxications au paracétamol, dont les dernières remontent à début 2020. Cependant, il y a eu très peu d'études d'impact des réglementations sur la baisse des intoxications au paracétamol.

Cette thèse s'est intéressée aux surdosages en paracétamol, confirmés par un dosage plasmatique, au CHU Grenoble-Alpes entre 2018 et 2021, afin de mettre en évidence un éventuel impact des dispositions réglementaires sur les intoxications au paracétamol.

Ont été analysés les résultats des dosages plasmatiques de paracétamol, réalisés au CHU de Grenoble-Alpes entre les années 2018 et 2021. Toutes les entrées ayant nécessité une paracétamolémie ont été recueillies avec comme seuil un taux de paracétamolémie à 50 mg/L, en partant du postulat que des taux inférieurs n'étaient pas concernés par une intoxication mais plutôt par une consommation thérapeutique. Les résultats sont présentés par année puis une comparaison a été faite entre les années 2018-2019 et 2020-2021.

Les résultats de l'étude ont démontré une tendance à la baisse des intoxications de paracétamol (-8%) depuis 2020 et l'instauration de nouvelles réglementations. La paracétamolémie médiane est similaire entre les 2 périodes analysées (100 mg/l environ), mais des valeurs maximales très importantes ont été atteintes en 2021. Quelle que soit l'année étudiée, les femmes sont les plus touchées par ce type d'intoxication notamment les femmes jeunes avec une moyenne d'âge de 30 ans. La population pédiatrique représente $\frac{1}{3}$ environ de ces intoxications.

Les adultes jeunes et les parents de jeunes enfants doivent être la cible de nouvelles communications ciblées sur le bon usage du paracétamol et ses risques.

Afin de confirmer cette tendance, une étude multicentrique à l'échelle nationale est nécessaire, et sur une période d'analyse plus large, afin de s'affranchir du biais lié à la COVID-19. Les motifs d'hospitalisation et conséquences cliniques seraient des données à intégrer pour affiner les résultats et perspectives d'amélioration.

La mise en place de nouvelles réglementations doit être envisagée, comme le fait d'éduquer les parents sur les conséquences d'un surdosage en paracétamol chez leurs enfants. Il serait aussi possible de générer des QR codes sur chaque boîte contenant du paracétamol qui permettrait d'informer au mieux et d'une manière rapide et efficace les consommateurs.

Par ailleurs, il manque cruellement dans notre système de santé face à ces intoxications, une communication efficace entre l'hôpital - le lieu où est prise en charge l'intoxication - avec l'officine de ville qui est le premier fournisseur de paracétamol au patient. Une communication améliorée pourrait peut-être, à l'avenir, limiter le risque d'intoxications répétées chez un individu et pourrait donc favoriser la prise en charge sécuritaire de nos patients. Le pharmacien d'officine a toute sa place dans la sécurisation de la dispensation et le bon usage.

Mots clés: paracétamol, intoxication, surdosage, dispositions réglementaires, minimisation des risques, communication ville-hôpital

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES.....	5
REMERCIEMENTS	6
RÉSUMÉ	7
TABLE DES MATIÈRES	9
LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS	13
GLOSSAIRE	14
INTRODUCTION	15
1. Le paracétamol, généralités	17
1.1. Histoire de sa découverte fortuite.....	17
1.2. Généralités sur le paracétamol.....	18
1.2.1. Indications	18
1.2.2. Posologie.....	18
1.2.3. Contre-indications et précautions d'emploi.....	20
1.2.4. Interactions médicamenteuses	20
1.2.5. Effets indésirables.....	21
1.2.6. Pharmacocinétique.....	22
1.2.7. Pharmacologie	23
1.3. Toxicologie	25
1.3.1. Doses toxiques.....	25
1.3.2. Mécanisme de l'intoxication	25
1.3.3. Diagnostic	26
1.3.4. Prise en charge	28
1.3.5. Risques de complications	30
1.4. Épidémiologie	31
1.4.1. Épidémiologie en France	31
1.4.1.A. Consommation de paracétamol	31
1.4.1.B. Intoxication au paracétamol	32
1.4.2. Épidémiologie dans le reste du monde	33

1.4.2.A. Consommation et intoxication en Europe : l'exemple du Royaume-Uni ...	33
1.4.2.B. Consommation et intoxication aux Etats-Unis.....	34
1.4.2.C. Consommation et intoxication dans d'autres pays	34
1.5. Dispositions réglementaires	34
1.5.1. Limitation de la quantité par boîtes dans les années 80.....	34
1.5.2. Retrait de l'accès en vente libre depuis 2020	35
1.5.3. Diffusion d'un message d'alerte par rapport au risque hépatique.....	35
1.5.4. Limitation de la quantité de boîtes délivrable par mois	35
1.5.5. Suspension de la vente de paracétamol sur internet.....	36
2.1. Introduction	36
2.2. Méthodologie.....	37
2.3. Résultats.....	37
2.3.1. L'année 2018	38
2.3.2. L'année 2019	40
2.3.3. L'année 2020	42
2.3.4. L'année 2021	44
2.4. Discussions	45
3. Sécurisation de la consommation de paracétamol en officine.....	50
3.1. Les pharmaciens, premiers acteurs dans la dispensation	50
3.2. L'exemple du Canada et de sa page Web.....	51
3.3. Les stratégies de minimisation des risques existantes	52
3.4. D'autres perspectives de sécurisation	53
CONCLUSION	55
SERMENT DE GALLIEN	62

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique du paracétamol	18
Figure 2 : Métabolisme du paracétamol	23
Figure 3 : Hypothèse du mécanisme d'action antalgique du paracétamol	25
Figure 4 : Mécanisme de la toxicité du paracétamol	26
Figure 5 : Nomogramme de Prescott	28
Figure 6 : Algorithme de prise en charge de l'intoxication au paracétamol.....	30
Figure 7 : Classement des 10 médicaments les plus vendus en France en 2015	32
Figure 8 : Décès par intoxication au Royaume-Uni.....	33
Figure 9 : Pictogramme de mise en garde sur le paracétamol	35
Figure 10 : Pictogramme de mise en garde au Canada.....	52
Figure 11 : Photo d'une boîte de finastéride avec son QR code.....	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les 4 stades de l'intoxication aigue au paracétamol.....	29
--	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdien
ALAT	Alanine aminotransférase
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASAT	Aspartate-Amino-transférase
AVK	Antivitamines K
CAP	Centres antipoisons
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
C_{MAX}	Concentration maximale
COX	Cyclo-oxygénase
CYP	Cytochromes P
DTA	Décès Toxique par Antalgiques
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
MIR	Médecine Intensive et Réanimation
NAC	N-AcétylCystéine
NAPQI	N-acétyl-p-benzoquinone imine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
T_{MAX}	Temps d'atteinte de la C _{max}
TRPV1	<i>Transient Receptor Potential Vanilloide 1</i>
V_d	Volume de Distribution

GLOSSAIRE

Terme	Définition
Acidose métabolique a trou anionique élevé	Troubles acido-basique générant une acidose par baisse du pH lié à un excès d'anions (ions négatifs)
Apoptose	Mort cellulaire programmée
Biodisponibilité absolue	Pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation générale
Bronchospasme	Contraction des bronches
Cyanose	Manque d'oxygénation de l'organisme
Cytolyse hépatique	Processus de destruction des cellules du foie
Demi-vie d'élimination	Temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié
Encéphalopathie	Inflammation du cerveau
Erythème pigmenté fixe	Réaction cutané ayant l'aspect d'une tache brune ovale
Glucose-6-Phosphate déshydrogénase	Composé du métabolisme du glucose, forme active du glucose
Hémodialyse	Élimination des substances toxiques du sang grâce à une membrane
Hépatite fulminante	Altération rapide et sévère des fonctions du foie
Hyperbilirubinémie	Accumulation du composé résultant de la dégradation de l'hémoglobine
Hypovolémie	Perte importante d'eau et de sel
Ictère	Excès de bile dans le peau, coloration jaune
Méthémoglobinémie	Diminution de la capacité des globules rouges à transporter de l'oxygène
Monocentrique	Un seul centre de recrutement
Néphroprotecteur	Protège les reins
Potentiel d'action	Variation brève de la charge électrique des neurones
Promédicament	Nécessité d'être transformé par les enzymes pour avoir une action thérapeutique
Prostaglandines	Hormones tissulaires
Rash cutané	Réaction cutanée de courte durée
Réaction anaphylactique	Réactions allergiques brutales
Récepteurs ionotropes	Récepteur qui entraîne l'ouverture d'un canal ionique membranaire
Rétrospective	Comparaison de deux groupes d'individus
Sérotonine	Neurotransmetteur
Transversale	Recherche par observation, analyse de données
Vasodilatatrice	Substance qui permet de dilater les vaisseaux

INTRODUCTION

Suite aux stages en milieu hospitalier lors de la 5^{ème} année du cursus universitaire de pharmacie, notamment celui de Médecine Intensive et Réanimation (MIR), je me suis posée beaucoup de questions sur les intoxications. Nous étions confrontés à de nombreuses entrées en MIR pour causes d'intoxications médicamenteuses diverses, chose que je considérais comme évitable ou du moins évitable une seconde fois.

En officine, nous sommes peu confrontés à celles-ci ou du moins indirectement, pourtant nous sommes des acteurs principaux dans le parcours de l'intoxication de par la délivrance au comptoir. Je me suis d'abord demandée s'il était possible d'établir une communication entre le milieu hospitalier et officinal pour relayer ses intoxications afin de les prévenir et éviter les suivantes. Le sujet étant trop complexe et surtout très large, je me suis focalisée sur le paracétamol. C'est un médicament facile d'accès et source de nombreuses intoxications d'où mon intérêt.

Le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée ainsi que dans le traitement des états fébriles. Antalgique de palier I selon la classification établie par l'OMS, le mécanisme d'action incertain malgré sa forte utilisation rend cette molécule passionnante. Il est aujourd'hui, grâce à son efficacité et son faible nombre de contre-indication, l'antalgique le plus consommé en France.

Il est présent dans plus de 200 médicaments, souvent avec des noms de marque bien différents. C'est pour cela que le mésusage du paracétamol est très facile en combinant ces différentes spécialités. Son utilisation est sécuritaire mais une hépatotoxicité peut survenir en dépassant les doses thérapeutiques recommandées.

De nombreuses mesures ont été prises afin de limiter la toxicité du paracétamol, que ça soit par la mise en garde sur les boîtes mais aussi par le retrait de la vente libre en pharmacie. C'est pour cela que nous reverrons dans une première partie, l'histoire du paracétamol ainsi que les dispositifs réglementaires qui ont été mis en œuvre pour sécuriser son utilisation pour enfin aborder l'épidémiologie en France et dans le monde entier.

La partie suivante s'intéresse à l'étude faite sur le CHU de Grenoble entre 2018 et 2021, visant à observer l'évolution du nombre d'intoxications suite aux mesures réglementaires et l'impact de celle-ci. L'intérêt de ce travail étant de démontrer l'impact des réglementations en vigueur pour limiter l'intoxication au paracétamol et de trouver une alternative à celles-ci, si elles ne s'avèrent pas suffisante.

Enfin, la dernière partie aborde les stratégies de minimisation des risques déjà existantes et élargit la problématique afin de trouver d'autres alternatives pour réduire de manière significative les cas d'intoxications au paracétamol en France.

1. Le paracétamol, généralités

1.1. Histoire de sa découverte fortuite

La découverte du paracétamol se résume à une erreur de dispensation, en 1886. C'est à l'Université de Strasbourg, le professeur Kussmaul demande à ses deux internes nommés Arnold Cahn et Paul Hepp de prescrire un antiparasitaire, le naphthalène, à un patient souffrant de parasitose intestinale. L'état du patient ne s'améliorait pas et la parasitose était toujours présente. Cependant, une baisse de la température corporelle a été constatée, soit un puissant effet antipyrétique. Après plusieurs investigations des deux protagonistes, le mystère s'éclaircit. Le pharmacien, fournisseur des principes actifs, a fait livrer de l'acétanilide au lieu du naphthalène. C'est ainsi que l'acétanilide, précurseur du paracétamol avec sa formule C_8H_9NO a démontré son action antipyrétique. Les effets indésirables de l'acétanilide notamment les cas de cyanose due à la méthémoglobinémie, ont par la suite poussé les chercheurs à trouver d'autres dérivés de cette dernière (1).

En 1878, deux dérivés synthétisés par Morse ont été retenus : la phénacétine et le N-acétyl-P-aminophénol. Ces deux composés ont été utilisés en thérapeutique à partir de 1887 par Von Mering qui a privilégié l'utilisation de la phénacétine qu'il pensait moins toxique. La phénacétine, toujours dans l'ombre de l'aspirine, a finalement commencé à connaître son heure de gloire dans « des mélanges contre les maux de tête » ou en vente libre en association avec de l'aspirine, de la caféine et bien d'autres molécules (1).

La phénacétine eut finalement quelques limites. En effet, sa surconsommation a entraîné d'importants effets indésirables tels que des lésions rénales graves plus connues sous le nom de « néphropathies analgésiques » ainsi que des cas de cyanoses due à une méthémoglobinémie. Par la suite, en 1948, Brodie et Axelrod ont démontré que le principal effet antipyrétique de l'acétanilide est lié à son métabolite le N-acétyl-P-aminophénol tandis que l'effet lié au cyanose lui est dû à un dérivé nommé le phénylhydroxylamine. C'est ainsi que le paracétamol a été commercialisé dans les années 50 pour par la suite, devenir la molécule populaire que nous connaissons actuellement surpassant même depuis les années 1980 l'intérêt pour l'aspirine (1).

Voici la molécule chimique du paracétamol ou N-(4-hydroxyphényl)acétamide :

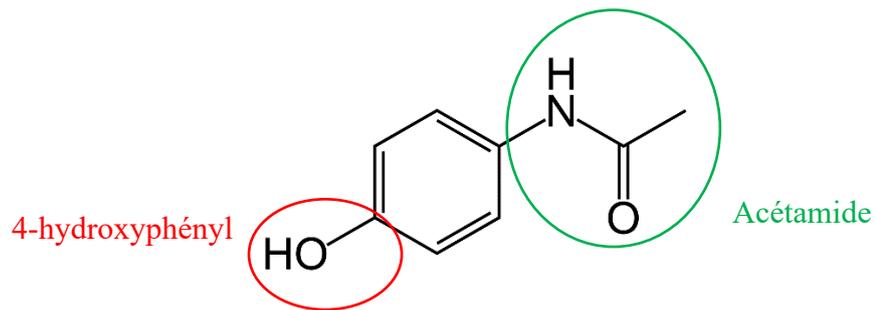


Figure 1 : Structure chimique du paracétamol

[Source : <https://latetsdrugs.blogspot.com/2011/01/paracetamol-chemical-structure.html> , consultée le 23/11/23]

1.2. Généralités sur le paracétamol

1.2.1. Indications

Le paracétamol possède deux indications, le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre, chez l'adulte et l'enfant dès la naissance. Il s'agit d'un analgésique de palier 1 selon la classification de l'OMS (2).

1.2.2. Posologie

La posologie du paracétamol dépend de deux critères de choix qui sont l'âge et le poids du patient. Les posologies par voie orale sont résumées dans le tableau suivant :

Age et poids	Posologie
Enfants < 27 kg (- de 8 ans)	60 mg/kg/jour répartie en plusieurs prises soit 15 mg/kg toutes les 6 heures
Enfants entre 27 et 40 kg (8 et 13 ans)	1 comprimé ou 1 gélule de 500 mg toutes les 6 heures sans dépasser 4 comprimés de 500 mg par jour (2g maximum par jour)
Enfants entre 41 et 50 kg (12 et 15 ans)	1 comprimé ou 1 gélule de 500 mg par jour toutes les 4 heures sans dépasser 6 comprimés par jour (3g maximum par jour)
Adultes et enfants de plus de 50 kg (> 15 ans)	1 comprimé de 1 g , 1 à 3 fois par jour sans prendre 2 comprimés de 1 g en même temps et en laissant un intervalle de 6 heures entre chaque prise (3g maximum par jour)

Pour les douleurs intenses, sur avis médical, la posologie peut être augmentée à 1 g 4 fois par jour (3).

Par ailleurs, il est recommandé de ne pas dépasser 3 g/j chez les adultes de moins de 50 kg ; en cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie) ; déshydratation.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, il est recommandé de ne pas dépasser 2 g de paracétamol par jour (4).

Chez l'insuffisant rénal, la posologie est la suivante selon la fonction rénale : (5)

Débit de filtration glomérulaire	Dose
10-50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
<10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

Le paracétamol existe également sous forme de suppositoire chez les enfants. Il est déconseillé d'utiliser cette forme en cas de diarrhées en ne dépassant pas les 4 suppositoires par jour. Le traitement par voie rectale doit être le plus court possible. (6)

Âge	Poids	Posologie usuelle et dose maximale
Nourrissons de la naissance à 1 mois	3-4 kg	50 mg soit un demi-suppositoire de 100 mg, à renouveler au bout de 6 heures sans dépasser 4 demi-suppositoires par jour
Nourrissons de 2 à 9 mois	5-8 kg	un suppositoire de 100 mg, à renouveler au bout de 6 heures sans dépasser 4 suppositoires par jour
Nourrissons de 6 à 24 mois	8-12kg	un suppositoire de 150 mg, à renouveler au bout de 6 heures sans dépasser 4 suppositoires par jour
Enfants de 2 à 5 ans	12-16kg	un suppositoire de 200 mg, à renouveler au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour
Enfants de 4 à 9 ans	15-24kg	un suppositoire de 300 mg, à renouveler au bout de 6 heures sans dépasser 4 suppositoires par jour

1.2.3. Contre-indications et précautions d'emploi

La principale contre-indication du paracétamol est la présence d'une insuffisance hépatique sévère.

Il est à utiliser avec précaution dans les cas de figure suivants (4) :

- Chez des personnes avec un poids < 50 kg
- En cas d'insuffisance rénale
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée
- De syndrome de Gilbert (patients déficitaires en UDP-glucuronyltransférase, indispensable dans le métabolisme du paracétamol)
- En cas d'alcoolisme chronique
- En cas de déficience en glucose-6-Phosphate déshydrogénase
- En cas de malnutrition chronique, anorexie, boulimie ou cachexie
- En cas de déshydratation ou d'hypovolémie (7)

1.2.4. Interactions médicamenteuses

Il y a deux risques interactions médicamenteuses avec le paracétamol, faisant l'objet de précautions d'emploi.

Tout d'abord, le risque d'interaction avec les médicaments **antivitamines K (AVK)** : le paracétamol augmenterait l'effet des AVK, à l'origine d'augmentation du risque hémorragique aux doses maximales de 4 g par jour et ce pendant minimum 4 jours. Les autres anticoagulants ne sont pas concernés par cette interaction. (4)

Pour pallier ce risque d'interactions, un **contrôle plus fréquent de l'INR** est conseillé ainsi que, si nécessaire, une adaptation de la posologie de l'AVK durant le traitement, puis à l'arrêt de celui-ci.

La deuxième interaction concerne la **flucloxacilline** (pénicilline soumise à prescription hospitalière). La prise concomitante de ces deux molécules est à l'origine d'acidose métabolique à trou anionique élevé, surtout chez les patients concernés par les précautions d'emploi. (4)

Il faut également être vigilant à une prise concomitante d'autres traitements hépatotoxiques de même qu'avec des inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital, le topiramate, la phénytoïne et la rifampicine. (4)

1.2.5. Effets indésirables

Les effets indésirables du paracétamol sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition. Ceux-ci sont rares ou bien de fréquence indéterminée. (4)

Les effets indésirables rarement rencontrés, qui concerneraient entre 1 cas sur 10 000 à 1 cas sur 1 000, sont surtout des réactions d'hypersensibilité, un érythème, un rash cutané ou bien une urticaire. Ces manifestations cutanées nécessitent l'arrêt immédiat du traitement. Des cas de purpura ont également été signalés nécessitant l'arrêt immédiat du traitement avec une réintroduction uniquement sur avis médical. D'autres cas de thrombopénies, leucopénies et neutropénies ont également été rapportés.

Les effets indésirables de fréquence indéterminée, du fait d'un manque d'informations permettant d'estimer la fréquence sur les bases de données disponibles, sont les suivants :

- Réaction anaphylactique (avec hypotension), choc anaphylactique et œdème de Quincke qui sont des symptômes nécessitant l'arrêt définitif de ces traitements
- Bronchospasme surtout chez des patients asthmatiques qui ont une sensibilité pour l'aspirine et d'autres AINS
- Troubles digestifs : diarrhées et douleurs abdominales
- Dysfonction hépatique avec des enzymes hépatiques augmentées
- Érythème pigmenté fixe (4)

1.2.6. Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol sont résumés dans le tableau suivant :

Phase	Données concernant le paracétamol
Absorption (8)	<ul style="list-style-type: none">• Rapide et presque totale par voie orale, au niveau de l'intestin grêle• Biodisponibilité absolue par voie orale = 80%• Pic plasmatique maximal entre 30 et 60 minutes après ingestion
Distribution (5)	<ul style="list-style-type: none">• Distribution rapide à travers les tissus• Liaison aux protéines plasmatiques faible• Tmax de 30 minutes à 2 heures• Cmax de 5 à 20 µg/mL• Durée d'action de 3 à 4 heures• Franchissement du placenta et passage faible dans le lait maternel
Métabolisme (5)	<p><i>Voir schéma ci-dessous</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Effet de premier passage hépatique faible de 20 %• Vd = 0,9 L/kg
Élimination (5)	<ul style="list-style-type: none">• Principalement urinaire (> 90% dose initiale) sous forme glucuroconjuguée (60 à 80%) mais aussi sulfoconjuguée (20 à 30%) et 5% éliminée sous forme inchangée• Demi-vie d'élimination de 2 heures

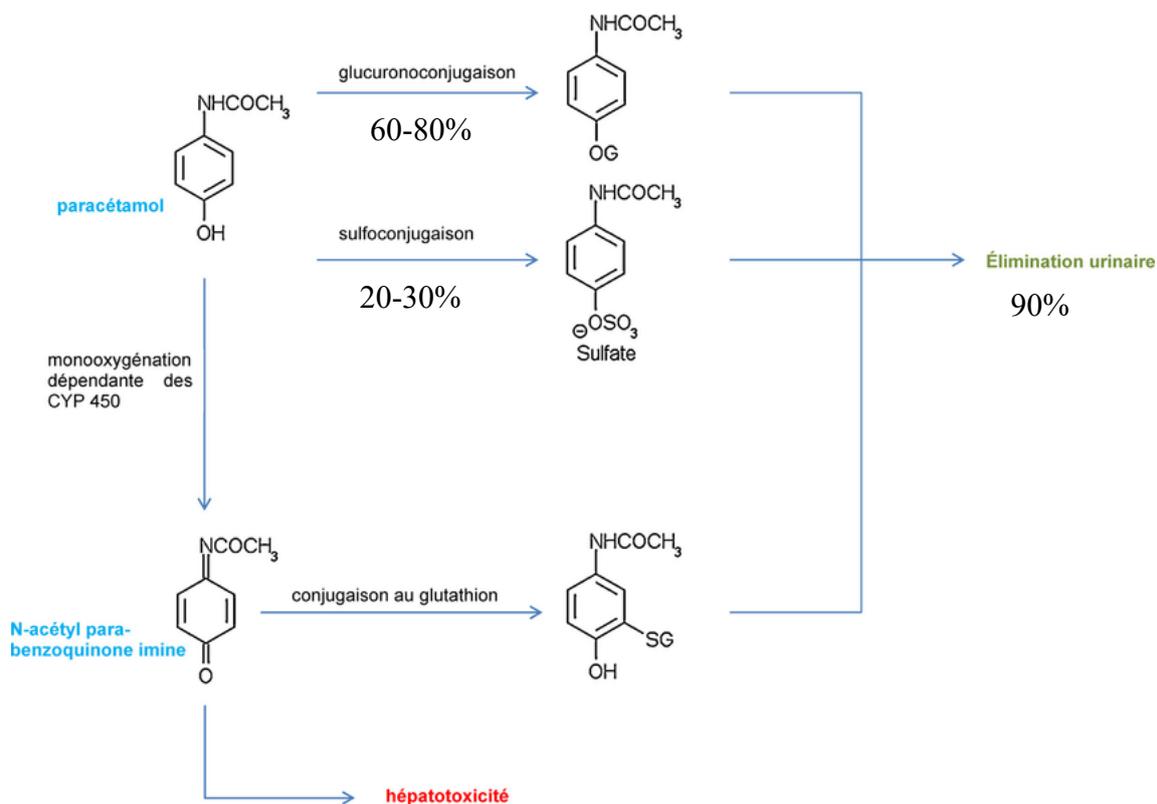


Figure 2 : Métabolisme du paracétamol

[Source : https://www.researchgate.net/figure/Metabolisme-du-paracetamol-Il-existe-un-mecanisme-predominant-et-saturable-de_fig1_270007272, consultée le 18/09/2023]

Il existe bien sûr des variations physiopathologiques, notamment chez l'insuffisant rénal chez qui l'élimination est bien plus longue, ou encore l'insuffisant hépatique pour qui la métabolisation est rapidement saturée, à l'origine d'adaptation posologique dans ces populations. (5)

1.2.7. Pharmacologie

Le mécanisme d'action du paracétamol reste méconnu. Il n'a pas d'effet anti-inflammatoire, car c'est un inhibiteur faible des cyclo-oxygénases (COX) périphériques, mais il serait un puissant inhibiteur de COX au niveau du système nerveux central, ce qui pourrait être à l'origine de son effet analgésique et antipyrétique. Il aurait aussi des propriétés antioxydantes. (9)

Sa propriété antipyrétique s'explique par son action au niveau de l'hypothalamus. Le paracétamol agit directement au niveau des centres régulateurs hypothalamiques ce qui induit une régulation de la fièvre. (10)

Au niveau de l'hypothalamus, lorsqu'un agent infectieux pénètre dans la zone, il y a une augmentation de la production de la prostaglandine E2 par la COX. Cela est à l'origine de la fièvre. Le paracétamol a un pouvoir inhibiteur fort sur la COX au niveau du système nerveux central, ce qui diminue la production d'E2 et donc de la fièvre. (11)

Concernant son pouvoir analgésique, le paracétamol agit uniquement après sa métabolisation, il s'agit donc d'un promédicament. Lors de son passage hépatique, le paracétamol est désacétylé en para-aminophénol qui peut franchir la barrière hémato-encéphalique. Au niveau cérébral, l'enzyme *Fatty Acid Amine Hydrolase* (FAAH) le métabolise en un métabolite nommé AM404. Celui-ci se lie aux récepteurs TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloïde 1*) pour les activer sur certaines structures cérébrales. Les récepteurs TRPV1 sont des récepteurs ionotropes activés par des molécules de la famille des vanilloïdes, ils agissent dans les mécanismes nociceptifs en provoquant l'entrée d'ions Ca^{2+} lors de leur stimulation. Cette entrée massive d'ions Ca^{2+} va créer une dépolarisation neuronale ainsi qu'un potentiel d'action. En lien avec d'autres acteurs du système nerveux tels que le récepteur aux cannabinoïdes CB1 ainsi que le canal calcique Cav3.2, il y a une activation des voies bulbo spinales sérotoninergiques. La sérotonine délivrée va permettre d'inhiber le neurotransmetteur à l'origine de la douleur. (8)

Voici un schéma illustrant le possible mode d'action du paracétamol :

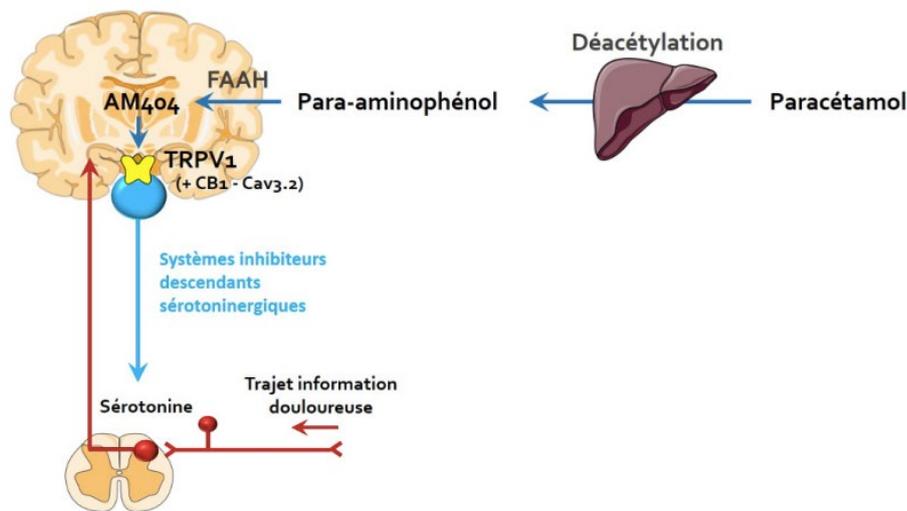


Figure 3 : Hypothèse du mécanisme d'action antalgique du paracétamol

[Source : http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2020/11/PaSAuRA_nume%CC%81ro-3.pdf,

consultée le 20/09/2023]

1.3. Toxicologie

1.3.1. Doses toxiques

La toxicité hépatique chez les adultes survient en général à partir de 10 g de paracétamol ingéré. Quelques cas d'hépatotoxicité ont été rapportés chez des patients à jeun ayant consommé entre 4 g et 10 g de paracétamol. Les décès concernent généralement des personnes ayant consommé plus de 15 g. (12) La dose toxique chez l'enfant est de 200 mg/kg. (13)

1.3.2. Mécanisme de l'intoxication

Le paracétamol est principalement métabolisé par des réactions de conjugaison pour plus de 90% de la dose initiale ingérée.

Il peut aussi être métabolisé par le CYP2E1, oxydant biochimique puissant, en NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine) pour 5 à 10% de la dose initiale. Ce métabolite est réactif et se conjugue au glutathion pour former du mercaptate qui est ensuite éliminé dans les urines. (14)

Lors d'une intoxication au paracétamol, les réactions de conjugaison sont saturées. Le stock de glutathion est épuisé donc le NAPQI n'est pas éliminé et s'accumule pour former des

liaisons avec des macromolécules hépatiques entraînant de fait un phénomène de toxicité. L'épuisement du stock de glutathion est à l'origine d'un stress oxydant et d'une peroxydation lipidique à l'origine d'un phénomène inflammatoire qui induit la lyse des hépatocytes et donc une hépatite cytolytique. (10)

Le NAPQI, composant lipophile, traverse la membrane mitochondriale pour se lier aux constituants mitochondriaux pour induire une phosphorylation oxydative et un gonflement de la mitochondrie qui va la faire exploser libérant ainsi des facteurs de mort cellulaire en grande quantité. Cette libération est à l'origine d'apoptose et de nécrose cellulaire qui sont dose-dépendants. (10)

La zone nécrosée est souvent la zone centrolobulaire riche en CYP450 ce qui conduit à une insuffisance hépatique et à une hépatite fulminante. (10)

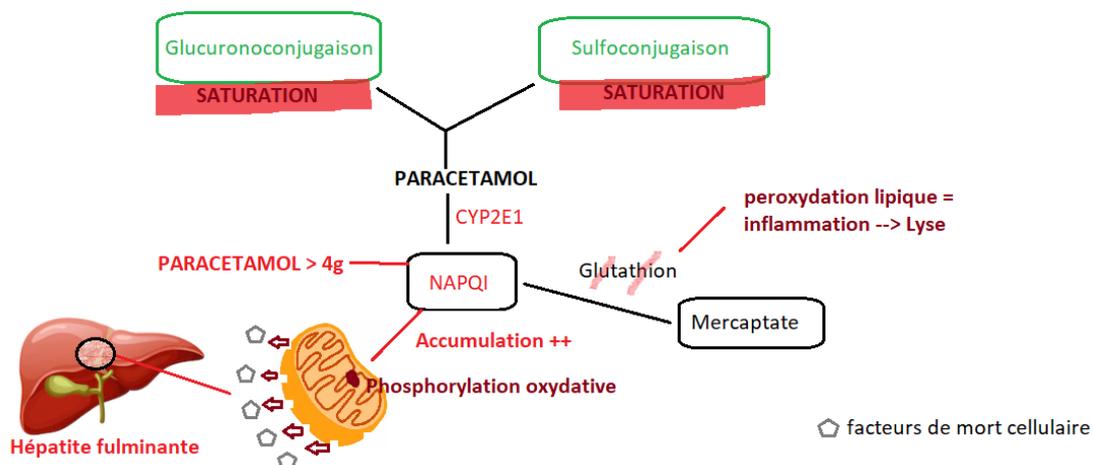


Figure 4 : Mécanisme de la toxicité du paracétamol

[Source : schéma réalisé le 30/09/2023 par Tatiana DE SOUSA]

1.3.3. Diagnostic

Le diagnostic d'une intoxication par le paracétamol est fait par un dosage plasmatique de paracétamol mais aussi par l'anamnèse du patient qui cependant n'est pas toujours fiable. (15)

Les symptômes de l'intoxication par le paracétamol se différencient en plusieurs stades :

- Stade A : vomissements survenant au bout de quelques heures, nombreux cas asymptomatiques
- Stade B : nausées, vomissements et douleurs abdominales survenant entre 24 et 72 heures après l'ingestion. Une prise de sang révèle que les facteurs du fonctionnement hépatique sont défailants.
- Stade C : vomissements intensifiés au bout de 72h à 96h. Les lactates ainsi que les ASAT et ALAT sont très mauvais ; apparition possible d'un ictère provoqué par une hyperbilirubinémie, voire même d'une hémorragie. Insuffisance rénale aiguë, ou pancréatite dans certains cas.
- Stade D : Au-delà de 5 jours, on retrouve un rétablissement de l'individu ou bien une insuffisance hépatique suivi d'une dysfonction d'autres organes pouvant mener à la mort. (11)

L'évaluation du risque hépatotoxique en fonction de la paracétamolémie se fait selon le nomogramme de Prescott ou de Rumack-Matthew. Pour pouvoir utiliser ce nomogramme il faut respecter 3 critères : (16)

- L'intoxication doit avoir lieu après une ingestion unique de paracétamol
- Il faut connaître l'heure de l'ingestion
- La paracétamolémie doit être dosée au minimum 4 heures après l'ingestion

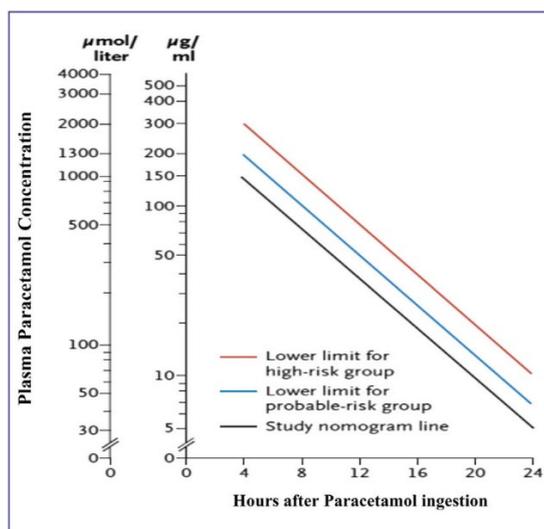


Figure 5 : Nomogramme de Prescott

[Source : <https://clemedicine.com/132-item-66-therapeutiques-antalgiques-medicamenteuses-et-non-medicamenteuses/>, consultée le 02/10/2023)

Ce graphique prend en compte le taux plasmatique de paracétamol en fonction du délai depuis l'ingestion. Il existe trois seuils, le premier au-dessus duquel un risque d'hépatotoxicité est possible (en noir sur la figure), un second avec un risque d'hépatotoxicité probable (en bleu), et un dernier qui concerne les patients à très haut risque (en rouge). (17)

Le nomogramme de Prescott ne peut être utilisé que pour les intoxications aiguës par des doses isolées. Dans la pratique, le patient est souvent hospitalisé au-delà de la 15^{ème} heure, soit un délai ne permettant plus l'utilisation du nomogramme. (13)

En raison de ces contraintes drastiques, si le nomogramme n'est pas utilisable, il est obligatoire d'administrer l'antidote du surdosage en paracétamol. (10)

1.3.4. Prise en charge

Pour des patients pris en charge 4 h après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique de paracétamol, la décontamination gastro-intestinale est recommandée. Cette décontamination gastro-intestinale repose sur le **charbon activé** 1 g/kg (maximum 50 g) par voie orale. Par contre, les traitements évacuateurs (lavage gastrique, vomissements induits) sont aujourd'hui totalement abandonnés, car moins efficaces que le charbon activé. (18)

Le traitement d'une intoxication au paracétamol est aujourd'hui protocolisé, dont le principal acteur est la **N-acétylcystéine** (NAC). La NAC est un précurseur du glutathion, qui va donc permettre l'élimination du NAPQI. Il possède aussi une action vasodilatatrice hépatique, ce qui va améliorer l'oxygénation tissulaire. C'est aussi un néphroprotecteur, anti-oxydant et un anti-inflammatoire. (18)

Voici un exemple de protocole hospitalier à suivre face à une intoxication au paracétamol :

Protocole NAC IV (21 heures)	Protocole NAC PO (72 heures)
<ul style="list-style-type: none"> • 1^{re} dose: 150 mg/kg sur 1 heure • 2^e dose: 50 mg/kg sur 4 heures, soit 12,5 mg/kg/heure • 3^e dose: 100 mg/kg sur 16 heures, soit 6,25 mg/kg/heure 	140 mg/kg puis 17 x 70 mg/kg toutes les 4 heures
<p>Le protocole de 21 heures doit être poursuivi 16 heures de plus (6,25 mg/kg/heure) en cas de paracétamolémie résiduelle ou si le patient présente une hépatotoxicité persistante à la fin de la troisième dose. Chez la femme enceinte ou chez le patient avec une hépatite fulminante, la deuxième dose de NAC IV est maintenue pendant une durée minimale de 48 heures.</p>	

Tableau 1 : Les 4 stades de l'intoxication aiguë au paracétamol

[Source : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-394/intoxication-aigue-au-paracetamol>, consulté le 02/10/2023]

Voici un algorithme de prise en charge de l'intoxication au paracétamol, selon le délai post intoxication et la dose ingérée :

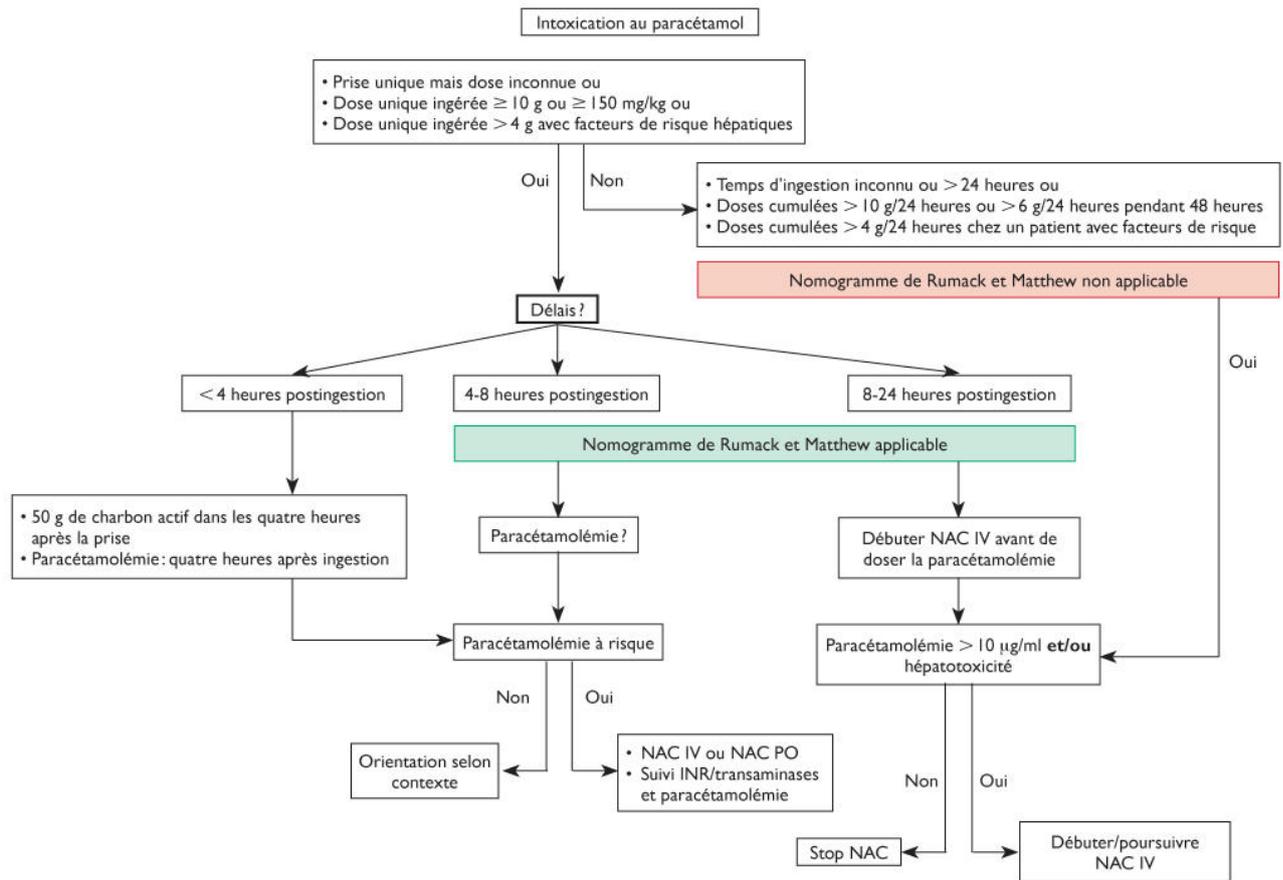


Figure 6 : Algorithme de prise en charge de l'intoxication au paracétamol

[Source : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-394/intoxication-aigue-au-paracetamol>, consultée le 02/10/2023]

Bien que le paracétamol soit dialysable, du fait de son Vd, cette option n'est pas recommandée, compte tenu de l'efficacité et de la disponibilité de la NAC. L'efficacité de cette option n'a pas été suffisamment évaluée.

1.3.5. Risques de complications

La prise en charge de l'insuffisance hépatique sévère peut nécessiter une transplantation hépatique dans certains cas. La transplantation hépatique est un traitement envisagé en cas d'hépatite fulminante. L'intoxication au paracétamol est la 1^{ère} cause de transplantation hépatique devant les hépatites virales. (19)

Les critères de King's College permettent de déterminer si une transplantation est nécessaire ou non en cas d'hépatite fulminante secondaire à une intoxication au paracétamol.

Le pH artériel après remplissage vasculaire est le meilleur facteur pronostic : plus ce pH artériel est élevé (supérieur à 7,45), plus le taux de survie augmente. Lorsque le pH artériel est inférieur à 3, le temps de prothrombine > 100 s et la créatininémie > 300 µmol/l chez des patients atteints d'une encéphalopathie de grade III ou IV, la sensibilité pour le décès est de 77%. (20)

Le paracétamol reste cependant une étiologie de l'insuffisance hépatique avec un pronostic favorable (68% de rémission sans transplantation). (17)

L'atteinte rénale concomitante est dépendante de la sévérité de l'intoxication au paracétamol. Les lésions rénales aiguës sont principalement dues à une nécrose tubulaire aiguë. Des lésions endothéliales vasculaires peuvent également survenir. Dans les cas les plus sévères, un syndrome hépatorénal peut se développer. (21)

1.4. Épidémiologie

1.4.1. Épidémiologie en France

1.4.1.A. Consommation de paracétamol

Le paracétamol est le médicament le plus vendu en France. Près de 200 médicaments contenant cette molécule sont actuellement en vente sur le territoire. On estime qu'il se vend environ 14 boîtes par seconde avec un ratio de plus de 500 millions de boîtes par an et cela en 2018.(22)

La consommation de paracétamol a subi une augmentation de 53% en France entre 2006 et 2015.(23)

Environ 84% des boîtes sont délivrées à la suite d'une prescription et seulement 16% sont achetées en accès libre. Une autre étude a démontré que le dosage à 1000 mg est largement préféré, avec une augmentation de 140%, contrairement à celui de 500 mg qui connaît une baisse de 20% en 2018.(24)

La figure suivante montre les 10 médicaments les plus vendus en France en 2015. Huit d'entre eux contiennent du paracétamol (dont le nom de spécialité est encadré sur le graphique ci-dessous), en monothérapie ou en association, dont les 4 premiers.

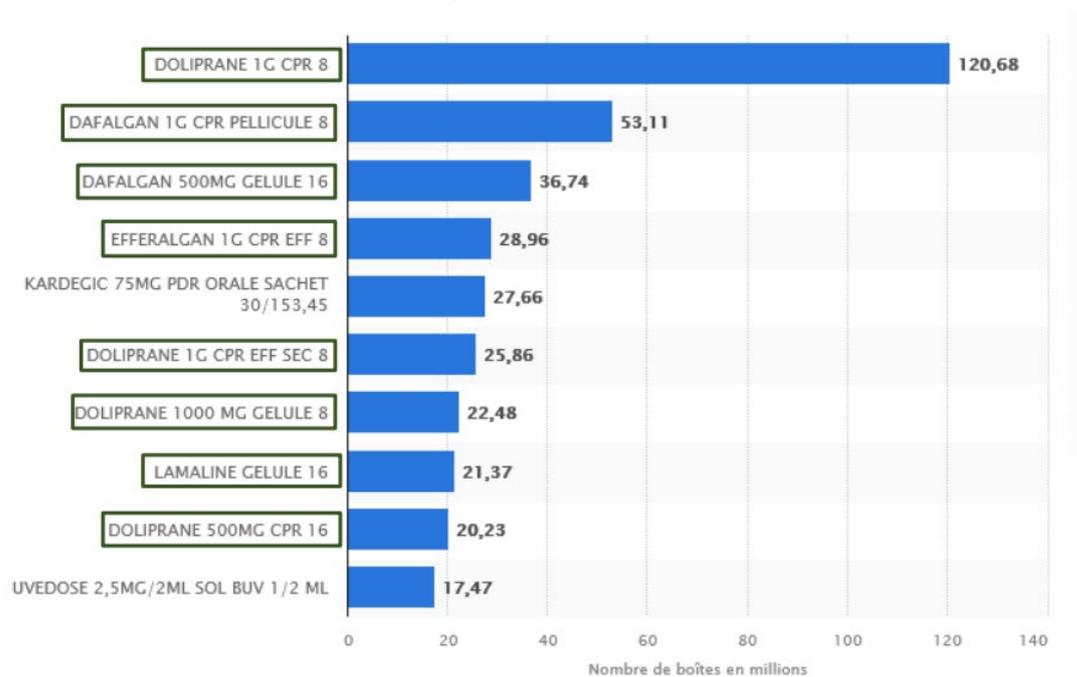


Figure 7 : Classement des 10 médicaments les plus vendus en France en 2015

[Source : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573513/document>, consulté le 11/10/2023]

Le site internet Open SNDS montre que le nombre de boites de paracétamol seul remboursé en France est supérieur à 400 millions de boites par an, depuis 2014. Ces données de remboursement n'incluent que les officines, et non les établissements de santé.

1.4.1.B. Intoxication au paracétamol

En France, un observatoire en Ile-de-France a démontré que le paracétamol est le deuxième médicament générant des appels aux centres anti poisons (CAP). (25)

Entre 2007 et 2017, il est estimé que le nombre d'admissions à l'hôpital suite à des cas d'intoxications au paracétamol s'élevait à 95 668 personnes. On recense une nette augmentation du nombre de cas durant la période. Le nombre de personnes présentant une lésion hépatique a subi une nette croissance de plus de 108% durant cette période d'essai. (19)

Lors d'une étude menée par le centre d'addictovigilance de Grenoble en 2019 sur les décès toxiques par antalgiques, 154 dossiers différents ont été traités depuis 2013 avec des intoxications aux opioïdes, mais aussi à d'autres antalgiques. 11 décès ont été retenus face à l'imputabilité du paracétamol (soit environ 7%) dont 4 pour des raisons suicidaires (soit 36%) ce qui démontre l'impact important du paracétamol qui est un antalgique en accès libre. (26)

1.4.2. Épidémiologie dans le reste du monde

1.4.2.A. Consommation et intoxication en Europe : l'exemple du Royaume-Uni

L'intoxication au paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë en Europe. Elle engendre une atteinte multiviscérale comprenant notamment une défaillance circulatoire vasoplégique, une défaillance rénale. Les manifestations neurologiques de l'insuffisance hépatique aiguë (encéphalopathie, œdème cérébral, hypertension intracrânienne) peuvent conduire au décès par engorgement cérébral. Elle représente 46% des causes d'insuffisance hépatique aiguë aux USA et 61% en Angleterre. (27)

Au Royaume-Uni, la consommation en paracétamol est de 6 300 tonnes de boîtes vendues par an. C'est environ 35 tonnes par million d'habitants soit 70 comprimés par habitant chaque année. (28)

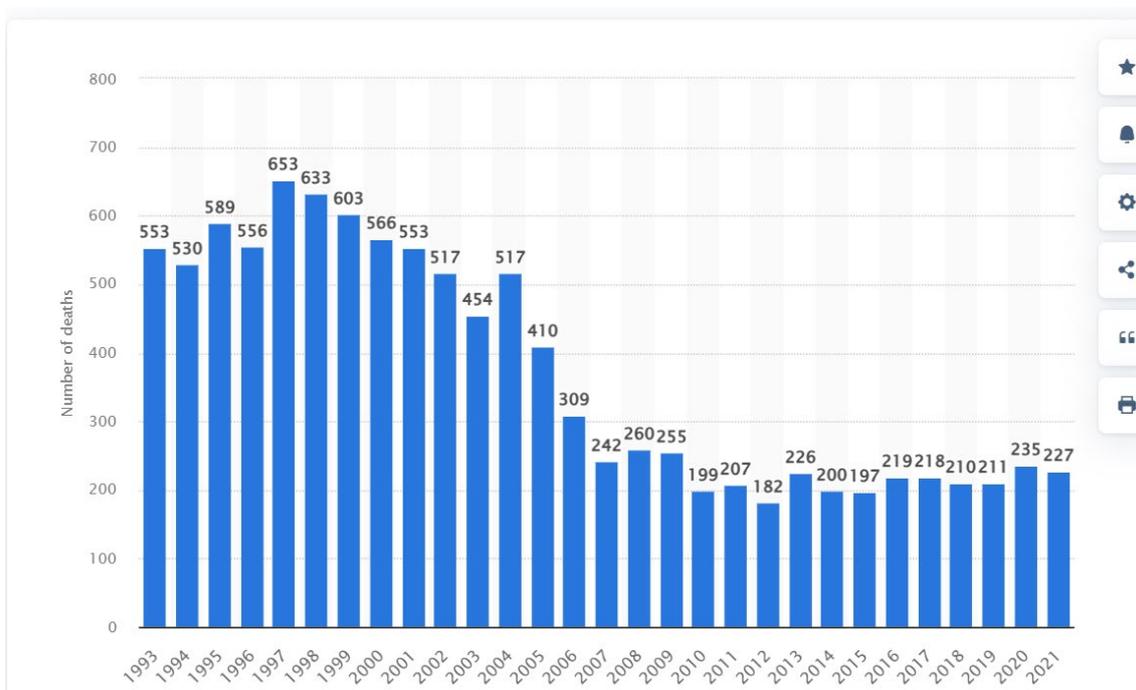


Figure 8 : Décès par intoxication au Royaume-Uni

[Source : <https://www.statista.com/statistics/471227/death-by-paracetamol-drug-poisoning-in-england-and-wales/>, consultée le 13/09/2023]

Ce graphique démontre le nombre de décès par intoxication au paracétamol en Angleterre et au Pays de Galles entre 1993 et 2021. Le nombre de morts a diminué depuis les années 1993 mais il stagne quasiment au même niveau depuis 2007. En 2021, le nombre de décès au Royaume-Uni lié à une intoxication au paracétamol était de 227 individus, ce qui reste tout de même considérable.

1.4.2.B. Consommation et intoxication aux Etats-Unis

Le nombre d'ordonnances réalisées avec du paracétamol aux Etats-Unis en 2020 était de 5 610 163 milliards. (29) On dénombre 3 000 hospitalisations par an aux Etats unis soit 20% des cas admis à l'hôpital en 2017. C'est la 4^{ème} molécule responsable de décès toxique aux USA. (25)

C'est la cause principale de transplantation hépatique aux Etats-Unis. Le paracétamol est responsable de 56 000 entrées aux urgences chaque année se traduisant par 3000 hospitalisations et 500 décès. On estime que la moitié des entrées serait due à une intoxication non intentionnelle. (30)

1.4.2.C. Consommation et intoxication dans d'autres pays

En Nouvelle-Zélande ainsi qu'en Australie, le paracétamol est responsable de la majeure partie des intoxications médicamenteuses. (31) Ces pays ont vu une augmentation de 44% entre les années 2006-2007 et les années 2016-2017. Cela correspond à 95 000 entrées pour hospitalisations sur cette période. Le taux de lésions hépatiques a augmenté de 50%. On estime à 200 personnes le nombre de décès au cours de ces 10 années d'étude.(32)

1.5. Dispositions réglementaires

1.5.1. Limitation de la quantité par boîtes dans les années 80

En 1982, la France est le premier pays européen à restreindre la quantité de paracétamol à 8 grammes par boîte, le but étant de limiter le nombre d'intoxications et leur gravité potentielle.(33)

1.5.2. Retrait de l'accès en vente libre depuis 2020

Le 15 Janvier 2020, l'ANSM décide de ne plus laisser le paracétamol ainsi que tous les autres AINS en accès libre dans les pharmacies. Les médicaments à base de paracétamol restent disponibles sans ordonnance mais le but est de renforcer le conseil du pharmacien et donc de permettre un meilleur usage de ces médicaments. Depuis cette date-là, le paracétamol se situe derrière les comptoirs des pharmaciens. Le pharmacien, par son rôle de conseiller, peut rappeler à chaque délivrance la dose quotidienne à ne pas dépasser.(34)

1.5.3. Diffusion d'un message d'alerte par rapport au risque hépatique

Le 28 Mars 2020, l'ANSM est allée plus loin dans sa lutte contre les cas d'intoxications, suite à une consultation publique, consécutive à la médiatisation d'un décès par intoxication involontaire de paracétamol. Un pictogramme (figure 9) servant à sensibiliser sur les risques hépatiques du paracétamol est apposé sur la face avant des boîtes contenant cette molécule, seul et en association.(35)

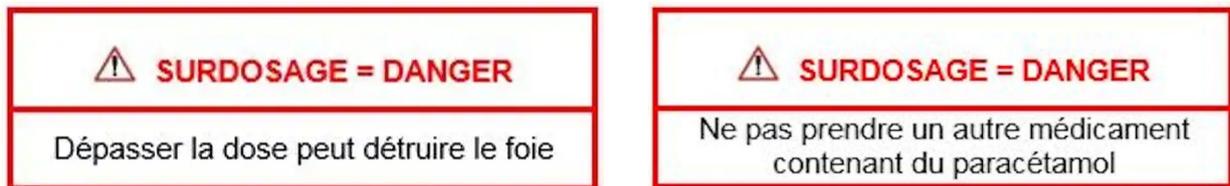


Figure 9 : Pictogramme figurant sur les boites de paracétamol seul (à gauche), ou en association (à droite)

[Source : www.ofma.fr/toxicite-du-paracetamol-sur-le-foie-message-dalerte-desormais-obligatoire-sur-les-boites/, consultée le 09/09/2023]

1.5.4. Limitation de la quantité de boites délivrable par mois

Le 19 Octobre 2022, dans un contexte de tension d'approvisionnement en paracétamol, la direction générale de la santé a conseillé aux pharmaciens de limiter le nombre de boîtes de paracétamol à 2 par personnes lors d'une demande sans ordonnance. Afin de suivre au mieux la délivrance de ces boîtes, le pharmacien est donc prédisposé à les inscrire dans le dossier pharmaceutique du patient.

Les prescripteurs se voient également limités dans leurs prescriptions. Ils doivent cantonner leur prescription de paracétamol aux seuls patients qui en ont un besoin immédiat. La posologie à privilégier est de 1 comprimé toutes les 8 heures soit 3 par jour au lieu d'un comprimé toutes les 6 heures soit 4 par jour.

L'ANSM a rédigé une notice d'information aux patients afin de leur rappeler de ne pas faire de stock de paracétamol si le besoin ne se fait pas sentir. Des règles de rappels de bon usage du paracétamol y sont également mentionnées afin de responsabiliser tout à chacun. (36)

1.5.5. Suspension de la vente de paracétamol sur internet

Toujours dans un contexte de tensions d'approvisionnement, le 4 Janvier 2023, un arrêté du Journal officiel suspend la vente des médicaments contenant du paracétamol sur internet, et cela jusqu'au 31 Janvier 2023. (37)

2. Étude des intoxications au paracétamol au CHU Grenoble-Alpes entre 2018 et 2021

2.1. Introduction

Au vu de la fréquence d'utilisation du paracétamol, sa facilité d'accès et les répercussions potentiellement gravissimes en cas de surdosage de celui-ci, de nombreuses mesures réglementaires ont été mises en place ces dernières années afin de limiter le risque hépatique en cas d'intoxication.

Toutefois, il n'existe pas encore, à l'heure actuelle, de mesure d'efficacité de ces dispositions réglementaires. C'est pour cela qu'une analyse des intoxications au paracétamol au CHU de Grenoble Alpes pourrait permettre de mettre en lumière l'importance majeure de limiter la délivrance et donc de limiter les risques de cette molécule.

Afin d'observer un éventuel impact des mesures réglementaires présentées ci-dessus, le nombre de cas de surdosage en paracétamol, confirmée par un dosage plasmatique, a été comparé sur les périodes 2018-2019 (avant la mise en place du pictogramme et le retrait en libre-accès) et 2020-2021 (après).

2.2. Méthodologie

Le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU Grenoble-Alpes, en charge du dosage plasmatique de paracétamol, a fourni tous les résultats de celui-ci réalisés entre le 01/01/2018 et le 31/12/2021.

D'après le livret biologique, le paracétamol a une toxicité potentielle si le dosage plasmatique est de 200 mg/L à partir de 4 heures après ingestion, et de 50 mg/L à partir de la 12^{ème} heure après ingestion.

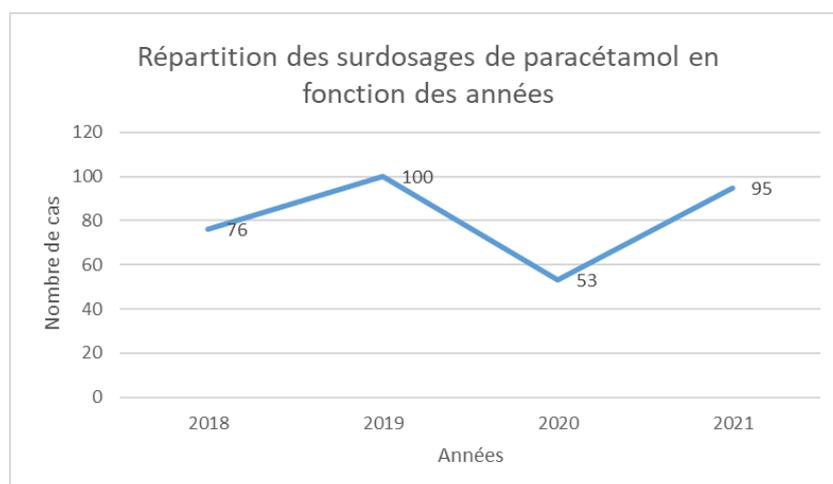
Etant donné que l'heure d'ingestion est rarement connue avec précision et qu'elle ne figure pas dans les données fournies, tous les dosages plasmatiques supérieurs à 50 mg/L ont été inclus afin de ne pas passer à côté d'un potentiel surdosage.

2.3. Résultats

Entre le 1/01/2018 et le 31/12/2021, 5361 dosages plasmatiques de paracétamol ont été réalisés, concernant 4230 patients différents.

Après exclusion des résultats < 50 mg/l, **324 dosages plasmatiques ont été analysés**, concernant 310 patients différents.

La répartition du nombre de surdosages plasmatiques en paracétamol par année est représentée dans le graphique suivant :



14 patients ont présenté plusieurs surdosages plasmatiques en paracétamol sur la période d'analyse.

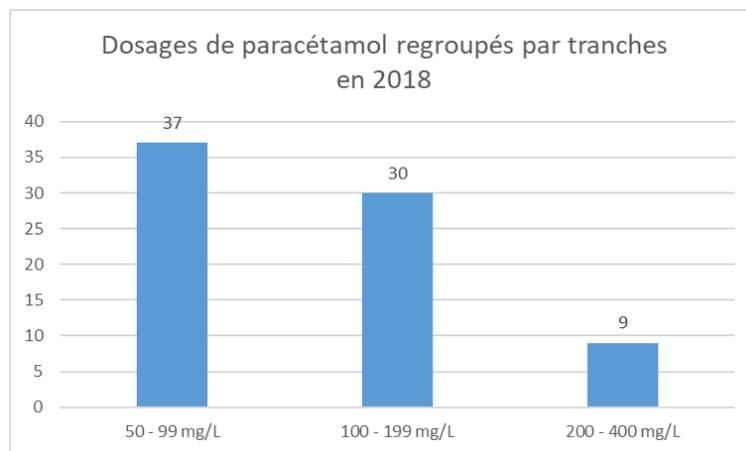
Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau suivant, sur les périodes 2018-2019 (avant les mesures réglementaires) et 2020-2021 (après) :

Période d'analyse	2018-2019	2020-2021
Nb de surdosages plasmatiques en paracétamol	176 cas	148 cas
Nb de patients différents	168 cas	142 cas
Nb patients de sexe féminin	133 (76%)	105 (71%)
Moyenne d'âge ± écart type (min, max)	29,5 ± 19 ans	29,5 ± 17,5 ans
Nb d'adultes (âge min, max)	124 (18 ans ; 118 ans)	106 (18 ans ; 96 ans)
Nb de mineurs (âge min, max)	52 (5 mois ; 17 ans)	42 (2 ans ; 17 ans)
Valeur médiane de la paracétamolémie (mg/l) (min, max)	100,85 mg/L (51,3 mg/L ; 375,4 mg/L)	101,2 mg/L (50,3 mg/L ; 946,4 mg/L)
Valeur médiane paracétamolémie chez les adultes	105 mg/L	98,2 mg/L
Valeur médiane paracétamolémie chez les mineurs	86,65 mg/L	99,48 mg/L

2.3.1. L'année 2018

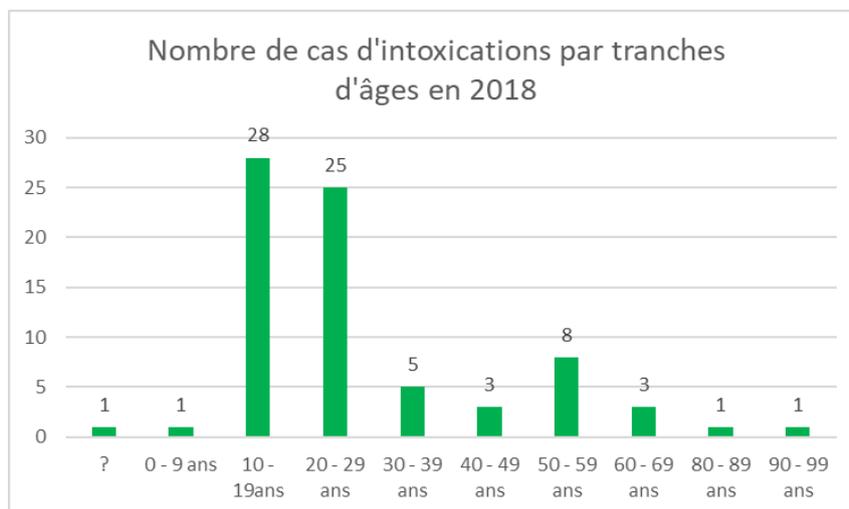
En 2018, le nombre d'intoxications au paracétamol au CHU de Grenoble s'élevait à 76 personnes.

Le graphique suivant représente les valeurs de paracétamolémie de 2018 regroupées en différentes tranches :



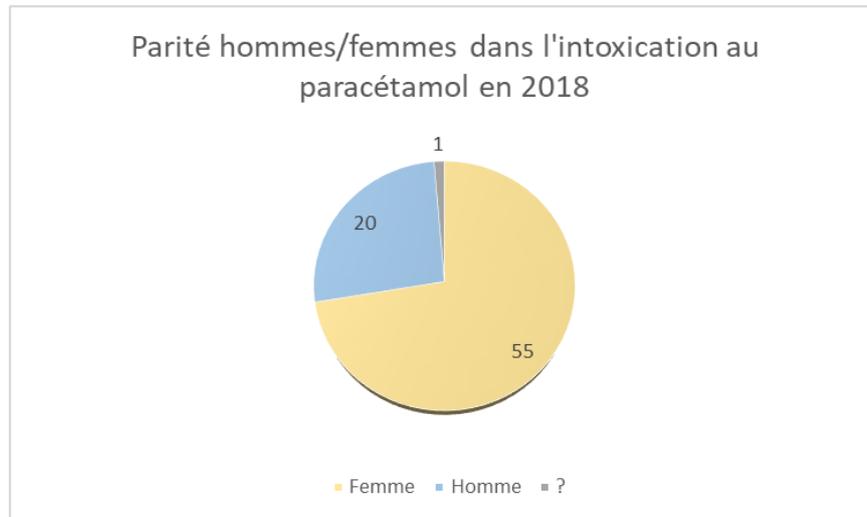
On peut remarquer qu'il y a beaucoup de valeurs entre 50 et 100 mg/L qui ne concluent pas à une toxicité directe étant donné que l'on ne connaît pas l'heure du dosage après la dernière prise de paracétamol. Les dosages les plus élevés représentent 13 % ce qui est relativement peu.

Voici le graphique des cas d'intoxications au paracétamol en 2018 catégorisés en différentes tranches d'âges :



La population la plus exposée aux intoxications au paracétamol est les jeunes notamment entre 10 et 29 ans : cette population regroupe 70 % des cas d'intoxications. La personne la plus jeune a 4 ans et la plus âgée, 94 ans.

La répartition du sexe des patients concernés par les intoxications en 2018 est représentée dans le graphique suivant :



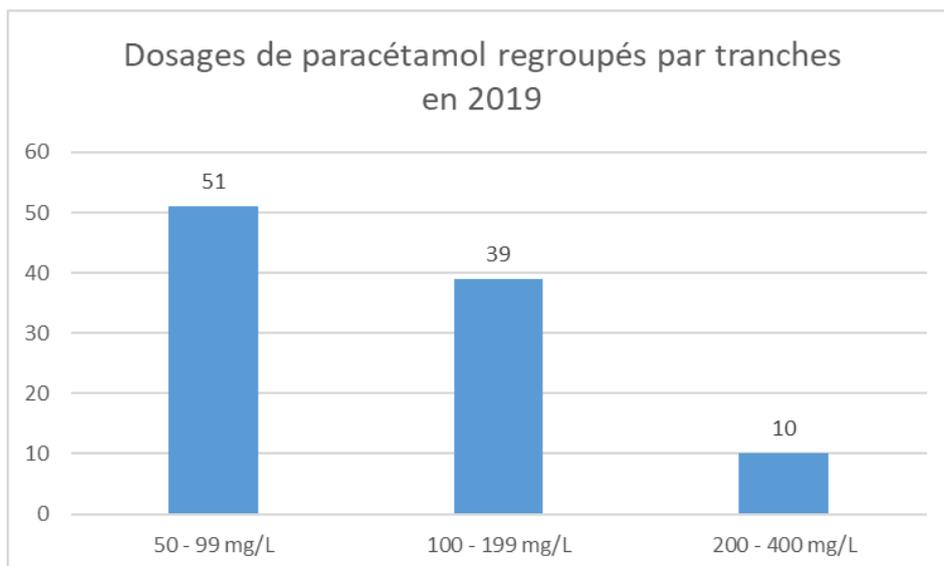
La proportion de femmes qui viennent pour intoxication au paracétamol est bien plus importante que celle d'hommes (72% pour les femmes versus 28% pour les hommes).

Du point de vue de la saisonnalité, le nombre de cas d'intoxication est quasiment équivalent tout au long de l'année. Cependant, 2 mois se détachent du lot : le mois de Juillet avec 10 cas d'intoxications ainsi que le mois de décembre avec 12 cas d'intoxications.

2.3.2. L'année 2019

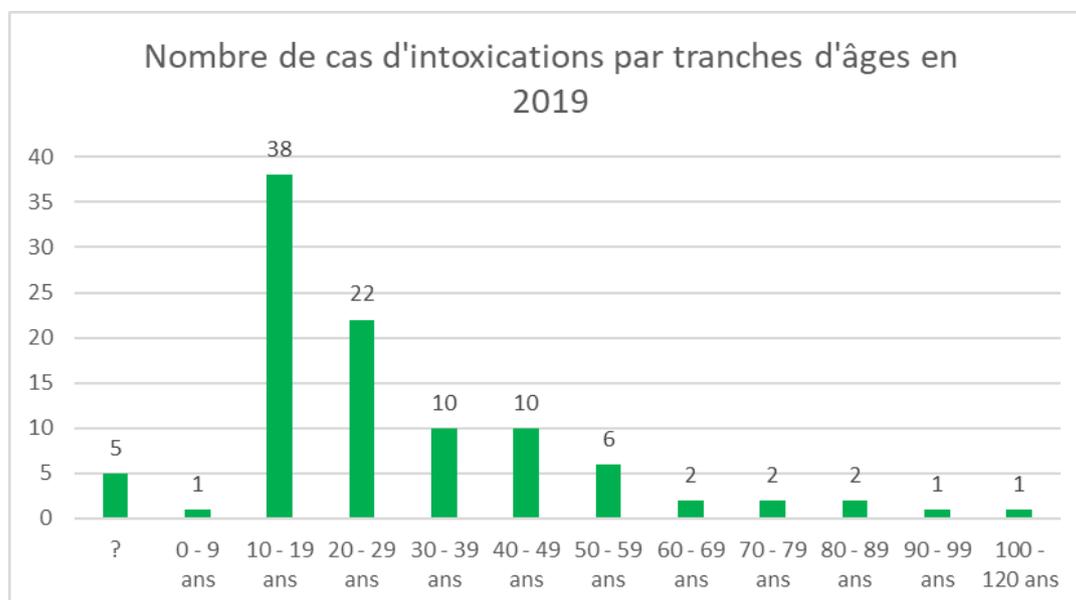
En 2019, le nombre d'entrées au CHU de Grenoble-Alpes avec potentielle intoxication au paracétamol est de 100.

Le graphique suivant montre la répartition des taux de paracétamolémie de ces 100 surdosages :



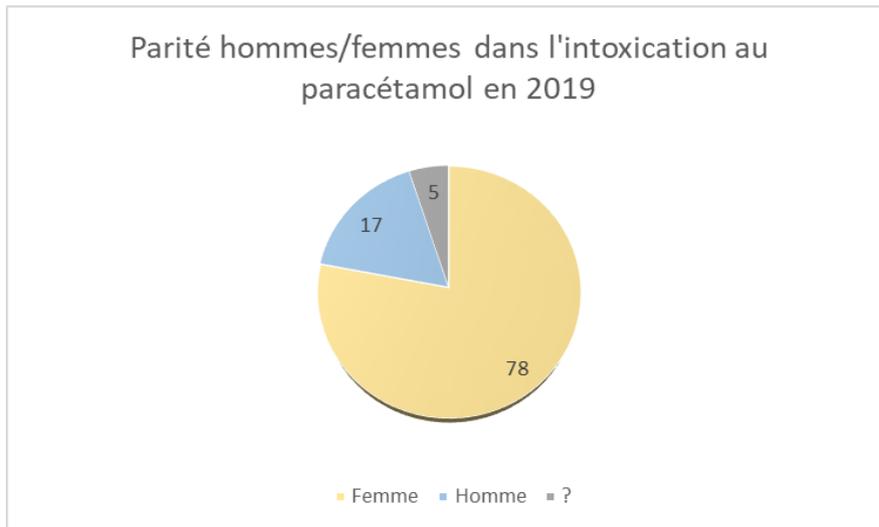
La tranche de paracétamolémie entre 50 et 99 mg/L est majoritaire. Cela signifie qu'il y a une part conséquente de dosages en paracétamol qui pourrait être potentiellement des intoxications. Cependant, étant donné que l'on ne connaît pas l'heure du dosage, nous ne pouvons pas conclure.

Du point de vue des tranches d'âge, l'année 2019 est assez similaire à l'année 2018 :



Toutes les tranches d'âges sont représentées cette année-là avec, encore une fois, des cas d'intoxications plus prépondérants chez les jeunes et notamment la classe des 10-19 ans. La population entre 10 et 29 ans représente 60% des cas d'intoxication au paracétamol. La personne la plus jeune a 5 mois et la plus âgée, 118 ans.

Les femmes représentent 78% des cas d'intoxications au paracétamol en 2019 :

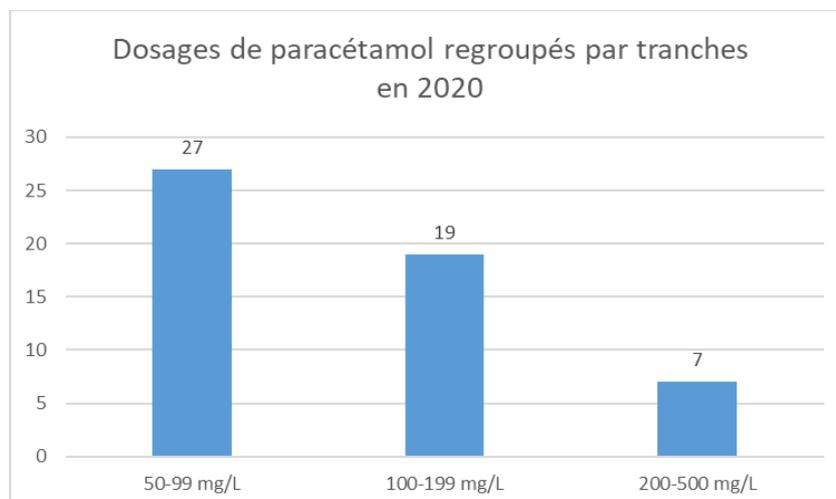


Du point de vue de la saisonnalité, le début de l'année est synonyme d'un grand nombre de cas par mois avec 12 cas en janvier et 12 cas en Février. Vient ensuite une période d'accalmie notamment durant les vacances estivales où le nombre de cas redescend en dessous de 5 par mois. La fin d'année est à nouveau une saison forte en intoxications surtout le mois de Novembre où on en recense 11.

2.3.3. L'année 2020

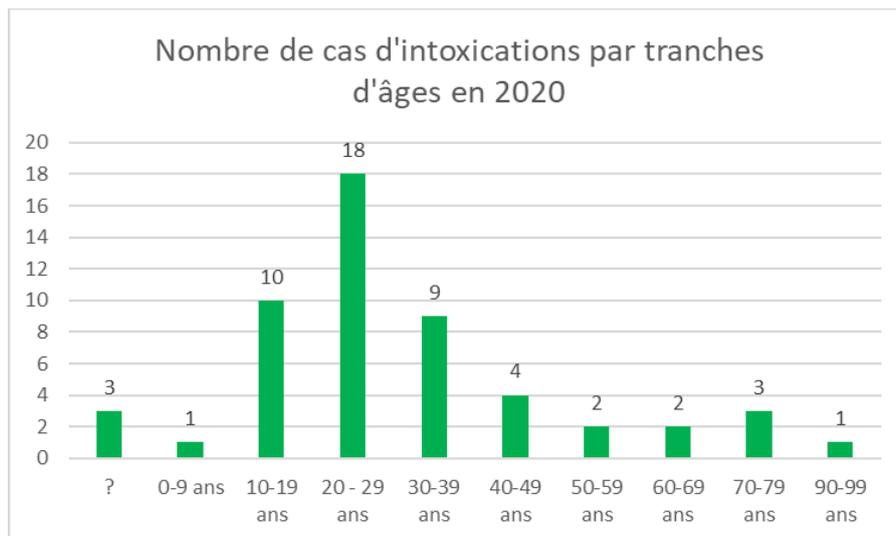
Le nombre d'intoxications au paracétamol au CHU de Grenoble-Alpes a chuté en 2020 et s'élevait à 53 personnes.

La paracétamolémie entre 50 et 99 mg/L est toujours prépondérante face aux autres dosages :



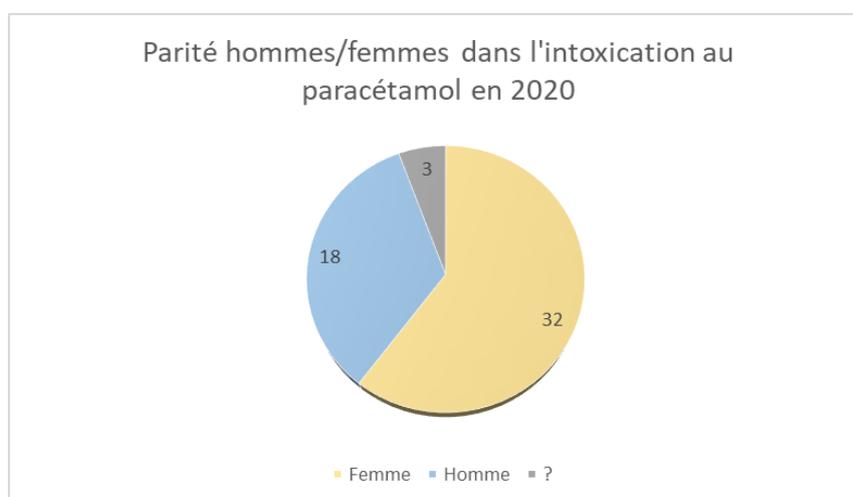
Il y a beaucoup de valeurs entre 50 et 99 mg/L qui ne concluent pas à une toxicité directe étant donné que l'on ne connaît pas l'heure du dosage après la dernière prise de paracétamol. Les dosages les plus élevés atteignent cependant des chiffres plus importants avec un dosage atteignant 428,7 mg/L.

Les tranches d'âges sont toutes impactées dans l'intoxication au paracétamol au CHU de Grenoble, avec une majorité de jeunes de 20 à 29 ans :



La tranche d'âge des 10-29 ans représente toujours plus de la moitié des intoxications, 52% pour l'année 2020. La personne la plus jeune a 3 ans et la plus âgée, 96 ans.

Concernant la répartition entre hommes et femmes, la tendance ne s'inverse pas : les femmes sont encore les plus nombreuses (57%).

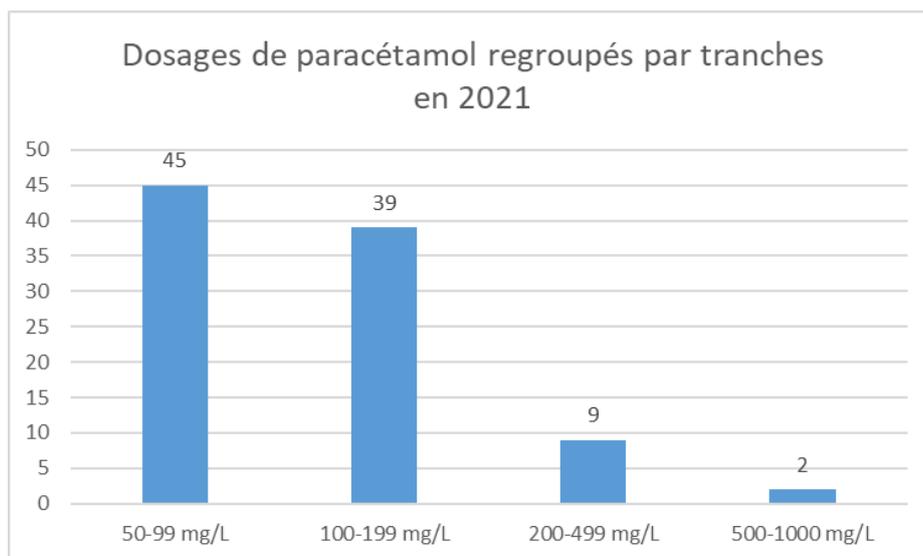


Du point de vue de la saisonnalité, le début de l'année est synonyme d'un plus grand nombre de cas par mois avec 10 cas pour le mois de Janvier et 8 pour celui de Février. Vient ensuite une période plus calme, qui correspond à la période de confinement liée à la pandémie de COVID-19 en France, et cela jusqu'à la fin de l'année où il y a un rebond avec 8 cas en Novembre. Le nombre de cas est assez constant tout au long de l'année.

2.3.4. L'année 2021

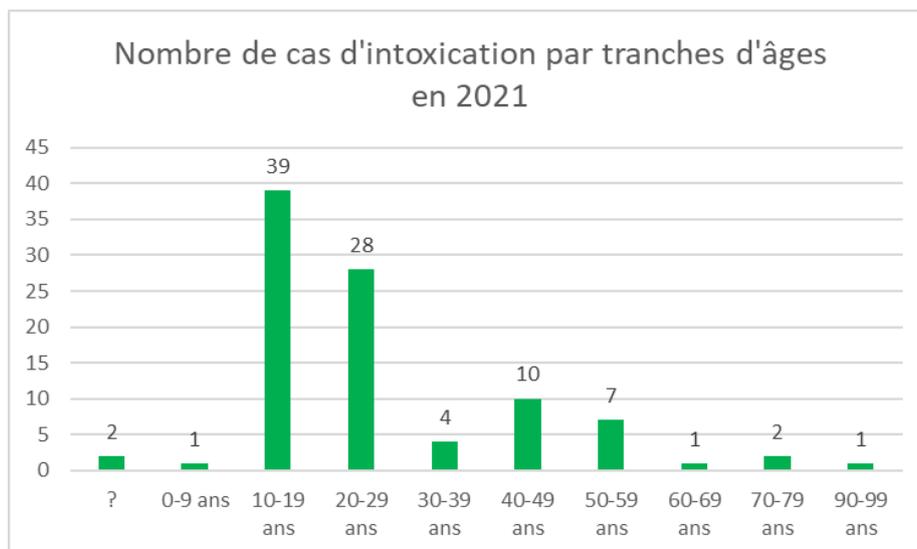
En 2021, le nombre de potentielles intoxications au paracétamol au CHU de Grenoble-Alpes s'élevait à 95 cas au total.

L'analyse de la paracétamolémie démontre que c'est toujours la même tranche de dosages qui est la plus élevée (50-99 mg/l) :



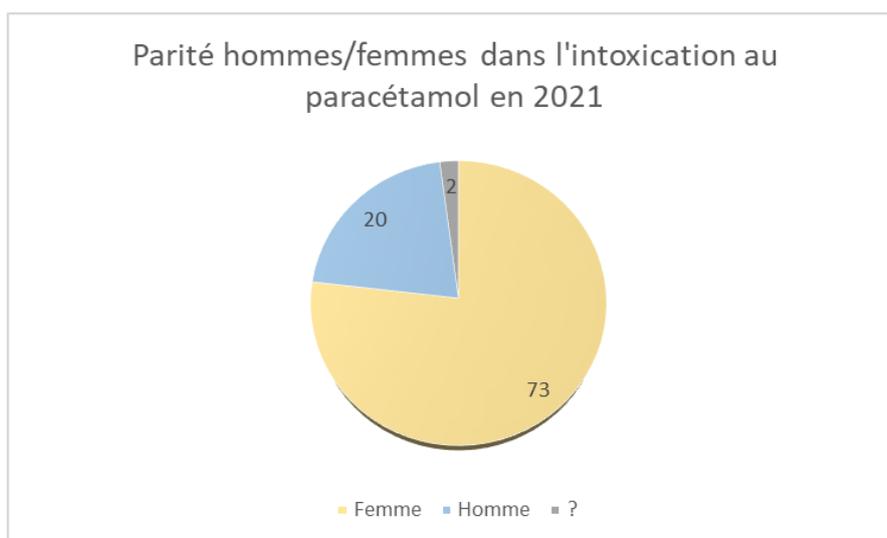
Il est tout à fait remarquable de signaler que la part des dosages allant de 100 à 199 mg/L est quasiment similaire à celle allant de 50 à 99 mg/L. On remarque aussi l'apparition de dosages entre 500 et 1000 mg/L donc des intoxications vraisemblablement plus sévères que les précédentes années.

Les tranches d'âges sont bien représentées avec, comme pour les autres années, une part plus importante de cas d'intoxication chez les jeunes de 10 à 29 ans (71%) :



En 2021, la personne la plus jeune intoxiquée au paracétamol au CHU de Grenoble Alpes avait 2 ans et, a contrario, la personne la plus âgée en avait 93.

De manière assez similaire aux autres années, le sex ratio est toujours féminin (77%).



Le nombre de cas d'intoxications est toujours le plus élevé en début d'année avec 12 cas rien qu'en Février. Ensuite, il y a une période un peu plus calme avec quelques cas par mois puis dès le mois de Septembre les cas repartent à la hausse, à la suite de la période estivale avec 12 cas en Septembre et 14 cas en Octobre. La fin de l'année est plus calme également.

2.4. Discussions

Cette étude rétrospective monocentrique s'est intéressée aux surdosages en paracétamol, confirmés par un dosage plasmatique, sur 4 années consécutives dans un CHU en métropole.

L'analyse avant/après montre une tendance à la baisse du nombre de cas d'intoxication au paracétamol (-8%). Toutefois, la période "après" inclut la pandémie de COVID-19, où les modes de vie ont été particulièrement bouleversés par le confinement. Cela se traduit bien dans l'étude par le nombre le plus faible d'intoxication au paracétamol en 2020 (n=53).

Si la valeur médiane de paracétamolémie est comparable entre les 2 périodes (autour de 100 mg/l), il est intéressant de noter que certaines intoxications semblent plus sévères au cours de la période 2020-2021 avec des valeurs maximales de paracétamolémie extrêmement élevées (maximum à 946,4 mg/L en 2021).

Le sexe ratio est clairement féminin (> 70%), et ce au cours des 4 années étudiées. De manière plus générale, dans les intoxications (pas forcément médicamenteuses) en France, les données d'une étude de 2013 montraient un sexe ratio équilibré, à 0,96 (38).

Par contre, un travail de thèse de médecine réalisé aux urgences du CHU de Nice sur la période 2013-2018, a mis en évidence une prédominance féminine (57,5%) dans les intoxications médicamenteuses. (39)

Quelle que soit la période analysée, la moyenne d'âge est la même (29,5 ans), avec une majorité d'adultes concernés par ces intoxications au paracétamol. Les jeunes adultes sont les plus concernés par cette intoxication au paracétamol. Dans l'étude aux urgences niçoises, l'âge médian était de 44 ans, mais il s'agissait d'urgences adultes uniquement. Ici, les intoxications pédiatriques ont aussi été incluses.

Sur les 2 périodes analysées, respectivement 29 et 28% des cas d'intoxication au paracétamol concernaient la population pédiatrique. Pour analyser les résultats en pédiatrie, il y a 2 aspects en prendre en compte : tout d'abord, l'augmentation des intoxications médicamenteuses volontaires chez les adolescents ces dernières années (40) mais aussi la méconnaissance des parents quant au paracétamol conduisant à des erreurs lors de son administration (41).

Une étude transversale réalisée en 2021 en Palestine et basée sur des entrevues et des questionnaires avec les parents (n = 300) montrait que 50,9% des parents utilisaient du paracétamol chez des enfants de moins de 6 ans. Cependant, 95,5% des participants avaient un score de connaissance inférieur à 80% ce qui était jugé comme insuffisant par les auteurs

de l'étude pour une bonne utilisation du paracétamol. Seulement 50,9 % des parents savaient qu'une surdose de paracétamol pouvait entraîner de graves dommages. (34)

En population adulte, selon une étude réalisée à Metz entre mai 2015 et février 2016, parmi un panel de 819 patients, 17,9% avaient une connaissance satisfaisante sur le paracétamol et 20,3% étaient à risque de surdosage potentiel (essentiellement des patients âgés de plus de 55 ans). Le risque de toxicité hépatique était connu par seulement 13,8% des patients, 37,5% n'associaient pas une surconsommation à des conséquences graves et irréversibles sur l'état de santé. La prévalence des patients à risque potentiel de surdosage involontaire était estimée entre 1 et 2 % de la population. (42)

Notre étude montre que la tendance s'est inversée et que les personnes les plus à risques de faire des intoxications au paracétamol sont les sujets jeunes.

Toutefois, au cours de ce travail, les dossiers médicaux des patients n'ont pas été consultés. Aussi, le motif de l'intoxication, volontaire ou non, et les conditions de survenue n'étaient pas connus. Il aurait été intéressant de documenter ces informations.

L'un des points forts de cette étude est d'être basé sur les résultats des dosages plasmatiques en paracétamol. De nombreux patients sont hospitalisés pour intoxication poly médicamenteuse volontaire, mais les dosages plasmatiques reviennent normaux à l'admission, parfois du fait du délai de prise en charge ou par surestimation du nombre de comprimés ingérés. Seuls les cas potentiellement avérés d'intoxication ont été inclus et analysés, sans limite d'âge. Ainsi, toutes les classes d'âge sont représentées, de la pédiatrie jusqu'à la gériatrie.

Parmi les limites, il s'agit d'une étude monocentrique. Il serait intéressant de réaliser la même étude dans d'autres CHU, afin de voir si les résultats sont superposables.

Par ailleurs, il manque les motifs d'hospitalisation, ainsi que le contexte de l'intoxication, volontaire ou accidentelle, et les répercussions cliniques (cytolyse hépatique, insuffisance hépatique, nécessité de transplantation hépatique). Toutes ces données apporteraient plus de poids à l'analyse des intoxications au paracétamol, et permettrait peut-être de dégager des

pistes d'intervention, selon le motif de celles-ci (éducation des patients à la dose maximale, envisager une prescription médicale obligatoire).

Dans cette analyse, il est nécessaire de prendre en compte l'impact de la pandémie du COVID-19 sur la consommation de paracétamol. L'année 2020 est l'année avec le nombre d'entrées pour intoxication au paracétamol le moins important parmi les 4 années étudiées. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ceci : les services hospitaliers étaient saturés, l'accès aux soins a été impacté par la même occasion. Le confinement a limité la mobilité de toutes les personnes, et le paracétamol était rationné en pharmacie, par crainte de pénurie.

Ces données monocentriques appuient la nécessité d'élargir cette étude à l'échelon national et avec plus de recul (2020 est difficilement interprétable). Cette problématique a déjà été évoquée par le comité scientifique permanent de l'ANSM "interface avec le réseau de toxicovigilance" lors de la session d'octobre 2022. En effet, un CAP d'une région française avait fait mention lors de la cellule opérationnelle du 10 mai 2022 d'une « recrudescence des intoxications au paracétamol dans sa région, associée à une majoration de la gravité, et notamment chez les jeunes. » Le service de transplantation à l'origine de ce signal s'interroge sur **l'impact de l'étiquetage/publicité mentionnant l'hépatotoxicité du paracétamol**. A noter que ce constat n'a pas été confirmé au niveau national à ce stade. L'ANSM a rappelé l'existence d'un groupe de travail concernant le paracétamol, constitué des CAP de Bordeaux, Nancy, Paris et Lyon. L'objectif de ce groupe, mis en place en 2019, était de mesurer l'impact positif et/ou négatif des différentes actions et mesures mises en place par l'ANSM depuis septembre 2018, visant à réduire les risques d'atteinte hépatique liée au surdosage en paracétamol. Une méthodologie d'étude avait été discutée mais le projet est resté en suspens du fait de la crise COVID-19. En effet, il a semblé difficile d'analyser des données concernant le paracétamol dans ce contexte. L'ANSM propose de réactiver ce groupe en élargissant l'appel à candidature. Les objectifs ainsi que la méthodologie seront revus au vu de la situation actuelle. Les membres du comité scientifique permanent sont invités à faire part de leur ressenti sur cette problématique et à manifester leur intérêt pour participer à ce groupe de travail dédié le cas échéant. Au cours de la discussion, il est précisé qu'il semble que le nombre de suicides / tentatives de suicides augmente, mais pas particulièrement la proportion concernant le paracétamol. Cette information devra être affinée dans le cadre du groupe de

travail. Il est rappelé que le sujet paracétamol est lié à une volumétrie très importante et qu'il faudra bien cibler les objectifs, voire réaliser des extractions régionales uniquement. Les résultats de l'enquête nationale DTA (décès toxiques par antalgiques) pour l'année 2020 montrent un nombre élevé de décès associés au paracétamol par rapport aux autres années (15% de l'ensemble des décès, dont 44% de suicides). Cela n'est pas lié à la période de confinement, et il n'y a pas d'explication pertinente à ce stade. L'ANSM précise que le groupe de travail prendra en compte les données de pharmacovigilance issues de la base nationale de pharmacovigilance. L'impact de la COVID-19 pendant les deux dernières années devra être également intégré. Enfin, les objectifs et moyens utilisés devront être clairement définis. "(43)

Depuis cette discussion à l'ANSM en octobre 2022, seul un travail a été réalisé sur les intoxications volontaires au paracétamol en pédiatrie, et présenté lors de la session de mars 2023 :

“Le suivi des intoxications volontaires avec l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et le paracétamol chez l'enfant de moins de 18 ans est présenté par le CAP de Nancy. L'analyse a porté sur les années 2019, 2020, 2021, 2022, ainsi que janvier et février 2023. Concernant le paracétamol, une comparaison sur deux périodes similaires a été réalisée pour déceler une éventuelle augmentation. Enfin, une comparaison avec les intoxications volontaires concernant tous les médicaments a été réalisée. A noter que pour toutes les substances étudiées, on observe une diminution des intoxications volontaires en été, et une augmentation en décembre/janvier. Concernant l'acide acétylsalicylique, on note un très faible nombre de cas d'intoxications volontaires (entre 0 et 6 par mois), avec diminution de moitié entre 2019 et 2022. Concernant l'ibuprofène, on observe une nette diminution du nombre de cas, avec 3,5 fois moins de cas entre 2019 et 2022. Concernant le paracétamol, on note que **le nombre de cas double entre 2020 et 2022, avec une augmentation continue depuis 2021**. Une projection sur 2023 annonce environ 3700 cas. En comparant deux périodes similaires (sept 2021/ février 2022 vs sept 2022/février 2023), on observe des données assez similaires pour une même période de l'année. Enfin, par rapport aux intoxications volontaires concernant tous les médicaments, il apparaît que ce sont les intoxications volontaires qui ont augmenté de manière drastique mais que la **part du paracétamol dans l'ensemble des intoxications a peu augmenté (5 à 6%)**. En conclusion, le nombre de cas de suicides d'adolescents a nettement augmenté avec un doublement entre 2020 et 2021 et une

augmentation de 10% entre 2021 et 2022. La problématique du paracétamol est très présente mais à comparer avec la problématique générale des intoxications volontaires chez l'adolescent, particulièrement chez les 10-15 ans, alors qu'auparavant la tranche d'âge la plus concernée était 15-17 ans. La problématique de désocialisation dans un contexte de harcèlement est évoquée. La ressource familiale reste prépondérante pour obtenir du paracétamol." (36)

3. Sécurisation de la consommation de paracétamol en officine

3.1. Les pharmaciens, premiers acteurs dans la dispensation

Le pharmacien est le premier acteur dans la délivrance du paracétamol et souvent, la première barrière même aux intoxications au paracétamol. Il est important de cerner la volonté du patient ainsi que la cause de sa consommation, que ça soit lors d'une délivrance de paracétamol en libre-service mais aussi lors de la délivrance sur ordonnance. Le rappel de la posologie est aussi primordial dans ce processus, celle-ci est souvent peu connue ou bien même erronée. De même, le rappel des indications du paracétamol est nécessaire. L'étude de Metz montrait qu'une proportion non négligeable de patients utilisaient le paracétamol dans des indications non validées (prévention de la grippe, fatigue...). Toutes ces mesures au comptoir permettent de sécuriser la dispensation et ainsi limiter potentiellement le nombre d'intoxications au paracétamol.

En 2022, des mesures de rationnement ont été instaurées afin d'éviter la rupture de paracétamol, et là encore le pharmacien en était un acteur majeur. A cette période-là, la dispensation sur ordonnance était privilégiée et celle sans ordonnance, limitée à deux boîtes par personne. Il était également recommandé d'inscrire les dispensations dans le dossier médical des personnes, avec leur accord, pour limiter la surconsommation. Une fois de plus, le pharmacien a été le premier acteur pour expliquer et rassurer les patients face aux médicaments. (44)

3.2. L'exemple du Canada et de sa page Web

Le paracétamol étant la première cause d'insuffisance hépatique au Canada, il était important de mettre en place un dispositif permettant de sécuriser sa délivrance pour ensuite permettre une meilleure utilisation. Ainsi le Canada a mis en place en 2016 un certain nombre de mesures afin de limiter la surconsommation en paracétamol (acetaminophen en anglais). Il existe notamment un guide de Santé nommé "Let's talk about Acetaminophen" afin d'éduquer les patients sur l'utilisation sécurisée du paracétamol. (45)

Le gouvernement du Canada y relaye des informations relatives à l'utilisation sécurisée de l'acétaminophène en y donnant des informations sur la posologie, les risques pour la santé, les risques d'un surdosage et bien d'autres sites vers lesquels se tourner en cas de besoin d'informations supplémentaires. (46)

The Institute for Safe Medication Practices Canada a également publié un bulletin sur le paracétamol sur le site SafeMedicationUsa.ca pour aider les utilisateurs à connaître les méfaits d'un usage de produits à base de paracétamol. Quelques rappels sont abordés ainsi que des conseils pour les praticiens afin de limiter au mieux le mésusage de ces médicaments. (47)

La plus importante des mesures mises en place reste la Spotlight on Acetaminophen qui est une page Web consacrée à la sécurité du paracétamol et faisant la promotion de stratégies d'utilisation sécuritaire de ces médicaments via les réseaux sociaux. (40)

D'autres modifications ont également été apportées dans le temps sur la prévention de la toxicité de l'acétaminophène, notamment la modification de l'étiquetage en 2016. Une norme d'étiquetage a été édictée afin de mettre en garde contre la dangerosité des produits contenant du paracétamol contre le foie. Elle nécessite de mettre en gras la mention "contient de l'acétaminophène" sur chaque boîte en contenant.



Figure 10 : Pictogramme de mise en garde au Canada

[Source : [Avis de Santé Canada – Rappel de deux lots de comprimés d’acétaminophène en raison d’une erreur d’étiquetage pouvant entraîner une surdose et, la mort – Vingt55](#), consultée le 19/10/2023]

D’après une étude réalisée entre 2018 et 2019 à Vancouver et basée sur un sondage écrit par une clinique de gastroentérologie envoyés à ses patients, 76% des personnes interrogées connaissaient les effets délétères du paracétamol sur le foie. Les patients avaient tous plus de 18 ans et devaient répondre au sondage avant leur rendez-vous. Plus de la moitié percevait le paracétamol nocif pour d’autres organes. Mais, 6% pensaient toutefois que le paracétamol était une substance totalement sûre. C’est pourquoi le Canada a mis en place dès 2016 diverses mesures pour contrer le nombre d’intoxications liés au paracétamol. (48)

Selon une étude sur la population canadienne réalisée entre le 1er Avril 2014 et le 31 Mars 2020, l’impact de l’étiquetage est minime étant donné que le taux d’hospitalisation mensuel pour surdosage accidentel de paracétamol demeurait inchangé soit de 0,21 cas pour 100 000 habitants en 2014 contre 0,22 cas pour 100 000 habitants en 2020. Cette étude prouve donc que les modifications apportées à l’étiquetage n’ont pas réduit le nombre d’intoxications à l’acétaminophène et c’est pour cela qu’il faudrait améliorer les mesures de prévention. (49)

3.3. Les stratégies de minimisation des risques existantes

L’une des stratégies majeures de minimisation des risques a été le fait d’ajouter des avertissements sur les emballages et conditionnements des médicaments. Cela a été le cas pour la France mais aussi pour d’autres pays comme le Canada ou le Royaume-Uni. Certains pays ont également opté pour l’option de limiter la taille de l’emballage afin de rendre le produit moins attractif, comme en Nouvelle-Zélande ou en Australie.

Les Etats-Unis eux, ont préféré limiter la quantité de paracétamol dans les produits en combinaison avec d'autres antalgiques comme les opioïdes sur ordonnance. En limitant cette quantité, ils ont pu limiter le risque de surdosage en paracétamol. Concernant les conditionnements pédiatriques, un dispositif d'administration de la dose calibrée avec précision est inclus dans les préparations liquides afin de protéger au mieux les mineurs et cela en France depuis les débuts mais aussi aux Etats-Unis depuis 2016 ainsi qu'au Royaume-Uni. (50)

3.4. D'autres perspectives de sécurisation

Un levier de sécurisation majeure serait d'améliorer la communication entre les hôpitaux qui sont les acteurs confrontés en premier aux intoxications au paracétamol, avec les officines de ville qui délivre les médicaments et sont donc à l'origine de ces mêmes intoxications. En réalité, quand un patient présente une intoxication, volontaire ou non, à un médicament, l'hôpital n'établit aucune communication écrite ou orale à l'officine de ville qui n'entre donc pas dans le processus de surveillance de l'individu. Réglementairement, la lettre de liaison et le compte-rendu d'hospitalisation sont transmis au médecin traitant uniquement. Il faudrait donc mettre en place un moyen simple et efficace pour prévenir les pharmaciens d'officine afin de limiter leur délivrance et surtout de la sécuriser. Cette solution existe déjà par la messagerie sécurisée Sisra mais elle devrait être utilisée plus facilement par les professionnels de santé afin d'améliorer la communication, par exemple les externes en pharmacie dans les services de réanimation où sont pris en charge les cas d'intoxication médicamenteuse, après accord médical.

Dans un monde où la digitalisation est au cœur même de notre société, il serait possible de l'utiliser à des fins de protection de l'individu. Dans certains pays, des QR codes sont renseignés sur les boîtes de médicaments afin d'alerter les consommateurs.

Une industrie pharmaceutique de Floride nommée Hobbs Pharmacy, a démocratisé l'utilisation de QR code qui renvoie vers des vidéos afin de promouvoir la bonne utilisation des médicaments mais également de prévenir sur les effets indésirables connus de ces types de médicaments.

En France, le finastéride 1 mg est la seule spécialité à ce jour, avec à la fois un message d’alerte mais aussi un QR code apposé sur la boîte. Cela est en place depuis fin Avril 2023, le message d’alerte dans un encadré rouge indique : “Attention : ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et/ou sexuels. Pour en savoir plus sur ces effets et leur déclaration, consultez la notice et flashez ce QR code”. Le QR code renvoie vers un dossier de l’ANSM avec des informations pratiques.(51)



Figure 11 : Photo d’une boîte de finastéride avec son QR code

[Source : [Actualité - Finastéride 1 mg \(Propecia et génériques\) : ajout de mentions d’alerte sur les boîtes pour renforcer l’information sur les effets indésirables - ANSM \(sante.fr\)](#), consulté le 21/09/2023]

L’instauration d’un QR code sur les boîtes de paracétamol pourrait se discuter, afin de faciliter l’information et la connaissance des risques d’une intoxication.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Mme Tatiana DE SOUSA

TITRE :

IMPACT DES DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES SUR LES INTOXICATIONS AU PARACÉTAMOL AU CHU GRENOBLE-ALPES ENTRE 2018 ET 2021

CONCLUSION :

Le paracétamol fait partie des médicaments les plus consommés en France, et dans le monde. De par ses propriétés analgésiques et antipyrétiques et son profil de sécurité, il est disponible sans ordonnance en pharmacie.

Toutefois, en cas de surdosage, ce médicament engendre un risque d'atteinte hépatique gravissime, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le paracétamol reste dans beaucoup de pays la 1^{ère} cause de transplantation hépatique d'origine médicamenteuse. En France, il se vend près de 14 boîtes par seconde, avec un ratio d'environ 500 millions de boîtes pour l'année 2018. C'est aussi le 2^{ème} médicament générant des appels aux centres antipoisons.

Afin de maîtriser ce risque d'hépatotoxicité, des dispositions réglementaires ont donc été adoptées en France, comme la limitation de la quantité de paracétamol par boîte dans les années 80, quantité qui est limitée à 8 g de nos jours. Les spécialités à base de paracétamol ont été retirées de la vente libre en 2020 et un message d'alerte informant sur le risque hépatique a été édité sur toutes les boîtes.

Malgré toutes ces mesures, les intoxications au paracétamol persistent, soit volontaires (généralement dans un contexte suicidaire), soit accidentelles par méconnaissance. Suite aux dernières mesures réglementaires appliquées début 2020 (retrait de la vente libre et ajout d'un message d'alerte), ce travail de thèse a voulu explorer leur impact.

Ainsi, une étude rétrospective monocentrique a été menée à partir des données du CHU de Grenoble-Alpes entre 2018 et 2021. Les valeurs des dosages plasmatiques de paracétamol ont été analysées sur les périodes 2018-2019 (avant) et 2020-2021 (après), afin de mesurer une éventuelle diminution.

Au cours des années 2018 à 2019, 176 cas d'intoxications au paracétamol ont été recensés, contre 148 cas au cours de la période 2019-2020, soit une baisse de 8%. Les femmes sont toujours les plus impactées par ce type d'intoxication. La moyenne d'âge se situe à 29,5 ans, toutes années confondues. La part des adultes est la plus élevée, elle représente 70 % pour les années 2018-2019 contre 71% pour les années 2020-2021. Les mineurs sont donc minoritaires mais avec une moyenne de paracétamolémie plus élevée pour les années 2020-2021 (99,48 mg/L) que celle des années 2018/2019 (86,65 mg/L). D'après plusieurs études, la connaissance des parents sur le paracétamol est très mauvaise, ce qui peut expliquer un taux d'intoxications médicamenteuses plus élevé ces dernières années.

Cette étude a pour point fort la diversité de la population incluse, qui s'étend de la pédiatrie à la gériatrie. L'analyse des résultats biologiques confortent la solidité des cas. Cependant, de nombreuses limites existent : l'étude est monocentrique, sur une période relativement courte (4 ans), et il manque les motifs d'hospitalisations (intoxications volontaires, accidents ?) mais aussi les répercussions cliniques de ces intoxications (cytolyse hépatique, insuffisance hépatocellulaire, transplantation hépatique). De plus, la période d'analyse a été impactée par la pandémie de COVID-19. L'année 2020 est l'année avec le nombre d'entrées pour intoxication au paracétamol le plus faible. A ce moment-là, les services hospitaliers étaient saturés et l'accès au soin en a souffert par la même occasion. Le confinement a modifié l'accès au paracétamol, qui était alors rationné.

Les résultats de ce travail mettent en évidence une tendance à la baisse des intoxications au paracétamol motivant un passage hospitalier. Il serait intéressant d'analyser les résultats au niveau national, et sur un temps plus long étant donné que l'année 2020 est une année biaisée, afin de confirmer ces résultats.

Le pharmacien a un rôle majeur dans la délivrance du paracétamol et donc dans sa sécurisation. Prenons l'exemple du Canada qui a créé une "Web Spotlight on Acetaminophen" afin d'avertir le public sur les méfaits de celui-ci. Un guide de santé y est édité ainsi qu'un bulletin spécifique sur le paracétamol. Des normes d'étiquetage ont également vu le jour sans pour autant avoir de réels résultats. Le Canada a mis en place de nombreuses dispositions mais l'impact reste très modéré d'après de nombreuses études qui se sont penchés sur ces dispositifs.

D'autres stratégies de minimisation des risques sont présentes dans d'autres pays comme notamment une limitation de la taille d'emballage afin de rendre le produit moins attractif mais aussi une limitation de la quantité de paracétamol dans les spécialisations où il existe une combinaison de principes actifs. Finalement l'éducation thérapeutique a été envisagée dans un bon nombre de pays pour un effet qui reste peu efficace.

En France, la plupart des mesures décrites ont déjà été mises en place. Il paraît important de développer la communication entre hôpital et officine de ville afin de limiter les récives aux intoxications au paracétamol. Dans un monde de plus en plus digitalisé, le QR code sur les boites serait aussi une option qui pourrait avoir un impact sur une certaine catégorie d'âge mais avec des limites toujours présentes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 22/12/24

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Pr Michel SÈVE

Dr Marion LEPELLEY

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

Pr Christine DEMEILLIERS

BIBLIOGRAPHIE

1. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug [Internet]. 2006 [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>
2. Bien utiliser le paracétamol [Internet]. 2020 nov [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/paracetamol.html>
3. Paracetamol [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/paracetamol-biogaran-7436.html>
4. Adaptation posologique lors d'atteinte hépatique [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/analgesia_hepatic_impairment.pdf
5. Base de données du paracétamol [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61754805&typedoc=R>
6. Vidal-Doliprane 150 mg suppositoires [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/doliprane-150-mg-suppos-5494.html>
7. ANSM. RCP Paracétamol [Internet]. 2023 juill [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67119691&typedoc=R>
8. Medzain.net. Paracétamol [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://medzai.net/fr/substances/paracetamol-1160.php>
9. Traitement de la fièvre par le paracétamol (aspect pharmacologique) [Internet]. 1997 [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.sid2nomade-1.grenet.fr/science/article/pii/S0987798397801119>
10. Combes Alain. Sepsis et hypothermie [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/bu7c1hps/Sepsis%20et%20hypothermie.pdf#:~:text=L%E2%80%99as-%20pirine%20et%20les%20anti-inflammatoires%20non%20st%C3%A9ro%C3%AFdiens%20inhibent,action%20directe%20au%20niveau%20des%20centres%20r%C3%A9gulateurs%20hypothalamiques.>
11. Bulletin des Centres de Pharmacovigilance de la région Auvergne-Rhône-Alpes [Internet]. 2020 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2020/11/PaSAuRA_num%C3%A9ro-3.pdf
12. PubChem [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/acetaminophen#section=InChI-Key>
13. Guillaume Der Sahakian. Intoxication au paracétamol [Internet]. 2009 Aout [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: https://urgences-serveur.fr/IMG/article_PDF/Intoxication-au-paracetamol_a253.pdf
14. DEMEILLERS Christine. Toxicologie des médicaments: le paracétamol. 2020.

15. Gerald F. O'Malley. Intoxication par le paracétamol [Internet]. 2022 juin. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/intoxications-empoisonnements/intoxication-par-le-parac%C3%A9tamol>
16. Normogramme de Prescott [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/132-item-66-therapeutiques-antalgiques-medicamenteuses-et-non-medicamenteuses/>
17. P.HANTSON. Défaillance hépatique d'origine toxique [Internet]. 2009 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Defaillances_hepatiques_d_origine_toxique.pdf
18. Majd Ramlawi, Christophe Marti, François Sarasin. Intoxication aigue au paracétamol [Internet]. 2013 [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-394/intoxication-aigue-au-paracetamol>
19. P.Ichai. La transplantation hépatique [Internet]. 2016 mars [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/08/1609-Reanimation-Vol25-N4-p391_399.pdf
20. Insuffisance hépatocellulaire toxique [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.icarweb.fr/IMG/pdf/17-03.pdf#:~:text=Les%20crit%C3%A8res%20du%20King%E2%80%99s%20college%20sont%20fonction%20de,spontan%C3%A9%20est%20moins%20p%C3%A9joratif%2C%20des%20autres%20causes%20d%E2%80%99IHA.>
21. B. Domangé 1, *, J. Torrents 2, R. Torrents 1, 3, C. Schmitt 1, M. Glaizal 1, A. Boulamery 1, 3, N. Simon 1, 3, L. de Haro 1. Intoxication au paracétamol et insuffisance rénale aigue [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/938002/intoxication-au-paracetamol-et-insuffisance-renale>
22. Les méfaits d'une surconsommation de paracétamol. 2018 [cité 10 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/26625-Paracetamol-mefaits-d-une-surconsommation-bientot-precises-boite#:~:text=422%20millions%20de%20boites%20par%20an%20Le%20parac%C3%A9tamol,traiter%20les%20douleurs%2C%20la%20fi%C3%A8vre%20ou%20les%20sympt%C3%B4mes.>
23. Adélaïde Robault. Paracétamol : tout savoir sur cet antidouleur et antipyrétique. 13 août 2023; Disponible sur: <https://www.caminteresse.fr/sante/paracetamol-tout-savoir-sur-cet-antidouleur-et-antipyreteque-11189628/>
24. Sylvie Riou-Milliot. Les Français consomment plus de paracétamol à forte dose et plus d'opiacés forts. 22 mars 2018 [cité 11 oct 2023]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/anti-douleurs-les-francais-consomment-plus-de-paracetamol-a-forte-dose-et-plus-d-opiaces-forts_122259
25. B. Megarbane. Intoxication par le paracétamol: Quoi de neuf? [Internet]. 2017 juill [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: <https://rea.revuesonline.com/articles/lvrea/pdf/2017/06/lvrea265p383.pdf>

26. ANSM. Décès toxiques par antalgiques en 2019 [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/01/plaquette-dta-2019-v3.pdf#:~:text=11%20d%C3%A9c%C3%A8s%20imputables%20au%20parac%C3%A9tamol%20%28dont,4%20cas%20dans%20un%20contexte%20suicidaire%29>
27. F. BELAFIA 1, B. JUNG 1, S. JABER 1, C. PAUGAM-BURTZ 2. Insuffisance hépatique aiguë [Internet]. 2020 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2012/donnees/pdf/070_jaber.pdf
28. What the point of paracetamol? [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ox.ac.uk/research/what%E2%80%99s-point-paracetamol>
29. Acetaminophen Summary for 2020 [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Acetaminophen>
30. Acetaminophen Toxicity [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>
31. Angela L Chiew 1 2, David Reith 3, Adam Pomerleau 3, Anselm Wong 4 5, Katherine Z Isoardi 6 7, Jessamine Soderstrom 8 9, Nicholas A Buckley 2 10. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786822/>
32. Rose Cairns. Australia has a paracetamol poisoning problem. This is what we should be doing to reduce harm. [cité 14 sept 2023]; Disponible sur: <https://theconversation.com/australia-has-a-paracetamol-poisoning-problem-this-is-what-we-should-be-doing-to-reduce-harm-122532>
33. BOUGOUIN-KUHN. Les traitements médicamenteux antalgiques [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/les-traitements-antalgiques_1543484347193-pdf
34. Ordre des pharmaciens. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces#:~:text=A%20compter%2015%20janvier%202020,ces%20m%C3%A9dicaments%20d%27utilisation%20courante>
35. Christine Nicolet. Paracétamol : le nouveau pictogramme s'affichera pour le 28 mars [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/paracetamol-le-nouveau-pictogramme-saffichera-pour-le-28-mars#:~:text=Le%2028%20mars%202020%20au%20plus%20tard%2C%20toutes,sur%20la%20face%20avant%20de%20toutes%20les%20bo%C3%AEtes.>
36. Délivrance de paracétamol : pas plus de deux boîtes par personne ! [Internet]. 2023 janv [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A13932#Textes%20de%20loi%20et%20r%C3%A9f%C3%A9rences>

37. Face à la pénurie de paracétamol, le gouvernement interdit la vente en ligne. 4 janv 2023 [cité 14 sept 2023]; Disponible sur: https://www.huffingtonpost.fr/life/article/face-a-la-penurie-de-paracetamol-le-gouvernement-interdit-la-vente-en-ligne_1212285.html#:~:text=C%E2%80%99est%20la%20d%C3%A9cision%20qu%E2%80%99a%20prise%20le%20gouvernement%2C%20en,ar%C3%AAt%C3%A9%20paru%20au%20Journal%20officiel%20mercredi%204%20janvier.
38. Etude de 2013 [Internet]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2020.06.004> 2352-0078
39. Pouget Laure. Epidémiologie des intoxications médicamenteuses au CHU de Nice entre Janvier 2013 et Décembre 2018 [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02385197/document>
40. F. Adnet, S. Atout, M. Galinski, F. Lapostolle. Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France [Internet]. ELSEVIER. Vol. 14, Issue 8. 2005 [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624069305001957>
41. Aiman Daifallah, Ruba Jabr, Faraj Al-Tawil, Moutaz Elkourdi, Ziad Salman, Amer Koni, Ahmad Samara, Samah W. Al-Jabi & Sa'ed H. Zyoud. An assessment of parents' knowledge and awareness regarding paracetamol use in children: a cross-sectional study from Palestine [Internet]. 2021 févr [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-10432-5>
42. Lauriane Cipolat a, , Ouriel Loebb, Clotilde Latarchec, , Elise Pape d, Pierre Gillet d,*, , Nadine Petitpain. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale [Internet]. Vol. 17. 2017 [cité 20 oct 2023]. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.12.012>
43. Rapport de l'ANSM [Internet]. 2022 oct [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-interface-avec-le-reseau-de-toxicovigilance-6>
44. Paitraud David. Paracétamol, des mesures de rationnement pour éviter la rupture. 20 oct 2022 [cité 21 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29900-paracetamol-des-mesures-de-rationnement-pour-eviter-la-rupture.html>
45. Lets talk about Acetaminophen [Internet]. 2016 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/publications/drugs-products-medicaments-produits/let-s-talk-acetaminophen-parlons-acetaminophene/alt/pub-eng.pdf>
46. Site du gouvernement canadien [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medical-devices/acetaminophen.html>
47. 2014 févr [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://safemedicationuse.ca/newsletter/newsletter_Acetaminophen.html
48. Robert A. Mitchell¹, Sahaj Rath¹, Monica Dahiya², , Julie Zhu³, , Trana Hussaini⁴, , Eric, M. Yoshida. Public awareness of acetaminophen and risks of drug induced liver injury: Results of a large outpatient clinic survey [Internet]. 2020 mars [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229070>

49. Tony Antoniou PhD, Qi Guan MSc, Diana Martins MSc, Tara Gomes Ph. Impact of acetaminophen product labelling changes in Canada on hospital admissions for accidental acetaminophen overdose: a population-based study [Internet]. 2022 avr. Disponible sur: doi: 10.1503/cmaj.210842
50. Institut pour la sécurité des médicaments, aux patients du Canada. Bulletin de l'ISMP Canada [Internet]. 2017 avr [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/2022/02/BISMPC2017-04-Acetaminophene.pdf>
51. ANSM. Finastéride 1 mg et chute de cheveux. 6 juill 2022 [cité 12 déc 2023]; Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/finasteride-1-mg-et-chute-de-cheveux>

SERMENT DE GALLIEN

*Université Grenoble Alpes
UFR de Pharmacie de Grenoble*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

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