



HAL
open science

Surdosages et hépatotoxicités au paracétamol : impact des mesures de réduction des risques sur le nombre de cas rapportés en France

Pauline Quillet

► **To cite this version:**

Pauline Quillet. Surdosages et hépatotoxicités au paracétamol : impact des mesures de réduction des risques sur le nombre de cas rapportés en France. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04805057

HAL Id: dumas-04805057

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04805057v1>

Submitted on 26 Nov 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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2024

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Pauline QUILLET

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2024

Surdosages et hépatotoxicités au paracétamol : impact des mesures de réduction des risques sur le nombre de cas rapportés en France

Présidente : Mme Elise VERRON, Maître de Conférences de Toxicologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrices : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie et de Pharmacocinétique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes ; Mme Sylvie RABUT, Country Safety Head CHC France, Opella Sanofi

Remerciements

Aux membres du jury,

À **Madame le Docteur Elise VERRON**, merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'évaluer ce travail. Je vous remercie pour vos précieux enseignements durant mon parcours universitaire.

À **Madame le Docteur Christine BOBIN-DUBIGEON**, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et membre de ce jury. Merci pour votre encadrement, votre disponibilité et les conseils que vous m'avez apportés au cours de ce travail. Je vous remercie pour vos enseignements et pour l'opportunité que vous m'avez offerte lors de mon stage à l'ICO.

À **Madame le Docteur Sylvie RABUT**, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et membre de ce jury. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir donné l'opportunité de travailler chez Sanofi, pour ton encadrement et tous les conseils que tu as pu m'offrir durant mon alternance et même encore aujourd'hui. Un grand merci pour m'avoir donné pour mission ce sujet et ton investissement dans ce travail, pour ta bienveillance, ta disponibilité, ainsi que l'énergie positive que tu as toujours apportée dans l'équipe. Je te remercie pour tes conseils dans ma recherche de premier emploi. Et surtout, merci de te déplacer partout en France pour assister à mes soutenances.

À mes anciens collègues des Affaires Scientifiques chez Sanofi,

Merci à toute l'équipe pour votre gentillesse, vos partages d'expérience qui ont contribué à mon développement professionnel et pour tous les moments agréables passés ensemble. Je suis très contente d'avoir pu vivre avec vous l'aventure du déménagement à Neuilly.

Un grand merci particulièrement à la team PV, pour votre patience, votre bonne humeur quotidienne et vos conseils avisés pour la réalisation de ce travail et pour la préparation de ma future carrière.

À ma famille,

Un grand merci à **mes parents** et à **mon frère** pour m'avoir toujours encouragée et soutenue pendant ces 8 années d'études. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir écoutée des heures durant parler de mes cours, même lorsque tout cela vous semblait abstrait, et d'avoir supporté mon stress. Un merci particulier à mon père, dont le soutien m'a permis de me consacrer pleinement à mes études.

Merci à **mes grands-parents**, à **mes oncles et tantes**, et à **mes cousins cousines** pour les moments précieux passés ensemble et pour votre soutien depuis toujours.

À mes amis,

À **Tatiana** et **Coralie**, merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble depuis le lycée et de m'avoir soutenue tout au long de mes études.

À **Camille B.** et **Emma L.**, le trio de choc, notre concours de PACES me semble désormais bien loin. Merci pour toutes ces années passées ensemble, je suis fière d'avoir parcouru ce chemin à vos côtés. Merci pour toutes ces années de complicité, pour nos fous-rires, nos heures de messages vocaux, le stress que nous avons partagé en période d'examen, et les soirées mémorables (ou pas d'ailleurs !) chez toi, Camille. Merci Emma, ma binôme, de m'avoir supporté toutes ces années. Merci Camille, de m'avoir constamment motivée dans les moments de doute, pour nos commérages et de m'avoir fait découvrir Paris.

À **Lonie**, merci d'avoir été présente quand j'en avais le plus besoin. Merci pour nos discussions sans fin, nos rendez-vous annuels et tout particulièrement pour notre super week-end à La Baule.

Aux **étudiant de 5^{ème} année Industrie**, merci de m'avoir si chaleureusement accueillie parmi vous. Un merci spécial à **Carla** et **Emma G** pour m'avoir intégrée à votre groupe, pour votre bonne humeur, pour la visite de l'Arc de Triomphe avec toi, Carla, et pour notre week-end parisien toutes les 3. Vous avez le bonjour de ma proprio !

À « **La Crème des Nantais parisiens** », merci de m'avoir accueillie dans votre groupe et de m'avoir fait découvrir Paris !

Aux **étudiants de la promotion 2023 du Master MODM**, merci pour tous ces bons moments partagés sous la chaleur de Montpellier durant notre dernière année d'études, et pour le week-end rando qui nous a vraiment soudés. Merci particulièrement à **Léa** et **Camille R.P.**, pour m'avoir accueillie dans votre duo, dès notre premier jour de cours et cette fameuse sortie le premier samedi où je me suis demandée dans quoi je m'embarquais avec vous ! Merci d'être toujours présentes, que ce soit pour les innombrables heures passées au téléphone ou en vocaux, pour nos week-ends parisiens ou encore pour me laisser capturer chaque instant en photos. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi, de me reconforter et de me pousser vers le haut, pour votre soutien au quotidien, et surtout, pour votre aide précieuse lors de la rédaction de cette thèse.

À **Gaëlle**, merci de partager ma passion pour les cartes, pour nos sorties pleines de potins, et pour tes encouragements constants durant la rédaction de cette thèse.

À **Nathan**, merci de faire à nouveau parti de ma vie. Je te remercie pour tous les précieux moments que nous partageons, toutes nos discussions et nos sorties, y compris pour aller voir l'éléphant et le prendre une énième fois en photos ! Merci pour ton soutien et ton écoute et d'être ce pilier sur lequel je peux toujours compter. Merci aussi de tolérer mes taquineries incessantes, ma manie de te contredire et de toujours vouloir avoir raison. Merci particulièrement d'avoir été « ma carotte » pour l'écriture de cette thèse, pour tes conseils et tes relectures, pour m'avoir encouragée et d'avoir cru en moi. Je te suis très reconnaissante pour tout ce que tu fais pour moi, et je ne l'oublierai jamais, grâce à ma fameuse super mémoire.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué à façonner la personne que je suis aujourd'hui, tant sur le plan professionnel que personnel.

Sommaire

Remerciements	2
Liste des abréviations.....	7
Liste des figures	9
Liste des tableaux	11
Introduction	12
I- Généralités sur le paracétamol	16
A) Découverte.....	16
B) Mécanisme d'action.....	17
C) Pharmacocinétique.....	19
1- Absorption	19
2- Distribution.....	19
3- Métabolisation.....	20
4- Elimination	21
D) Indications	21
E) Posologies.....	21
F) Effets indésirables	22
G) Toxicité.....	23
1- Mécanismes	23
2- Symptômes.....	25
3- Evaluation de l'intoxication.....	28
4- Traitements.....	29
H) Interactions médicamenteuses	31
I) Contre-indications.....	32
J) Précautions d'emploi.....	32
II- Mesures de réduction des risques de l'ANSM et contextes récents	34
A) Avant 2018	34
B) Contexte des décisions prises en 2018	35
C) Après 2018.....	36
1- Première étape : Consultation publique et communication proactive de l'ANSM.....	36
2- Deuxième étape : Résultats de la consultation et mesures prises par l'ANSM	39
3- Troisième étape : Retrait du libre accès	40
4- Quatrième étape : Entrée en vigueur de la consultation : Apposition de messages d'avertissement (dits « pictogramme paracétamol »)	40

D)	Contextes récents	41
III-	Effets des mesures de réduction des risques sur le nombre de cas de pharmacovigilance rapportés chez Sanofi	44
A)	Réception des cas de pharmacovigilance	44
B)	Stratégie de recherche dans la base de données de pharmacovigilance de Sanofi	45
1-	Méthodologie générale	45
2-	Stratégies de recherche MedDRA.....	46
3-	Analyse par tranches d'âge.....	47
C)	Evolution du nombre total de cas liés au paracétamol	47
D)	Evolution du nombre de cas de surdosages	48
E)	Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités	50
F)	Evolution du nombre de cas de tentatives de suicide	52
G)	Evolution du nombre de cas de décès.....	54
H)	Evolution des ventes de paracétamol	57
I)	Evolution du nombre de cas rapporté aux ventes (incidence)	58
1-	Evolution du nombre de cas (au total) / ventes	58
2-	Evolution du nombre de surdosages / ventes	59
3-	Evolution du nombre d'hépatotoxicités / ventes	60
J)	Profil des sujets des cas de surdosages	61
K)	Profil des sujets des cas d'hépatotoxicités.....	62
L)	Profil des sujets des cas de tentatives de suicide	63
1-	Tentatives de suicide avec surdosages	63
2-	Tentatives de suicide avec hépatotoxicités	64
M)	Profil des sujets des cas de décès par surdosages et hépatotoxicités	66
1-	Décès par surdosages	66
2-	Décès par hépatotoxicités.....	67
N)	Discussion.....	68
	Conclusion	72
	Annexes	74
	Bibliographie	83

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanine Aminotransférase

AM404 : N-arachidonoylphénolamine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ATP : Adénosine-Triphosphate

AVK : Antivitamine K

BPPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

CHC : *Consumer Healthcare*

COX : Cyclo-Oxygénase

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CYP450 : Cytochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

EI : Effet Indésirable

EMA : *European Medicines Agency*

FAAH : *Fatty Acid Amide Hydrolase*

INR : *International Normalized Ratio*

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IV : Intra-veineuse

JNK : N-terminale c-Jun

MedDRA : Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées

MRR : Mesures de Réduction des Risques

NAC : N-acétylcystéine

NAPQI : N-acétyl-para-benzoquinone-imine
NèreS : Nouvelle ère de Santé
OHF : *Opella Healthcare France*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PG : Prostaglandine
PGHS : Prostaglandine H2 Synthase
POX : Peroxydase
PT : Preferred Terms
PV : Pharmacovigilance
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RNS : *Reactive Nitrogen Species*
ROS : *Reactive Oxygen Species*
SMQ : *Standardised MedDRA Queries*
TP : Taux de Prothrombine
TRPV1 : *Transient Receptor Potential Vanilloide 1*
TS : Tentative de Suicide
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VO : Voie Orale

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisation du paracétamol.....	20
Figure 2 : Diagramme de Prescott (92).....	28
Figure 3 : Message d'alerte pour les publicités paracétamol (102).....	34
Figure 4 : Fiche d'aide à l'automédication paracétamol de l'AFSSAPS en 2008 (104)	35
Figure 5 : Questionnaire de la consultation de l'ANSM de 2018 (110)	39
Figure 6 : Recommandations de bon usage du paracétamol par l'ANSM (103)	39
Figure 7 : Pictogramme figurant sur les boîtes de médicaments à base de paracétamol seul.....	39
Figure 8 : Pictogramme figurant sur les boîtes de médicaments en cas d'association du paracétamol à une autre molécule.....	40
Figure 9 : Frise chronologique des mesures de réduction des risques.....	40
Figure 10 : Recommandations de l'ANSM de mars 2020 (116).....	41
Figure 11 : Campagne de l'ANSM d'octobre 2021 (120)	42
Figure 12 : Campagne de l'ANSM de février 2024 (121)	43
Figure 13 : Evolution du nombre total de cas liés au paracétamol	48
Figure 14 : Evolution du nombre de cas de surdosages.....	49
Figure 15 : Evolution de l'incidence des cas de surdosages	50
Figure 16 : Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités.....	51
Figure 17 : Evolution de l'incidence des cas d'hépatotoxicités	51
Figure 18 : Evolution du nombre de cas de tentatives de suicide avec surdosages et/ou hépatotoxicités.....	52
Figure 19 : Evolution de l'incidence des cas de tentatives de suicide avec surdosages et/ou hépatotoxicités.....	53
Figure 20 : Evolution du nombre de cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités	54
Figure 21 : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des décès	55
Figure 22 : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des cas	55
Figure 23 : Evolution du nombre de ventes de paracétamol en tonnes.....	57
Figure 24 : Evolution du nombre de cas par 100 tonnes vendues	59
Figure 25 : Evolution du nombre de cas de surdosages par 100 tonnes vendues ...	59
Figure 26 : Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités par 100 tonnes vendues	60
Figure 27 : Pyramide des âges des cas de surdosages	61
Figure 28 : Répartition des cas de surdosages par tranches d'âge.....	61
Figure 29 : Pyramide des âges des cas d'hépatotoxicités	62

Figure 30 : Répartition des cas d'hépatotoxicités par tranches d'âge	63
Figure 31 : Pyramide des âges des cas de tentatives de suicide par surdosages....	64
Figure 32 : Répartition des cas de tentatives de suicide par surdosages par tranches d'âge.....	64
Figure 33 : Pyramide des âges des cas de tentatives de suicide par hépatotoxicités	65
Figure 34 : Répartition des cas de tentatives de suicide par hépatotoxicités par tranches d'âge	65
Figure 35 : Pyramide des âges des cas de décès par surdosages	66
Figure 36 : Répartition des cas de décès par surdosages par tranches d'âge	67
Figure 37 : Pyramide des âges des cas de décès par hépatotoxicités	67
Figure 38 : Répartition des cas de décès par hépatotoxicités par tranches d'âge	68

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des cas rapportés sous le nom Doliprane®	74
Tableau II : Répartition des cas rapportés par des CRPV	74
Tableau III : Répartition des cas rapportés sans dose connue	74
Tableau IV : Evolution du nombre total de cas liés au paracétamol	74
Tableau V : Evolution du nombre de cas de surdosages.....	75
Tableau VI : Evolution de l'incidence des cas de surdosages	75
Tableau VII : Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités	75
Tableau VIII : Evolution de l'incidence des cas d'hépatotoxicités	75
Tableau IX : Evolution du nombre de cas de tentatives de suicide.....	76
Tableau X : Evolution de l'incidence des cas de tentatives de suicide avec surdosages et/ou hépatotoxicités.....	76
Tableau XI : Evolution du nombre de cas de décès	76
Tableau XII : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des décès	76
Tableau XIII : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des cas	76
Tableau XIV : Evolution du nombre de ventes de paracétamol en tonnes	77
Tableau XV : Evolution du nombre de cas rapportés au nombre de ventes (cas totaux, surdosages, hépatotoxicités)	77
Tableau XVI : Répartition des cas de surdosages par genre et âge.....	78
Tableau XVII : Répartition des cas d'hépatotoxicités par genre et âge.....	79
Tableau XVIII : Répartition des cas de tentatives de suicide avec surdosages par genre et âge.....	80
Tableau XIX : Répartition des cas de tentatives de suicide avec hépatotoxicités par genre et âge	81
Tableau XX : Répartition des cas de décès avec surdosages par genre et âge.....	82
Tableau XXI : Répartition des cas de décès avec hépatotoxicités par genre et âge	82

Introduction

La Pharmacovigilance (PV) est décrite comme la « science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des Effets Indésirables (EI) et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament », selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). Un EI étant défini comme toute « réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle », selon la définition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) France (2).

La PV est née dans les années 1960 aux Etats-Unis et dans les années 1970 en France suite au scandale du thalidomide qui avait entraîné des malformations chez des nouveau-nés après exposition *in utero* (3) et au scandale du diéthylstilboestrol qui avait provoqué des malformations, infertilités, accidents de grossesse et cancers de l'appareil génital chez des femmes dont la mère avait été exposée pendant la grossesse (4,5).

La PV s'exerce tout au long de la vie du médicament, et est particulièrement importante lors des essais cliniques et après l'AMM car elle constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments.

Lors des essais cliniques, la collecte des données PV permet de déterminer si le médicament présente un profil de sécurité suffisant pour pouvoir être mis sur le marché. Une fois le médicament commercialisé, la PV est essentielle car une population plus large et plus hétérogène (antécédents médicaux, associations avec d'autres médicaments, autres situations non rencontrées lors des études cliniques) est alors exposée au médicament, dans les conditions de vie réelle. Ces conditions peuvent faire émerger des EI inconnus (de par leur type ou leur sévérité), qui n'avaient pas été mis en évidence lors des essais cliniques.

Les différents types de données PV à collecter et à rapporter aux autorités compétentes sont les événements indésirables (« toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s) », selon la définition des BPPV France (2)), incluant les EI quand la causalité avec un médicament a été prouvée.

En France, l'autorité compétente qui gère la PV est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Au niveau européen, l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency* EMA) déploie le système Eudravigilance, qui est le réseau européen de traitement des données et le système de gestion pour la notification et l'évaluation des EI suspectés, pour les médicaments autorisés ou en cours d'essais cliniques (6).

Selon le Code de la Santé publique, tout professionnel de santé a l'obligation de déclarer tout EI porté à sa connaissance, sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr> ou directement auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend (7).

Pour qu'un cas PV soit valide du point de vue des BPPV, quatre éléments sont obligatoires (2) :

- Rapporteur identifiable : patient, proche d'un patient, aidant ou professionnel de santé,
- Patient identifiable : initiales, date de naissance, âge ou groupe d'âge, genre, nombre de patient(s), (au moins l'un des items doit être connu),
- Produit suspecté : nom commercial ou nom de la molécule, qui peut être complété par la date de traitement, l'indication, la posologie, la voie d'administration, le numéro de lot,
- Evènement indésirable : description de l'effet (un ou plusieurs symptôme(s) éventuellement complété(s) par le mode de survenue, des signes cliniques ou biologiques, une date de survenue, un diagnostic différentiel, l'évolution).

Les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de déclarer les EI suspectés aux autorités compétentes. Depuis 2017, la déclaration s'effectue uniquement dans la base Eudravigilance, selon des délais à respecter : au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information pour les EI graves, et dans les 90 jours suivant la réception de l'information pour les EI non graves (8).

Un EI grave est défini comme étant un « EI léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout EI jugé comme tel par un professionnel de santé » selon les BBPV France (2).

Au niveau du groupe Sanofi en France, la commercialisation des médicaments et produits de santé de la division Santé Grand Public (*Consumer Healthcare* CHC) est placée sous la responsabilité de Opella Healthcare France (OHF) qui est une entreprise, ayant le statut de laboratoire pharmaceutique, titulaire et exploitant d'un portefeuille d'AMM en France.

OHF commercialise des médicaments, des compléments alimentaires, et des dispositifs médicaux en vente libre ou sur prescription médicale et notamment les médicaments de la gamme Doliprane®, qui sont retrouvés sous plusieurs formes pharmaceutiques et dosages différents de paracétamol. OHF est l'un des acteurs majeurs du paracétamol en France, avec 34 spécialités sur le marché français (9).

En 2022, Sanofi avait produit 424 millions boîtes de Doliprane®, soit environ 2,5 milliards de comprimés en France (10). Avec 14 boîtes vendues par seconde, le

paracétamol est le médicament le plus vendu en France, et de ce fait, de nombreux EI sont rapportés chaque année (11). En effet, l'ANSM estime à 31 210 le nombre de déclarations d'EI potentiellement reliés au paracétamol en France, sur la période de 2014 à 2022, ce qui correspond en moyenne, à 3 468 déclarations spontanées par an (12). De plus, le paracétamol est présent dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques, notamment en association. Par méconnaissance des noms et des Dénominations Communes Internationales (DCI), certains patients peuvent être amenés à dépasser la dose journalière recommandée. Le surdosage peut être volontaire ou involontaire et un risque de survenue d'EI est alors possible. Les EI graves les plus fréquemment retrouvés sont des hépatotoxicités et des néphrotoxicités. Chaque année, les surdosages au paracétamol sont la première cause de greffe de foie d'origine médicamenteuse en France (13).

L'ANSM suit l'évolution des cas d'EIs, notamment ceux liés au paracétamol, et a mis en place différentes mesures de réduction des risques (MRR) visant à diminuer ce nombre de cas.

Ce suivi des cas de paracétamol est un travail collégial, avec les différents laboratoires acteurs du marché du paracétamol en France, dont Sanofi et UPSA, en coordination avec NèreS (Nouvelle ère de Santé, anciennement dénommée AFIPA) qui représente les laboratoires pharmaceutiques, non génériques, qui produisent et commercialisent des produits de santé vendus en pharmacie sans ordonnance.

Une méthodologie mise au point par les laboratoires acteurs du marché du paracétamol en France et NèreS, approuvée par l'ANSM lors d'un groupe de travail constitué *ad hoc* pour ce suivi, permet de suivre l'évolution, chaque trimestre, du nombre de cas de surdosages, de surdosages dans le cadre d'une prescription ainsi que les cas d'hépatotoxicités, en prenant en compte les intoxications volontaires et les tentatives de suicide (TS). Le nombre de cas déclarés est exprimé par rapport au nombre total de cas de pharmacovigilance reçus sur un trimestre donné, et rapporté aux ventes de Doliprane® sur la même période.

L'analyse des données réalisée au cours de cette thèse se base sur ce travail et couvre la période du 1^{er} janvier 2019 au 30 juin 2023, avec un suivi trimestriel des cas. Les données des cas de surdosages et d'hépatotoxicités ont été analysées durant mon alternance chez OHF dans le cadre de mon Master 2 Management des Opérations Cliniques à Montpellier. La méthodologie validée par l'ANSM a été revue, et des analyses supplémentaires ont été réalisées en mettant l'accent sur les TS ainsi que les cas d'issue fatale.

Cette thèse a pour but d'analyser les données de Sanofi pour suivre l'évolution du nombre de cas de surdosages et d'hépatotoxicités liés au paracétamol, et de faire émerger les profils des sujets de ces cas, en mettant en parallèle la chronologie des différentes MRR mises en place par l'ANSM depuis début 2019, afin d'évaluer l'efficacité de ces mesures.

La thèse s'articulera en trois parties principales. La première partie proposera un rappel sur le paracétamol, concernant notamment son mécanisme d'action, ses EI, sa toxicité et les traitements associés. La deuxième partie décrira les MRR mises en place par l'ANSM depuis les années 1980 jusqu'à aujourd'hui. Enfin, la troisième partie analysera les données de Sanofi pour suivre l'évolution trimestrielle du nombre de cas de surdosages, d'hépatotoxicités, de TS et de décès, ainsi que leur incidence. Pour chacun de ces items étudiés, le type de population concernée sera étudié, par genre et par tranche d'âge. Une discussion sur les biais potentiels rencontrés au cours de cette étude sera également proposée. La conclusion permettra d'évaluer l'impact des MRR sur l'évolution du nombre et de l'incidence des cas liés au paracétamol en France.

I- Généralités sur le paracétamol

A) Découverte

En 1878, Harmon Northrop Morse a synthétisé une substance appelée acétylaminophénol, sans lui accorder de propriété médicale, mais qui se trouve être le paracétamol que nous connaissons aujourd'hui (14).

Le début de la découverte du paracétamol s'est faite par hasard, en 1886, par deux médecins à Strasbourg, Arnold Cahn et Paul Hepp, qui travaillaient sur l'effet du naphthalène et de ses dérivés sur les parasitoses intestinales. Pour continuer leur étude, ils ont passé commande dans une pharmacie de la ville qui leur a donné par erreur de l'acétanilide (N-phényléthanamide) à la place du naphthalène. Les médecins ont alors observé un effet antipyrétique et non antiparasitaire (15,16).

L'acétanilide sera commercialisé sous le nom d'Antifébrine® par une petite compagnie appelée Kalle Co, pour laquelle travaille le frère de Paul Hepp.

En 1887, Carl Duisberg et Oscar Hinsberg, chercheurs au sein du département pharmaceutique de la société Bayer, cherchent à exploiter le paranitrophénol qui est produit lors de la fabrication des colorants (17). Sa structure chimique est proche de l'acétanilide et possède des effets similaires voire plus puissants avec moins d'effets indésirables. Ils transforment le paranitrophénol en acétophénitidine et la renomme phénacétine. Cette molécule sera largement commercialisée et intégrée dans de nombreuses compositions, en association avec de l'aspirine, de la caféine ou des barbituriques.

Cependant, l'acétanilide provoque de nombreux EI, dont des méthémoglobinémies, et des dérivés mieux tolérés ont alors été recherchés. L'acétanilide est le précurseur de deux molécules, la phénacétine et l'acétaminophène (N-acétayl-para-aminiphénol) plus connu sous le nom de paracétamol. La phénacétine est moins toxique, et le paracétamol est retrouvé dans les urines des personnes ayant consommé de la phénacétine.

En 1889, Karl Morner, scientifique allemand, a mis en évidence les propriétés antalgique et antipyrétique du paracétamol (17).

En 1893, le médecin allemand Joseph von Mering a rapporté, par erreur, que le paracétamol présentait une néphrotoxicité plus importante que la phénacétine. Il avait isolé le paracétamol sous forme contaminée par de l' amino-4-phénol, une impureté responsable de méthémoglobinémies. Le paracétamol sera alors oublié pendant un demi-siècle (17).

Dans les années 1950, des cas d'insuffisance rénale chronique sont rapportés avec la phénacétine, ainsi que des cas de méthémoglobinémie causés par l'acétanilide.

En 1948, trois chercheurs américains Brodie, Flinn et Axelrod sont parvenus à obtenir une forme pure du paracétamol. Ils ont mis en évidence que l'acétanilide et la

phénacétine sont dégradés par l'organisme en divers métabolites, dont le paracétamol, qui est le métabolite responsable de l'activité analgésique et antipyrétique et qu'il possède une bonne tolérance pour le rein, contrairement aux autres molécules (18,19).

En 1955, l'acétaminophène obtient son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et la phénacétine est retirée. En Europe, la contraction du nom scientifique para-acétyl-amino-phénol a donné le nom de paracétamol.

En France, le premier médicament à base de paracétamol est un sirop pédiatrique, en association avec un anti-histaminique, l'Algotropyl® commercialisé en 1957 par les Laboratoires Théraplix (20). En 1961, le premier médicament ayant le paracétamol pour seul principe actif, le Doliprane®, est mis sur le marché par les Laboratoires Théraplix (17). Les laboratoires Théraplix ont ensuite été rachetés, et le Doliprane® appartient désormais au portefeuille de Sanofi OHF.

Aujourd'hui, il existe 181 spécialités contenant du paracétamol, seul ou en association, commercialisées en France (21). Il s'agit de l'antalgique le plus consommé en France (13) et la France est le premier pays consommateur de paracétamol au niveau européen (22).

B) Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du paracétamol n'est toujours pas clairement élucidé à ce jour. Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), il possède un mécanisme d'action à la fois central et périphérique (23). Plusieurs théories sont proposées, expliquées ci-après, mais aucune ne permet, à elle seule, d'expliquer l'action du paracétamol (24).

En 1972, une étude a démontré que le paracétamol agirait de la même façon que les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (25), à savoir, en inhibant de manière indirecte la synthèse des Prostaglandines (PG) via l'inhibition de l'activité des Prostaglandines H2 Synthases (PGHS) (26). Ces enzymes ont deux sites d'action : un site Cyclo-Oxygénase (COX) et un site Peroxydase (POX) (27). Le paracétamol agirait en inhibant COX-1 et COX-2, qui catalysent la transformation de l'acide arachidonique en PG (26,27). Les PG sont des médiateurs impliqués dans l'inflammation, la fièvre et la douleur (28). Cependant, contrairement aux AINS, le paracétamol inhiberait de façon plus sélective les COX au niveau cérébral plutôt que celles des tissus périphériques (26,29). Cette sélectivité pourrait être due à une faible concentration en peroxydes dans le cerveau (27). En effet, les concentrations en peroxydes varient dans le corps humain ce qui pourrait expliquer pourquoi le paracétamol est plus actif dans certains tissus. Pour être actives, les PGHS doivent être sous forme oxydée. Le paracétamol agirait comme un agent réducteur sur le site POX, conduisant les enzymes COX-1 et COX-2 à l'état réduit inactif, et réduisant ainsi la synthèse des PG (27,28,30,31). En revanche, la concentration en peroxydes est élevée au niveau du site inflammatoire périphérique, des plaquettes et des cellules immunitaires, limitant

ainsi le paracétamol dans son rôle d'agent réducteur, ce qui expliquerait son absence d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire (26,28,29,32).

Dans les années 1990, des études ont montré que le paracétamol exercerait son action antalgique de manière indirecte en stimulant les voies sérotoninergiques descendantes, qui commencent dans le tronc cérébral et se terminent dans la corne dorsale de la moelle épinière et qui inhibent la transmission du signal nociceptif (message de la douleur) (32,33). L'activation de cette voie ne peut pas expliquer entièrement le mécanisme d'action analgésique du paracétamol car il a été démontré que le paracétamol n'avait pas d'affinité pour les types ou sous-types de récepteurs sérotoninergiques ni pour les enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation de la sérotonine (24,34).

En 2002, un variant de la COX-1 a été découvert dans les tissus cérébraux canins. Cette COX-3, ou COX-1b, retrouvée aussi chez l'Homme et les rongeurs, ne serait présente qu'au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Le paracétamol agirait spécifiquement sur cette isoenzyme, ce qui expliquerait ses propriétés analgésique et antipyrétique sans activité anti-inflammatoire ni antiplaquettaire (35). Cependant, des études ont par la suite montré que ce variant n'était que peu exprimé chez l'Homme et était dépourvu d'activité COX (32).

En 2005, un nouveau métabolite du paracétamol a été identifié, le N-arachidonoylphénolamine (AM404) (36). Le paracétamol se transforme en para-aminophénol dans le foie et ce métabolite pénètre le cerveau et se conjugue à l'acide arachidonique par l'action de l'amidase hydrolase d'acide gras (*Fatty Acid Amide Hydrolase* FAAH) pour former l'AM404 (37). Cet acide gras appartient à la famille des N-acylamines, comme l'anandamide (14). L'AM404 serait un agoniste indirect des récepteurs canabinoïdes de type 1 : il agirait comme un opioïde, en inhibant la recapture des endocannabinoïdes, empêchant ainsi la recapture de l'anandamide par la fente synaptique qui renforcerait alors le contrôle descendant de la douleur (37,38). Il activerait aussi les Récepteurs Transitoires Vanilloïdes de type 1 (*Transient Receptor Potential Vanilloïde 1* TRPV1) situés à la surface des neurones et qui sont impliqués dans la modulation de la douleur (37). De même, l'AM404 inhiberait les canaux calciques Cav3.2 situés en aval des récepteurs TRPV1 (39). L'AM404 serait un inhibiteur des COX-1 et COX-2 au niveau central, et réduirait la production des PG par consommation de l'acide arachidonique. Enfin, il ciblerait aussi le système sérotoninergique.

Tous ces différents mécanismes seraient impliqués dans la modulation de la signalisation de la douleur. La nociception met en jeu de nombreux facteurs, dont les actions vont moduler la transmission du signal douloureux vers le thalamus. Parmi ces facteurs, nous retrouvons la substance P, qui est un neurotransmetteur nociceptif, les PG, qui entraînent une inflammation et les COX, qui transforment l'acide arachidonique en PG, prostacycline et thromboxane A₂. Par conséquent, ces substances provoquent une sensation de douleur par leur action inflammatoire au niveau des tissus où elles sont libérées (40). Lors d'une infection, une réaction inflammatoire va se mettre en place et libérer des molécules pyrogènes telles que l'interleukine-6, l'interleukine-1 β , l'interleukine-1 ou le facteur de nécrose tumorale α , qui vont activer des cellules

endothéliales vasculaires dans l'hypothalamus (41,42). Ces cellules endothéliales réagissent par l'induction de la COX-2 (et non de la COX-1) ce qui produit des PG (41,43). L'augmentation des PG au niveau cérébral, et particulièrement la PGE2, entraîne une élévation de la température par action pyrogène sur le centre thermorégulateur situé dans l'hypothalamus.

Les propriétés antipyrétiques du paracétamol seraient dues à une action directe sur les centres thermorégulateurs de l'hypothalamus, qui provoque une vasodilatation périphérique, une transpiration et donc une perte de chaleur corporelle (44). Elles seraient aussi liées à l'inhibition des COX-1 et 2 inhibant ainsi la synthèse et la libération des PG dans le SNC et donc leurs effets sur le centre de régulation de la chaleur (24). Une autre hypothèse est que la production centrale d'AM404 entraînerait aussi l'inhibition de la production de PG dans le cerveau et donc des effets similaires (37).

Cependant, comme vu précédemment, l'inhibition de la COX-2 ne suffit pas à elle seule, à expliquer le mécanisme des actions pharmacologiques du paracétamol. L'hypothermie induite par le paracétamol serait due à l'inhibition d'un variant de la COX-1 (24).

C) Pharmacocinétique

1- Absorption

Par voie orale (VO), l'absorption du paracétamol se fait de manière complète et rapide au niveau de l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion, pour les formes comprimé, gélule et poudre et 15 minutes pour la forme effervescente (23). Une prise à jeun de paracétamol accélère l'absorption ; à l'inverse la prise alimentaire, le sommeil, la prise d'opioïdes ou de substances anticholinergiques augmentent le temps de vidange gastrique et retardent l'absorption du paracétamol (45).

L'absorption est plus lente par voie rectale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue par voie rectale est inférieure à celle par voie orale, 60-70% contre 80%.

2- Distribution

Le paracétamol se distribue facilement et rapidement dans tous les tissus, excepté les graisses, de manière passive, car il est peu liposoluble. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 10% (23). Son volume de distribution est d'environ 1 L/kg et il est largement diffusé dans les différents compartiments liquidiens.

Le paracétamol traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire, mais il n'a pas d'effet néfaste pour le fœtus à dose thérapeutique. Sa concentration dans le lait maternel représente 2% de celle du plasma et dans le liquide céphalo-rachidien 48 %. Le paracétamol peut ainsi être utilisé pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement. Les concentrations les plus importantes sont retrouvées au niveau du foie et du rein.

3- Métabolisation

Le paracétamol est principalement métabolisé par le foie (à 90%) par deux voies majeures et une mineure.

Les deux voies majeures sont la glycuconjugaison ou glucuroconjugaison (50-60% de la métabolisation totale) et la sulfoconjugaison (30-40%), qui, par ajout respectif de groupements glucuronides et sulfates vont transformer le paracétamol en métabolites non toxiques solubles (*Figure 1*). Ces deux voies sont rapidement saturables si les doses thérapeutiques sont dépassées (23).

La voie mineure (5%) est catalysée par le cytochrome P450 (CYP450) (plus précisément par les isoenzymes CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) et entraîne la formation d'un métabolite toxique, la N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI). Dans les conditions normales d'utilisation, la NAPQI est détoxifiée par le glutathion réduit et éliminée dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique (*Figure 1*) (37). Lors d'une intoxication, la quantité de NAPQI est augmentée et est responsable des effets hépatiques (23).

De plus, comme indiqué dans la partie « Mécanisme d'action », le paracétamol est métabolisé en para-aminophénol dans le foie qui pénètre le cerveau pour former l'AM404 en se conjuguant à l'acide arachidonique (*Figure 1*).

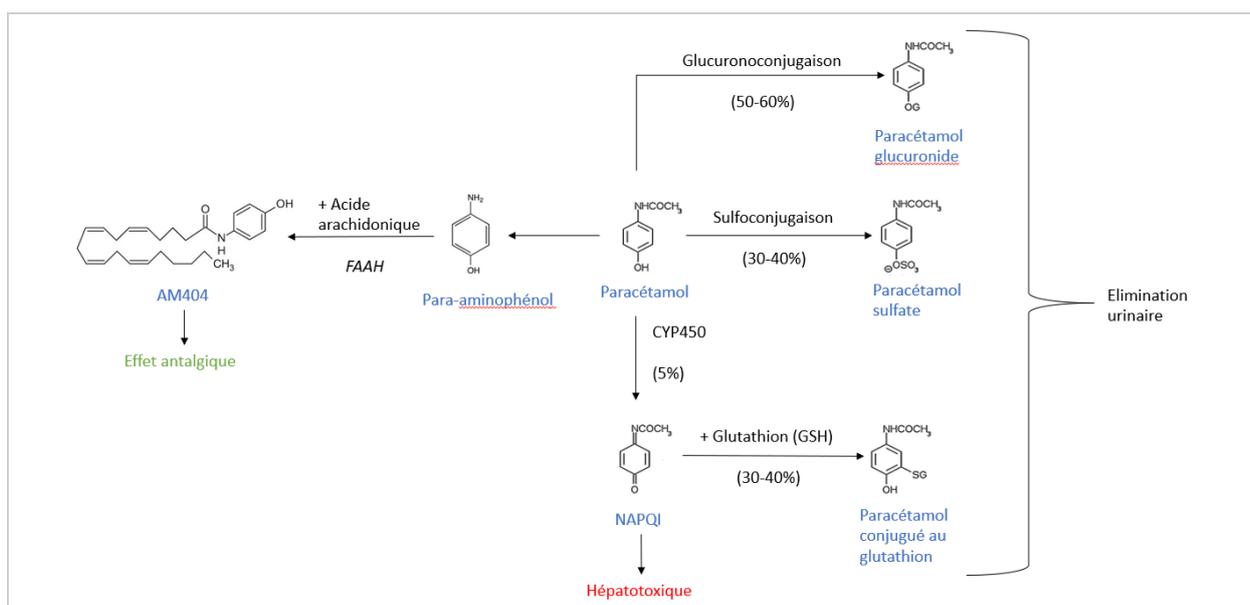


Figure 1 : Métabolisation du paracétamol

4- Elimination

Le paracétamol est éliminé essentiellement par les reins. 90% de la dose administrée est excrété dans les urines en 24 heures, principalement sous forme glucuroconjugée (60-80%) et sulfoconjugée (20-30%). Moins de 5% est éliminé sous forme inchangée (23). La demi-vie d'un médicament correspond au temps nécessaire pour sa concentration plasmatique dans l'organisme diminue de moitié (46). Elle est de 2 heures pour les formes orales, et jusqu'à 4 à 5 heures pour la forme rectale. Cette demi-vie est augmentée en cas de surdosage, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et chez les sujets âgés.

D) Indications

Le paracétamol est un antipyrétique et un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS (47,48). Il est indiqué en première intention dans le traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur légère à modérée (23). Le paracétamol est une molécule bien tolérée, utilisable à tous les âges, du nourrisson à la personne âgée, ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes (49). Il est en vente libre, seul ou en association, avec de nombreux dosages et formes galéniques permettant de s'adapter au mieux aux différentes populations et situations cliniques. Le paracétamol est la molécule la plus consommée en France, avec 14 boîtes vendues par seconde (11), et une augmentation de la consommation de 53% en 10 ans entre 2005 et 2015 (50). Selon une étude publiée en 2018, 84% des ventes de paracétamol en volume en France se feraient sur prescription médicale (50). L'automédication en paracétamol serait donc mineure. Cependant, les patients peuvent avoir des stocks de paracétamol chez eux issus de prescription(s), puis s'en servir en automédication. L'automédication étant définie par l'OMS comme consistant pour une personne à avoir recours à un médicament pour une affection ou un symptôme qu'elle a elle-même identifié, sans l'avis d'un professionnel de santé (51).

E) Posologies

Les autorités de santé recommandent d'utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. La dose de 1000 mg est à utiliser en cas de douleurs et/ou fièvre non soulagée(s) par une dose de 500 mg (52). La posologie conseillée est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures (53). À partir de 50 kg, correspondant théoriquement à un âge d'environ 15 ans, la dose unitaire est de 500 mg à 1 g, avec un intervalle minimum de 4 heures entre chaque prise, limitée à 3 g/j. La dose maximale peut atteindre 4 g/j pour une douleur plus intense, seulement après avis médical, et sur la période la plus courte possible (23). En cas d'automédication, la

durée de traitement ne doit pas excéder 5 jours pour la douleur et 3 jours en cas de fièvre ; passé ce délai, un avis médical est nécessaire (54).

La notion de surdosage survient lors de la prise de plus de 4 g/j chez l'adulte. Un surdosage aigu correspond à une dose de 10 à 15 g chez un adulte et 100 mg/kg chez un enfant (55–57).

Le surdosage peut être volontaire ou accidentel. Un surdosage accidentel, peut notamment être observé lors de la prise concomitante de plusieurs médicaments contenant du paracétamol. En effet, il existe 181 spécialités, contenant du paracétamol, seul ou en association, commercialisées en France aujourd'hui (21). Il s'agit principalement de médicaments antalgiques/antipyrétiques, mais aussi de médicaments contre le rhume et les états grippaux. Du fait de la multiplicité des noms de médicaments, contenant du paracétamol en association, les patients ignorent parfois qu'un médicament en contient, ce qui peut être à l'origine de surdosages accidentels.

F) Effets indésirables

Le paracétamol est une substance bien tolérée aux doses thérapeutiques, avec des EI rares (23,58).

Des troubles allergiques cutanés peuvent être observés, à type d'urticaires ou de rashes ; les chocs anaphylactiques sont très rares (23,58). Des cas exceptionnels de syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell, qui sont des nécrolyses épidermiques, peuvent survenir (59). Ces EI doivent entraîner l'arrêt immédiat et définitif du paracétamol.

Des troubles hémolytiques exceptionnels peuvent être rapportés, comme des thrombopénies ou des anémies hémolytiques, surtout chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (23,60).

Des EI gastro-intestinaux peuvent apparaître avec le paracétamol, comme avec tout autre médicament : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et ballonnements (23,61). De rares cas de pancréatite aiguë ont aussi été rapportés lors d'intoxications (62).

La forme galénique elle-même, peut engendrer des EI, notamment avec la forme suppositoire qui peut provoquer des irritations rectales et anales.

Une toxicité hépatique peut aussi être notée. Bien que ce ne soit pas l'EI le plus fréquent, c'est celui qui préoccupe le plus les autorités de santé. Cette toxicité peut se manifester par une augmentation des transaminases (Aspartate Aminotransférase ASAT et Alanine Aminotransférase ALAT) (23), une atteinte hépatique cytolytique ou une hépatite aiguë. Cette toxicité est d'autant plus fréquente lors d'une atteinte hépatique préexistante, un alcoolisme, une dénutrition ou un déficit en glutathion. En

cas de surdosage aigu, une nécrose hépatique fatale peut survenir. Selon les données de l'ANSM, 2 935 cas concernant des affections hépatobiliaires ont été déclarés entre 2014 et 2022, ce qui représente 6% des cas PV liés au paracétamol, sur cette période (12).

Au niveau du rein, le paracétamol peut provoquer des insuffisances rénales aiguës, des nécroses tubulaires aiguës et des néphrites interstitielles. Ces EI sont rares et sont majoritairement observés en cas de surdosages ou suite à des EI hépatiques du paracétamol (61,63,64).

La consommation de paracétamol durant la grossesse ou pendant les premières années de la vie pourrait favoriser le développement de l'asthme (65). L'un des mécanismes évoqué est la diminution du taux de glutathion, antioxydant présent aussi au niveau des poumons (66). De même, la survenue de bronchospasmes est possible chez des patients asthmatiques sensibles aux AINS (23).

G) Toxicité

Les premiers cas d'hépatotoxicités par surdosages sont signalés en 1966 (67), et la physiopathologie de ce type d'intoxication est décrite pour la première fois en 1973 (68).

L'intoxication au paracétamol est la première cause de greffe de foie d'origine médicamenteuse en France (13). La cause la plus fréquente est l'intoxication volontaire ou involontaire, néanmoins quelques cas d'hépatotoxicités ont aussi pu être observés à dose thérapeutique.

1- Mécanismes

Comme vu précédemment dans la partie « Pharmacocinétique », le paracétamol est métabolisé selon trois voies : deux voies majeures, la sulfo et la glucyruonoconjugaison et une voie mineure catalysée par le CYP450 (23).

La toxicité du paracétamol est due à son métabolite toxique, la NAPQI, formée par oxydation par le CYP450 dans le foie par cette voie mineure et qui est normalement détoxiquée par le glutathion réduit (possédant un groupement thiol -SH) et éliminée dans les urines (69). Si le stock de glutathion disponible est totalement utilisé, la NAPQI n'est plus éliminée et se lie aux protéines hépatiques, ce qui conduit à une nécrose hépatocellulaire qui peut entraîner la mort (68,69).

La NAPQI va se lier de façon covalente et irréversible avec des protéines hépatocytaires (possédant une fonction cystéine avec un groupement thiol -SH), créant un conjugué appelé adduit et entraînant la mort de la cellule hépatique par

stress oxydatif (70–72). Cette nécrose se retrouve surtout dans les zones centrolobulaires car elles sont riches en CYP450.

Le stress oxydatif, ou stress oxydant, correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés Espèces Réactives de l'Oxygène (*Reactive Oxygen Species* ROS). Il existe également des Espèces Réactives de l'Azote (*Reactive Nitrogen Species* RNS). Les radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme, à partir d'oxygène dans la cellule, notamment au niveau de la mitochondrie, dans la chaîne respiratoire. Le stress oxydatif survient lorsque l'équilibre entre les radicaux libres pro-oxydants et les antioxydants est perturbé. En cas d'intoxication au paracétamol, la perte de glutathion va diminuer la détoxification des ROS et RNS et augmenter la réponse au stress oxydatif (73). Les hépatocytes dépourvus en glutathion auront une accumulation de ROS et RNS avec un stress oxydatif qui provoquera une nécrose (74).

La formation de ROS va conduire à l'activation de la kinase N-terminale c-Jun (JNK) (73). L'enzyme JNK va entraîner une perte du potentiel de membrane mitochondriale conduisant à sa rupture (73). La perméabilité de la membrane mitochondriale aux ions et solutés de faible poids moléculaire va alors augmenter. Cela aboutit à une dépolarisation de la membrane mitochondriale interne, un gonflement mitochondrial ainsi qu'une perte de la capacité des mitochondries à synthétiser de l'Adénosine-Triphosphate (ATP) (75). Les niveaux d'ATP diminuent, conduisant alors à la nécrose des hépatocytes (75,76).

Dans une moindre mesure, une apoptose peut également se produire par l'ouverture d'un pore dans la membrane externe de la mitochondrie, libérant des facteurs pro-apoptotiques. La quantité relative d'ATP est donc un facteur important pour déterminer si les hépatocytes meurent par nécrose ou apoptose : un faible taux d'ATP est associé à une nécrose tandis que des niveaux adéquats d'ATP favorisent l'apoptose.

De même, les facteurs pro-apoptotiques vont entraîner un clivage de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN). Le taux de fragmentation de l'ADN est corrélé au taux de développement de l'hépatotoxicité et est associé à une augmentation des niveaux de calcium nucléaire via l'action d'une endonucléase entraînant la mort cellulaire (77,78).

Les mitochondries constituent donc une cible essentielle pour la formation d'adduits NAPQI (76).

Le paracétamol n'est donc pas toxique en lui-même, mais possède une métabolisation toxifiante dose-dépendante. Il s'agit d'un toxique lésionnel.

Cette toxicité hépatique peut survenir lors de surdosages ou à doses thérapeutiques si le patient présente des facteurs de risque, lors d'une trop grande quantité de NAPQI ou une trop faible quantité de glutathion.

La dose toxique de paracétamol est définie lors de la prise de 8 g ou 150 mg/kg/j chez l'adulte et 200 mg/kg chez l'enfant. Au-delà de ces doses, le risque d'hépatite cytolytique est présent. En cas de prise de 5 g de paracétamol, la sulfoconjugaison est saturée, à 10 g la sulfo et la glucuroconjugaison sont saturées, à 15 g tous les

systèmes de métabolisation sont saturés à savoir la sulfo, la glucurono et la mercapto-conjugaison, conduisant à un excès de formation de NAPQI.

A dose thérapeutique, les facteurs de risque sont une atteinte hépatique préexistante, une insuffisance rénale, un alcoolisme chronique, une dénutrition ou un jeûne, la prise d'inducteur enzymatique ainsi qu'un déficit en glutathion (37,76).

L'éthanol est un inducteur enzymatique et va ainsi booster les CYP450. Lorsque l'éthylique chronique est en phase de non-alcoolisation mais qu'il ingère du paracétamol, les CYP (CYP2E1) seront boostés de 1-4% à 7-8% entraînant une augmentation de la production de NAPQI. De plus, les éthyliques chroniques sont souvent dénutris et produisent moins de glutathion qui provient des acides aminés (79). Le faible stock de glutathion ne peut pas se conjuguer à la totalité de la NAPQI présente en excès. Elle se fixe alors aux protéines hépatiques et provoque une cytolysse hépatique. Les hépatocytes sont déjà endommagés par l'alcool et ne sont pas tous fonctionnels ce qui mène plus rapidement à une altération de la fonction hépatique. Les signes cliniques apparaissent plus tôt, avec un passage rapide d'une hépatite aiguë à une insuffisance hépatocellulaire, avec un risque de complication en encéphalopathie hyperammonémique (80).

Les autres inducteurs enzymatiques les plus connus sont le phénobarbital, les barbituriques, la carbamazépine, l'isoniazide, la rifampicine, la phénytoïne, le triméthoprime sulfaméthoxazole, la zidovudine (57).

2- Symptômes

Lors d'une intoxication aiguë, les symptômes évoluent en fonction du temps, selon quatre phases.

La première phase est représentée pendant les 24 premières heures après l'ingestion de paracétamol. Il s'agit d'un stade pré-lésionnel, qui est le plus souvent asymptomatique, avec parfois des troubles digestifs non spécifiques à base de douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie, somnolence, pâleur, malaise (57,81,82).

La deuxième phase se situe entre 24 et 72 heures après l'ingestion, soit les deuxième et troisième jours, il s'agit d'une période intermédiaire. Les signes digestifs peuvent s'accroître ou à l'inverse diminuer. Des douleurs dans l'hypochondre droit apparaissent (57,82). Les premiers signes d'une cytolysse hépatique sont observés avec une augmentation des enzymes hépatiques, des transaminases (ASAT et ALAT), et de la bilirubine conjuguée en raison d'une altération des jonctions cellulaires entre les canaux biliaires et le sang (82). L'importance de l'élévation des transaminases n'est pas un facteur pronostique des lésions hépatiques. Le Taux de Prothrombine (TP) s'abaisse. Le rein peut aussi être touché avec une faible diminution du débit urinaire appelée oligurie (57).

La troisième phase se produit entre le troisième et le cinquième jour avec une hépatite cytolytique centro-lobulaire. Des douleurs abdominales diffuses ou plus localisées dans l'aire hépatique sont observées. Les nausées et les vomissements peuvent reprendre (57). L'augmentation des transaminases indique une cytolyse hépatique. Un ictère, du fait d'une hyperbilirubinémie, peut être présent indiquant une cholestase. Une insuffisance hépatocellulaire peut survenir se caractérisant par une hypo-coagulation, une hypoglycémie, une chute du TP et du facteur V ainsi qu'une hyperammoniémie et une acidose lactique (57). L'insuffisance hépatique peut entraîner une encéphalopathie hépatique, se manifestant par des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, l'apparition de saignements, la majoration ou l'apparition d'une insuffisance rénale voire d'un syndrome hépatorénal (57). Parfois une pancréatite aiguë, une péricardite ou une myocardite peuvent se développer. Les complications infectieuses qui surviennent à ce stade sont difficilement traitables.

Une conséquence gravissime lors d'une intoxication au paracétamol est l'hépatite fulminante, qui survient majoritairement en cas de facteurs de risque. Elle évolue en insuffisance hépatocellulaire aiguë ou en défaillance multi-viscérale dans les quinze jours, avec un risque de décès (57). Les symptômes sont un ictère, des troubles de l'hémostase avec une coagulation intravasculaire disséminée, une insuffisance rénale aiguë, une acidose lactique, une encéphalopathie et un coma.

La quatrième phase se déroule entre le cinquième et le quatorzième jour, il s'agit de la période de guérison avec une régénération des tissus hépatiques dans les cas favorables (57,81). Cette période peut s'étendre jusqu'à trois mois selon la gravité de l'intoxication. Il n'y a pas d'évolution vers une cirrhose hépatique. Le rein est rarement touché, sauf dans les cas de syndrome hépatorénal, mais exceptionnellement une insuffisance rénale isolée peut survenir par toxicité directe. Un surdosage massif peut provoquer d'emblée un coma et une acidose métabolique, dus à la perturbation de la fonction mitochondriale.

En l'absence de traitement, le dysfonctionnement hépatique entraîne une altération des fonctions de filtration du foie. Les toxines provenant des intestins vont alors migrer vers le cerveau, déclenchant une encéphalopathie hépatique et une acidose lactique. De plus, le foie ne permet plus de synthétiser efficacement les facteurs de coagulation, ce qui expose le patient à un risque d'hémorragie très important et provoque également une hypoglycémie. La néphrotoxicité peut survenir de manière directe, soit par le biais d'une nécrose tubulaire résultant de la production rénale de NAPQI, soit par le développement d'un syndrome hépatorénal (83,84). Des lésions rénales aiguës peuvent survenir, même en l'absence d'insuffisance hépatique, et peuvent survenir ultérieurement (83,84).

Les deux complications majoritaires et graves sont une atteinte rénale et une encéphalopathie hépatique (85).

L'atteinte rénale est une complication observée chez environ 25 % des patients présentant une hépatotoxicité due au paracétamol. Selon certaines données de la littérature, ce chiffre peut atteindre 10 % en cas d'intoxication sévère et jusqu'à 53 % en cas d'hépatite fulminante associée (86). Cette atteinte est attribuée à la toxicité directe du paracétamol, notamment par la NAPQI, par l'intermédiaire de la

prostaglandine endoperoxyde synthétase. Une lésion rénale aiguë est un facteur prédictif d'un mauvais pronostic, car elle contribue au décès après une défaillance multi-viscérale. Sur le plan histologique, une nécrose tubulaire ou corticale avec des lésions de l'endothélium vasculaire et quelques cas de néphrite interstitielle sont retrouvés (37). La nécrose tubulaire aiguë proximale est la lésion la plus fréquemment observée, caractérisée par une dilatation tubulaire, une accumulation de débris cellulaires, une rupture de la membrane tubulaire, un œdème interstitiel et un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire. Cliniquement, l'atteinte rénale se manifeste par une oligurie, une hématurie macroscopique et des douleurs lombaires. Dans les cas graves, une évolution vers l'anurie peut survenir en quelques heures, nécessitant parfois une hémodialyse. Des études ont montré que l'augmentation de la rénine plasmatique, du facteur natriurétique et de l'aldostérone sont des facteurs d'insuffisance rénale sévère (87). L'élévation de la rénine plasmatique est un marqueur de vasoconstriction rénale car elle réduit l'excrétion des PG (88). L'hypophosphatémie et l'hyponatrémie sont communes en cas d'atteinte rénale. Le retour à l'état initial s'effectue en 4 semaines (40).

L'encéphalopathie hépatique, quant à elle, se caractérise par un ensemble de manifestations neurologiques et psychiatriques pouvant aller jusqu'au coma. Son diagnostic repose sur la détection de troubles de la conscience à des degrés variables, associés à des troubles de la personnalité et à des anomalies neurologiques (85). Les facteurs principaux sont l'hyperammoniémie et l'augmentation concomitante de glutamine dans le cerveau notamment dans les astrocytes, entraînant leur gonflement et une perturbation osmotique, induisant ainsi un œdème cérébral et une hypertension intracrânienne (44). Les astrocytes participent à la régulation de l'eau dans le cerveau, détoxifient l'ammoniac, qui est neurotoxique, et maintiennent des niveaux normaux de glutamate extracellulaire. L'ammoniac provient essentiellement de la dégradation des protéines et acides aminés de l'alimentation par les glutaminases des bactéries de la flore digestive (85). L'ammoniac sous forme de base libre, NH_3 , lorsqu'il est présent en grande quantité, pénètre la barrière hémato-encéphalique, où il est métabolisé presque exclusivement en glutamine (ammoniac + glutamate), par la glutamine synthétase, localisée en grande partie dans les astrocytes (89). La glutamine synthétisée agit comme osmolyte et augmente le volume cérébral. La plupart des patients atteints d'encéphalopathie hépatique développent rapidement des anomalies électrolytiques, métaboliques et de la coagulation. Ils souffrent fréquemment d'insuffisance rénale aiguë et/ou du syndrome de détresse respiratoire, entraînant une défaillance multi-viscérale et sont également très sensibles aux infections (90). Les principales causes de décès sont la septicémie et/ou l'œdème cérébral entraînant une hypertension intracrânienne et une mort cérébrale secondaire (90). L'œdème reste la cause principale de décès au cours des hépatites fulminantes. Il constitue un critère suffisant pour enclencher un processus de transplantation hépatique, seulement il doit être diagnostiqué le plus tôt possible, et les techniques de détection précoce ne sont pour l'instant pas très fiables. Les épisodes d'encéphalopathie sont le plus souvent totalement réversibles spontanément, mais pour les cas les plus graves, et en l'absence de transplantation, le taux de mortalité reste très élevé (60% à 80%) (90). Les traitements pour diminuer le flux sanguin cérébral et le volume sanguin intracrânien consistent principalement en une hyperventilation, qui va induire une

réduction de la pression intracrânienne par vasoconstriction des vaisseaux sanguins cérébraux ; et en une administration d'indométacine qui induit une vasoconstriction cérébrale, des modifications du pH extracellulaire et une réduction de la température cérébrale (44).

3- Evaluation de l'intoxication

Afin d'évaluer la gravité de l'intoxication, il est important de rechercher l'heure d'ingestion et le délai entre l'ingestion et l'arrivée aux urgences, le nombre d'ingestions et la dose administrée, ainsi que la prise d'autres toxiques. Dans ce contexte de prise en charge de l'intoxication, le paracétamol est dosé afin de déterminer la demi-vie d'élimination et de réaliser le nomogramme de Prescott. Un autre nomogramme existe, celui de Rumack-Matthew, mais dans la pratique, le nomogramme de Prescott est le plus utilisé.

Prescott et al. ont démontré que les patients présentant des concentrations plus élevées de paracétamol, étaient plus susceptibles de développer une hépatotoxicité, et éliminaient le paracétamol de l'organisme plus lentement (91). Ces observations ont conduit à l'élaboration d'un graphique comprenant trois lignes parallèles reliant la concentration de paracétamol et le temps écoulé depuis l'ingestion (*Figure 2*).

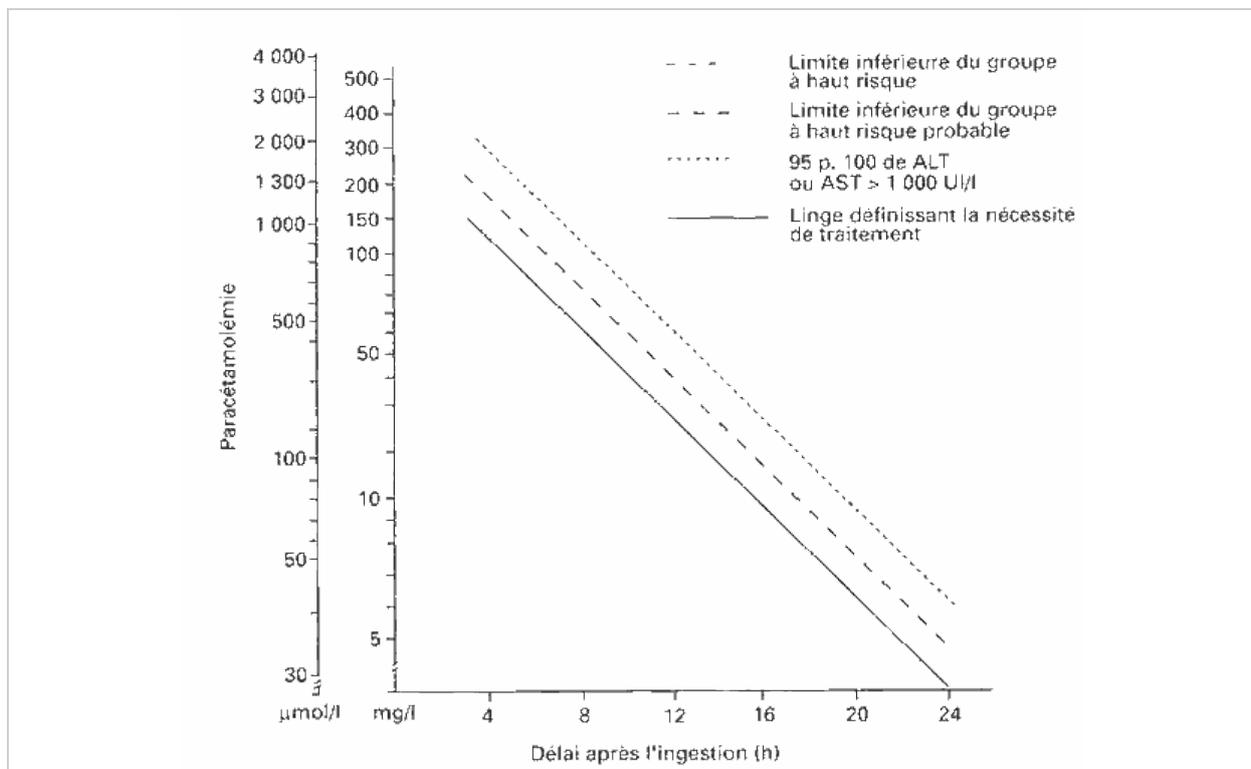


Figure 2 : Diagramme de Prescott (92)

La première courbe (celle du milieu) passe par 200 mg/L à la quatrième heure et par 50 mg/L à la douzième heure. La deuxième courbe (celle du haut) passe par 400 mg/L à la quatrième heure et 150 mg/L à la douzième heure. L'espace situé au-dessus de

la courbe supérieure représente les cas à très haut risque, tandis que celui sous la courbe inférieure représente un risque pratiquement inexistant. Entre ces deux courbes, le risque est incertain, cependant au-dessus de la ligne des 200 mg/L, les lésions hépatiques sont fréquemment retrouvées. Une troisième courbe (celle du bas) est apparue pour obtenir une sécurité supplémentaire après l'apparition de cas d'hépatotoxicités sous la ligne des 200 mg/L, 25% en dessous de la ligne d'origine. Cette ligne passe par 150 mg/L à la quatrième heure et est parallèle aux deux autres lignes (*Figure 2*). C'est à partir de cette concentration que le traitement sera initié en France (93).

Le nomogramme de Prescott permet de déterminer le risque d'hépatotoxicité en fonction des concentrations plasmatiques entre la 4^{ème} et la 24^{ème} heure après ingestion, ainsi que l'utilisation ou non de l'antidote. Ce nomogramme n'est utilisable que si le temps entre l'ingestion et la prise en charge est connu, avec un délai supérieur à 4 heures mais inférieur à 24 heures, pour une intoxication aiguë avec prise unique, sans prise d'autres substances (93). Il n'est pas utilisable en cas d'ingestions supra-thérapeutiques répétées, à savoir plus de 10 g/24h ou plus de 6 g/24h pendant 48 heures, ni en cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë sur probable prise de paracétamol.

La concentration plasmatique en paracétamol, ou paracétamolémie, est interprétable seulement par rapport au délai post-ingestion. Le dosage peut se faire par méthode chimique colorimétrique, enzymatique ou immunologique. Le dosage est réalisé sur sérum ou plasma hépariné prélevé au moins 4 heures après l'ingestion, car avant ce délai, l'absorption peut être incomplète et donc les dosages ne sont pas fiables. Une intoxication sérieuse est représentée par une concentration supérieure à 200 mg/L à la 4^{ème} heure et supérieure à 30 mg/L à la 15^{ème} heure. Une intoxication grave, avec un risque d'hépatite mortelle, sera définie par une concentration supérieure à 300 mg/L à la 4^{ème} heure, supérieure à 75 mg/L à la 12^{ème} heure et supérieure à 50 mg/L à la 15^{ème} heure.

Le dosage sera répété 2 heures après le premier prélèvement, afin de déterminer la demi-vie d'élimination. Le calcul de la demi-vie du paracétamol permet de confirmer le diagnostic d'intoxication, et de déterminer la gravité de l'atteinte hépatique. Dans les conditions normales d'utilisation, le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) du paracétamol est de 2 heures, ce qui veut dire que la concentration diminue de moitié toutes les 2 heures. Si la demi-vie est supérieure à 4 heures, une atteinte hépatique est présente. Si la demi-vie est supérieure à 12 heures, une insuffisance hépatocellulaire grave sera retrouvée. Le calcul du $t_{1/2}$ est une alternative au nomogramme de Prescott lorsque l'heure d'ingestion est inconnue ou si le prélèvement a lieu avant la 4^{ème} heure post-ingestion chez l'adulte (94).

4- Traitements

En cas d'intoxication au paracétamol, le réflexe est de contacter le centre antipoison le plus proche afin d'avoir la conduite à tenir. Si la prise est inférieure à 150

mg/kg (< 75 mg/kg si facteurs de risque), aucun traitement n'est requis. Quatre traitements sont possibles lors d'une intoxication au paracétamol : un traitement évacuateur, un traitement symptomatique, un antidote et une transplantation hépatique.

Si le patient est hospitalisé dans l'heure suivant l'ingestion, un traitement évacuateur est mis en place par un lavage gastrique ou via charbon activé (57). Le charbon activé doit être administré dans les 2 heures suivant l'ingestion ; passé ce délai son efficacité est incertaine (95). Le charbon activé est le plus souvent administré en intra-veineuse (IV) car en cas de troubles de la conscience, l'antidote ne peut être pris par voie orale (VO). Par VO, il est administré en suspension dans l'eau en dose unique de 1 g/kg, avec une posologie habituelle de 30 à 50 g chez l'adulte (57,96).

Selon les symptômes du patient, des traitements caractéristiques seront administrés. En cas d'insuffisance rénale, du furosémide sera prescrit ainsi qu'une perfusion d'électrolytes, voire une dialyse en cas d'ingestion importante de paracétamol. Si des problèmes de coagulation surviennent, du complexe prothrombinique humain sera administré. Une hydratation par voie IV sera aussi réalisée durant les deux premiers jours. En cas d'hypoglycémie, le patient sera supplémenté via un sérum glucosé par VO ou IV. En cas d'hépatite fulminante, le patient sera inscrit sur la liste de transplantation hépatique.

Le traitement spécifique d'intoxication au paracétamol est la N-acétylcystéine (NAC), qui est considéré comme l'antidote. La NAC est utilisée en prévention de l'atteinte cytolytique et est à débiter le plus rapidement possible, majoritairement dans les quatre premières heures suivant l'ingestion, voire jusqu'à 16 heures (57,71). Au bout de 16 heures, la NAC peut toujours être administrée mais son efficacité sera diminuée.

La NAC est un précurseur du glutathion qui, grâce à la production de cystéine, va permettre l'augmentation de la concentration de glutathion disponible dans l'organisme et ainsi éliminer l'excès de NAPQI toxique (97). La NAC est aussi donneuse de groupements soufrés et va ainsi restaurer la sulfoconjugaison. De plus, elle a des propriétés antioxydantes et va neutraliser les ROS produits lors de la synthèse de la NAPQI, cela limite le stress oxydatif sur la cellule et limite donc la nécrose hépatique.

La NAC est indiquée en cas de paracétamolémie supérieure à 150 mg/L à la 4^{ème} heure après ingestion unique de paracétamol, calculée grâce au nomogramme de Prescott. La NAC est aussi administrée en cas d'ingestion unique de plus de 10 g de paracétamol et si le dosage de la paracétamolémie ne peut pas être obtenu dans les 8 heures. En cas de prise non datable et de paracétamolémie supérieure à 10 mg/L, la NAC est aussi indiquée (93). Enfin, la NAC est utilisable chez la femme enceinte en cas de prise potentiellement toxique.

La NAC est administrable par voie IV et par VO. Elle est utilisée par IV en cas de troubles de la conscience et de nausées et vomissements (57). Deux schémas par IV sont possibles.

Tout d'abord, le schéma de Prescott consiste en une dose initiale, ou dose de charge, de 150 mg/kg de NAC dans 250 mL de sérum glucosé isotonique en 1 heure. Durant les 4 heures suivantes, la perfusion est de 50 mg/kg de NAC dans 500 mL de sérum glucosé isotonique, puis pendant les 16 heures suivantes, une perfusion de 100 mg/kg dans 1L de sérum glucosé isotonique est réalisée (98–100).

Le deuxième schéma est celui de Smilkstein, qui se résume en l'administration de 140 mg/kg en dose de charge en 1 heure puis de 70 mg/kg toutes les 4 heures à répéter douze fois (100).

La NAC est aussi efficace par VO mais est moins utilisée actuellement en France. La dose de charge est de 140 mg/kg puis 70 mg/kg toutes les 4 heures pendant 72 heures selon le schéma de Rumack (57,99,100).

En cas d'ingestion inférieure à 10 heures, l'efficacité entre les voies IV et VO est équivalente. Pour une ingestion entre 10 et 15 heures, la VO ou le schéma IV Smilkstein sont utilisables. En cas d'ingestion supérieure à 15 heures, l'efficacité de la NAC est moindre, quelle que soit la voie d'administration.

La NAC peut être responsable de nausées et vomissements, ainsi que des flushs, prurits, rashes et urticaires. Les réactions anaphylactoïdes sont plus rares (93,98). Cependant, le rapport bénéfice risque de l'administration de la NAC est positif, au vu de la gravité de l'intoxication au paracétamol. Le traitement est quand même poursuivi si l'intoxication est avérée et tant que la paracétamolémie est positive.

En cas de suspicion d'ingestion de paracétamol à dose toxique mais en l'absence d'autre information, telle que la dose, l'horaire ou la prise répétée, la NAC est administrée au moindre doute jusqu'à ce que le paracétamol soit indétectable dans le sang et/ou normalisation des transaminases (57,93). Selon les taux sériques de paracétamol et en l'absence de symptômes cliniques, la NAC pourra être arrêtée.

Si la fonction hépatique continue de se dégrader malgré l'administration de la NAC, une transplantation hépatique est nécessaire. Le patient est éligible selon les critères King's college qui sont au nombre de deux, un seul des deux suffit pour la transplantation. Le premier critère est que le pH artériel doit être inférieur à 7,3, mettant en évidence la profondeur de l'acidose. Le deuxième critère regroupe les trois éléments que sont un TP inférieur à 10% (ou supérieur à 100 secondes), une créatininémie supérieure à 300 $\mu\text{mol/L}$ et une encéphalopathie de grade III ou IV pendant 24 heures (55).

H) Interactions médicamenteuses

Le paracétamol n'est pas contre-indiqué avec d'autres médicaments, néanmoins une vigilance particulière doit être observée en cas de co-administration de paracétamol avec certaines autres substances.

Le paracétamol étant hépatotoxique, les interactions avec d'autres molécules hépatotoxiques ou des inducteurs enzymatiques du CYP450 sont à surveiller. Comme dit précédemment, les inducteurs enzymatiques les plus fréquemment retrouvés sont les antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine et l'alcool. L'induction du CYP450 entraîne une production vers la voie de métabolisation mineure et par conséquent une augmentation de la NAPQI.

Les topiques gastro-intestinaux, les antiacides (à base d'aluminium, de magnésium et/ou de calcium) et les adsorbants (diosmectite, produits à base de charbon), de même que les résines chélatrices (comme la cholestyramine), peuvent diminuer l'absorption intestinale de paracétamol et par conséquent son efficacité. Il est donc conseillé d'espacer les prises de 2 heures entre ces médicaments et le paracétamol (52).

Le paracétamol pris aux doses maximales recommandées, à savoir 4 g/j, pendant au moins 4 jours, augmente l'effet fluidifiant des anticoagulants oraux Antivitamine K (AVK) et donc le risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent de l'*International Normalized Ratio* (INR) est alors mis en place ainsi qu'une éventuelle adaptation de la posologie de l'AVK durant le traitement par paracétamol et après son arrêt (23,52).

Le paracétamol va aussi augmenter l'activité des AINS dans les douleurs aiguës et post-opératoires (53).

Enfin, en cas d'association avec la Flucloxacilline, qui est un antibiotique de la famille des pénicillines, cela engendre un risque d'acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez des patients ayant un facteur de risque de déficit en glutathion (malnutrition, alcoolisme chronique, ...), une insuffisance rénale sévère ou une septicémie. Une surveillance de la 5-oxoproline urinaire est réalisée (23,52).

I) Contre-indications

Le paracétamol est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients, ce qui est rare ; et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, du fait d'une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol avec un risque majoré de survenue d'EI (23).

J) Précautions d'emploi

La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 3 g/j pour les adultes pesant moins de 50 kg, en cas de déshydratation, et chez les patients avec des réserves basses ou un déficit en glutathion (malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie).

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, d'alcoolisme chronique et de syndrome de Gilbert (qui est une jaunisse familiale non-hémolytique), la dose

recommandée est de 2 g/j et l'intervalle minimum entre deux prises doit être augmenté (23).

Lors d'une insuffisance rénale, l'élimination est retardée, l'intervalle entre deux prises doit donc être doublé (8 heures minimum) et la dose doit être limitée à 2 g/j (23).

Une vigilance particulière doit être observée chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, car une anémie hémolytique est possible en cas de prise de paracétamol (23).

De même, une précaution est recommandée en cas d'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), de mucoviscidose, et chez les sujets âgés en raison de facteurs et traitements concomitants (52).

Face à ces risques de surdosages et d'hépatotoxicités, l'ANSM a mis en place différentes MRR pour essayer de réduire ces cas.

II- Mesures de réduction des risques de l'ANSM et contextes récents

A) Avant 2018

Face aux risques avérés de surdosages et d'hépatotoxicités, la France a été le premier pays à limiter la quantité de paracétamol à 8 g par boîte dans les années 1980, afin de réduire les risques lors des TS. En effet, comme vu précédemment, les toxicités hépatiques et rénales se manifestent au-delà de 8 g/j.

Depuis 1998, des messages d'alerte sont diffusés pour signaler la présence de paracétamol dans les médicaments et le risque d'associer plusieurs spécialités en contenant. Aujourd'hui, toute publicité audio ou visuelle doit citer le message : « Ce médicament contient du paracétamol. Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage » (Figure 3) (102).

Paracétamol

Outre les mentions habituelles, les publicités des médicaments contenant du paracétamol, seul ou en association, doivent présenter la mention de prudence suivante :

« **Contient du paracétamol.** Ne pas associer avec d'autres médicaments qui en contiennent, pour éviter tout risque de surdosage. Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible. »

La posologie, quand elle est précisée dans la publicité, doit être indiquée dans sa globalité et associée aux mentions de prudence concernant la dose maximale ("Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit X comprimés par jour, sans avis médical ") et concernant la durée de traitement limitée à 5 jours en cas de douleurs et à 3 jours en cas de fièvre.

Cas particuliers : Mention audio dans les Film TV (ou cinéma) et spots radio

« Ce médicament contient du paracétamol. Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage »

Figure 3 : Message d'alerte pour les publicités paracétamol (102)

En 2008, une campagne d'aide à l'automédication a été menée, en diffusant une fiche d'aide à la dispensation pour les professionnels ainsi qu'un dépliant pour les patients. Ils mentionnent le risque hépatique en cas de surdosage, et sont toujours disponibles sur le site de l'ANSM (Figure 4) (103,104).

Paracétamol

ATTENTION!

- Lisez toujours la notice et conservez-la avec le médicament, à l'intérieur de la boîte d'origine. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ne laissez pas ce médicament à la portée ni à la vue des enfants.
- En cas d'événement(s) indésirable(s), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN

Pour plus d'informations www.afssaps.sante.fr

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Paracétamol en bref

Vous venez de vous procurer un médicament contenant du paracétamol et disponible en accès direct dans votre pharmacie.

LE PARACÉTAMOL SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE FAIRE BAISSER LA FIÈVRE.

Les conseils de votre pharmacien
sur ce médicament contenant du paracétamol



Ne prenez pas ce médicament sans avis médical si vous souffrez d'une maladie grave du foie.

Respectez toujours un intervalle d'au moins 4 heures entre les prises, voire 6 heures chez l'enfant.

Si vous prenez en même temps un autre médicament, vérifiez qu'il ne contient pas aussi du paracétamol,
pour éviter tout risque de surdosage. En effet, de très nombreux médicaments en contiennent (seul ou associé à d'autres substances). Ils peuvent se présenter sous différents noms de marque, sous différentes formes et différents dosages. Pour les reconnaître, vous trouverez les informations concernant leur composition sur la boîte et dans la notice.

Ne dépassez jamais les doses indiquées dans la notice :
un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible.

En cas de persistance de la douleur plus de 5 jours ou de la fièvre plus de 3 jours ou en cas d'aggravation,
ne continuez pas le traitement sans l'avis de votre médecin.

Figure 4 : Fiche d'aide à l'automédication paracétamol de l'AFSSAPS en 2008 (104)

B) Contexte des décisions prises en 2018

Le 29 décembre 2017, une jeune femme de 22 ans est décédée, quelques heures après avoir appelé le SAMU, dans un tableau clinique de « destruction évolutive des cellules du foie ayant entraîné une défaillance de l'ensemble des organes conduisant rapidement au décès » après avoir absorbé du paracétamol en automédication pendant plusieurs jours, selon un rapport publié le 11 juillet 2018 (105). Ce cas dramatique, survenu chez une femme jeune, avait une nouvelle fois permis de mettre en avant les risques d'un surdosage. Ce décès avait été largement médiatisé en raison du manque de formation de l'équipe du centre de régulation du SAMU, qui n'avait pas su identifier la cause de ses symptômes et déclencher la prise en charge nécessaire (106). Par la suite une contre-expertise, réalisée en mai 2019 et dont le rapport a été publié en octobre 2021, a révélé que la cause de la mort serait due à un accident vasculaire digestif ayant entraîné une hémorragie (106–108). Bien que le décès, expliqué à postériori, n'était pas dû à la prise de paracétamol, le cas avait été très médiatisé en ce qui concerne l'hépatotoxicité au paracétamol et était resté gravé dans les mémoires en tant que tel.

Face à ces évènements indésirables graves, bien que peu fréquents au regard de l'exposition totale au paracétamol en France, l'ANSM a décidé d'adopter plusieurs MRR qui sont exposées dans les paragraphes ci-après.

C) Après 2018

1- Première étape : Consultation publique et communication proactive de l'ANSM

Avant même l'adoption concrète d'une série de nouvelles MRR, entre août et septembre 2018, l'ANSM avait lancé une consultation publique pour investiguer à propos du risque ressenti par les patients et les professionnels de santé concernant la toxicité pour le foie en cas de mésusage (c'est-à-dire « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. » selon l'ANSM) (*Figure 5*) (103,109).



Consultation publique « Risque hépatique lié au surdosage en paracétamol : mise en place d'un message d'alerte sur les boîtes (conditionnement) »

Ouverte du 20 août 2018 au 30 septembre 2018

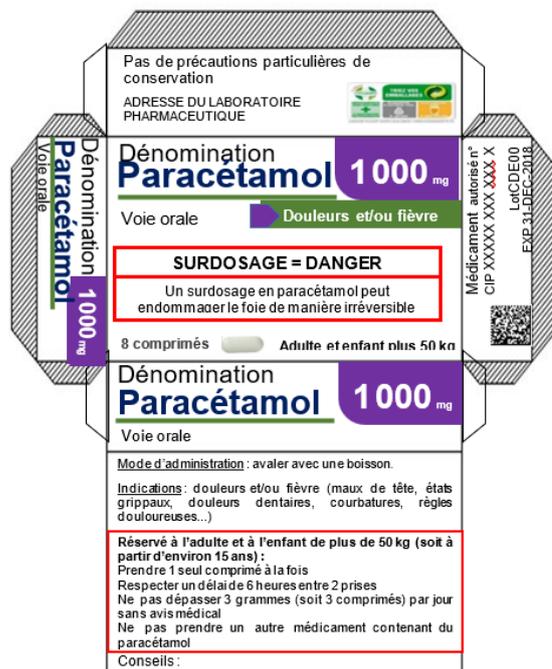
L'ANSM envisage la mise en place de mentions à faire figurer sur toutes les boîtes de paracétamol (formes orales et suppositoires – tous dosages confondus) disponibles en officine (sur prescription ou non), en plus des mentions obligatoires :

- **une mention d'alerte sur le risque hépatique, éventuellement complétée par un pictogramme ;**
- **des mentions visant à réduire ce risque, d'ores et déjà présentes sur certaines boîtes.**

Le questionnaire ci-dessous est à retourner avant le 30/09/2018 à consultation.etiquetage-paracetamol@ansm.sante.fr

Exemples de mentions d'alerte

Exemple 1 : cas d'un médicament à base de paracétamol (seul) non soumis à prescription médicale



Exemple 2 : cas d'un médicament à base de paracétamol (associé) non soumis à prescription médicale



Questionnaire

Nom :
Prénom :
Mail :

I. Message d'alerte sur le risque hépatique en cas de surdosage

Question 1

Êtes-vous favorable à l'ajout d'un message d'alerte sur le risque hépatique en cas de surdosage sur la face principale (face avant) des boîtes de médicaments à base de paracétamol ?

- OUI
 NON

Commentaires :

Question 2

Comment doit être formulé ce message d'alerte ?

- « Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage ».

Ce message pourrait se présenter ainsi :

Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage

- « Danger pour le foie si vous dépassez la dose maximale ».

Ce message pourrait se présenter ainsi :

Danger pour le foie si vous dépassez la dose maximale

- « **SURDOSAGE** = DANGER : Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible ».

Ce message pourrait se présenter ainsi :

SURDOSAGE = DANGER

Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible

- « **SURDOSAGE** = DANGER : Dépassez la dose maximale en paracétamol peut détruire le foie. ».

Ce message pourrait se présenter ainsi :

SURDOSAGE = DANGER

Dépassez la dose maximale en paracétamol peut détruire le foie.

- Autre proposition :

Question 3

Pour les spécialités associant le paracétamol et une autre substance active, le message doit-il être :

- Identique
 Différent

Par exemple : « **SURDOSAGE** = DANGER : Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie d'une manière irréversible. Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol »

- Autre proposition :

Question 4

Un pictogramme alertant sur le risque hépatique doit-il être apposé sur les conditionnements des spécialités à base de paracétamol, en plus de la mention d'alerte envisagée ?

Par exemple :

 SURDOSAGE = DANGER Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible	OU	 Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage
--	----	---

- OUI
 NON

Commentaires :

II. Mentions visant à réduire ce risque

Question 5

Des mentions visant à réduire ce risque existent déjà sur certaines boîtes de spécialités à base de paracétamol. De telles mentions doivent-elles être harmonisées et présentes sur toutes les boîtes de paracétamol (formes orales et suppositoires), par exemple : incitation à ne pas l'associer à un autre médicament contenant du paracétamol, dose maximale journalière ?

- OUI
 NON (un message d'alerte unique est suffisant)
Commentaires :

Figure 5 : Questionnaire de la consultation de l'ANSM de 2018 (110)

Cette consultation publique, ouverte à tous, patients et professionnels de santé, était associée à un rappel à propos des recommandations de bon usage du paracétamol, avec le message d'utiliser la dose la plus faible et le moins longtemps possible (Figure 6) (97).

Recommandations de bon usage du paracétamol

La dose la plus faible, le moins longtemps possible

- Respecter la dose maximale quotidienne et la durée de traitement recommandée
- Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (Utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal)
- Alerter les populations particulières (-50kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...)
- Déclarer un effet indésirable sur signalement-sante.gouv.fr

Figure 6 : Recommandations de bon usage du paracétamol par l'ANSM (103)

2- Deuxième étape : Résultats de la consultation et mesures prises par l'ANSM

En juillet 2019, l'ANSM a rendu les conclusions de cette consultation publique. Près de 2 300 personnes ont participé à cette consultation, et 97% des personnes se sont ainsi déclarées favorables à l'ajout d'un message d'alerte sur le risque hépatique sur la face avant des boîtes. 88% étaient également favorables à l'ajout d'un pictogramme (dit « pictogramme paracétamol ») et 90% à la mise en place de mentions harmonisées sur la face arrière des boîtes, visant à réduire le risque (112).

Les laboratoires commercialisant du paracétamol disposaient d'un délai de 9 mois pour faire apparaître un pictogramme mentionnant un avertissement décidé par l'ANSM : « Surdosage = Danger / Dépasser la dose peut détruire le foie » sur la face avant des boîtes (Figure 7). En complément, cette mesure stipulait que des informations concernant la dose maximale par prise et par jour, le respect du délai entre 2 prises et l'avertissement de ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol, devaient figurer au verso des boîtes sous la forme d'un rectangle.

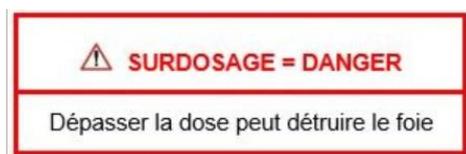


Figure 7 : Pictogramme figurant sur les boîtes de médicaments à base de paracétamol seul

Si le médicament contient du paracétamol en association avec une autre molécule, le message est « Surdosage = Danger / Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol » (Figure 8) (112).

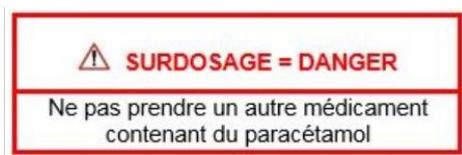


Figure 8 : Pictogramme figurant sur les boîtes de médicaments en cas d'association du paracétamol à une autre molécule

3- Troisième étape : Retrait du libre accès

Depuis le 15 janvier 2020, les spécialités à base de paracétamol ne sont plus disponibles en libre accès dans les pharmacies. Les médicaments restent disponibles sans ordonnance, mais sont placés derrière le comptoir, afin de renforcer le rôle de conseil du pharmacien au moment de la délivrance, notamment en rappelant aux patients la dose quotidienne à ne pas dépasser (113,114).

4- Quatrième étape : Entrée en vigueur de la consultation : Apposition de messages d'avertissement (dits « pictogramme paracétamol »)

Le 28 mars 2020 marquait les 9 mois après l'entrée en vigueur du pictogramme et des messages d'alertes, et donc, pour les laboratoires concernés, l'obligation de commercialiser uniquement des boîtes revêtant ce nouveau packaging avec le « pictogramme paracétamol » (115).

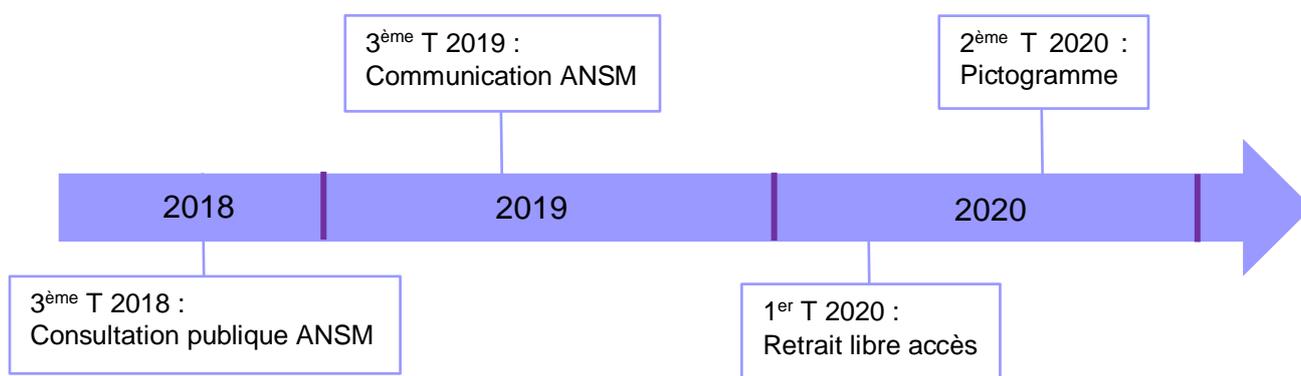


Figure 9 : Frise chronologique des mesures de réduction des risques

D) Contextes récents

En dehors des MRR mises en place par l'ANSM, l'actualité a aussi impacté la consommation de paracétamol.

En effet, en mars 2020, lors du premier confinement, l'ANSM a recommandé de limiter la délivrance sans prescription à une boîte de paracétamol en l'absence de symptôme, et deux boîtes en cas de fièvre et/ou douleur, face à l'augmentation des ventes de paracétamol, afin d'éviter des ruptures (*Figure 10*) (116).

Règles de bon usage du paracétamol

- Prendre la dose la plus faible, le moins longtemps possible
- Respecter la dose maximale par prise, la dose maximale quotidienne, l'intervalle minimum entre les prises et la durée maximale de traitement recommandée (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance)
- Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal)
- Alerter les populations particulières (-50kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...)

Informations pour les pharmaciens

- Lorsqu'un patient vous demande du paracétamol au comptoir et en l'absence de symptôme, ne délivrez qu'une seule boîte de paracétamol (500 mg ou 1g). En cas de symptômes (douleurs et/ou fièvre), vous pouvez délivrer 2 boîtes (500 mg ou 1g) maximum par patient.
- Lorsqu'un patient se présente avec une ordonnance de paracétamol, honorez la quantité prescrite par le médecin.
- Inscrivez toute dispensation dans le dossier pharmaceutique du patient, qu'il s'agisse de délivrance avec ou sans ordonnance.

Figure 10 : Recommandations de l'ANSM de mars 2020 (116)

Le 19 octobre 2022, en raison de tensions d'approvisionnement, la Direction Générale de la Santé a recommandé aux pharmaciens de limiter la délivrance de paracétamol à deux boîtes par personne, en l'absence de prescription médicale durant l'hiver fin 2022-début 2023 (117,118). De plus, avec l'accord du patient, le pharmacien inscrivait le nombre de boîtes de paracétamol délivrées dans son dossier pharmaceutique, afin de mieux suivre la délivrance et la consommation de ces boîtes. Concernant les médecins, il était recommandé d'éviter de prescrire du paracétamol aux patients qui n'en avaient pas besoin immédiatement et de réduire la posologie à 3 prises par jour toutes les 8 heures au lieu de 4 prises toutes les 6 heures. La campagne de l'hiver 2022-2023 était ciblée sur le bon usage et rappelait la possibilité d'utiliser d'autres thérapies que le paracétamol 500 mg.

Le 4 janvier 2023, un arrêté du Journal officiel a suspendu la vente par internet des médicaments contenant exclusivement du paracétamol jusqu'au 31 janvier 2023, toujours dans un contexte de tensions d'approvisionnement (118).

En février 2023, une tension d'approvisionnement pour les médicaments pédiatriques à base de paracétamol était survenue, liée à une consommation plus importante de paracétamol due à une triple épidémie, de bronchiolite, de grippe et COVID-19 (119).

L'ANSM publie régulièrement des campagnes de bon usage du paracétamol, notamment en octobre 2021 (120) et en février 2024 (121) afin de sensibiliser les professionnels de santé et les patients.

La campagne de 2021 visait à rappeler les doses et fréquences de prises selon le poids de la personne et la durée de traitement, ainsi que les cas particuliers et d'alerter sur le « paracétamol caché » notamment présent en association à d'autres substances actives (Figure 11) (120).

	Enfant entre 27 kg (à partir de 8 ans environ) et 50 kg	Personnes de plus de 50 kg (à partir de 15 ans environ) hors cas particuliers*
Par quelle dose commencer et à quelle fréquence ?	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Commencez par 500 mg, à renouveler si besoin au bout de 6h 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Commencez par 500 mg, à renouveler si besoin au bout de 4h. ➤ En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, vous pouvez débiter par la prise de 1 gramme en laissant un intervalle de 6h entre 2 prises
Dose maximale journalière	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La dose journalière dépend du poids de l'enfant (environ 60 mg/kg par jour) ➤ Chez un enfant de moins de 40kg, il ne faudra pas dépasser 2 grammes (soit 4 comprimés de 500 mg par jour). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ne dépassez jamais de vous-même 3 grammes par jour ➤ Seul votre médecin pourra augmenter si besoin la dose journalière mais sans jamais dépasser 4 grammes
Durée de traitement	Si les douleurs persistent plus de 5 jours ou la fièvre plus de 3 jours consultez votre médecin	

*Cas particuliers :

- Si vous avez une maladie des reins, du foie, vous souffrez d'alcoolisme chronique, vous pesez moins de 50 kg : consultez un professionnel de santé avant de prendre du paracétamol.
- Si vous êtes enceinte : en règle générale, la prise de médicament doit être évitée pendant cette période. Toutefois, si besoin, votre professionnel de santé pourra vous conseiller de prendre du paracétamol mais toujours à la dose efficace la plus faible possible et pendant la durée la plus courte.
- Chez les jeunes enfants (moins de 27 kg) : la posologie du paracétamol sera choisie en fonction du poids de l'enfant. Des médicaments à base paracétamol adaptés aux enfants sont disponibles. Demandez conseil à votre pharmacien ou votre médecin.

Figure 11 : Campagne de l'ANSM d'octobre 2021 (120)

En février 2024, il s'agissait d'un rappel du bon usage des médicaments antalgiques, en adressant des messages clés aux patients et aux professionnels de santé. Pour les patients, il était recommandé de privilégier le paracétamol en cas de douleurs légères à modérées, de ne pas dépasser les doses même si la douleur n'était pas soulagée, de consulter un médecin si la douleur persistait et de ne pas réutiliser des traitements précédemment prescrits. Concernant les professionnels de santé, il était recommandé de ne pas délivrer le traitement si le patient en avait déjà suffisamment à son domicile, de toujours conseiller la dose efficace la plus faible, d'interroger les patients sur leurs traitements concomitants afin de limiter les interactions médicamenteuses et d'enregistrer la dispensation des médicaments sans ordonnance dans le dossier pharmaceutique des patients (Figure 12) (121).

Messages clés à destination des patients

- > En automédication, privilégiez la prise de paracétamol en cas de douleurs légères à modérées ;
- > La prise d'un traitement antidouleur ne vous soulage pas : ne dépassez pour autant pas la dose et ne multipliez pas les prises. Dépasser la dose maximale quotidienne d'antalgique est inutile et peut s'avérer dangereux. Demandez conseil à un professionnel de santé, il pourra vous proposer une alternative plus efficace ;
- > Si la douleur persiste plusieurs jours ou si elle s'intensifie, consultez votre médecin. La douleur peut alors être le signe d'une affection nécessitant une prise en charge médicale ;
- > Ne réutilisez pas des traitements contre la douleur précédemment prescrits ou conseillés sans l'avis préalable de votre médecin ou de votre pharmacien. Le médicament vous a été prescrit dans un cas particulier, il peut être inutile voire dangereux dans une autre situation ;
- > Signalez à votre médecin ou pharmacien tout effet indésirable que vous pouvez ressentir. Indiquez-lui notamment si vous avez des difficultés à arrêter de prendre votre médicament. En effet, certains antidouleurs peuvent entraîner une dépendance.
- > De manière générale :
 - ✓ Avant de prendre un médicament contre la douleur, lisez sa notice et suivez toujours les conseils de votre professionnel de santé (comment utiliser, conserver ce médicament, ses effets...);
 - ✓ Informez toujours votre professionnel de santé des autres médicaments, compléments alimentaires ou produits de phytothérapie que vous prenez. Il en tiendra compte dans sa prescription ou ses conseils de prise en charge. En effet, certains principes actifs de ces produits interagissent entre eux, pouvant rendre un des médicaments inefficace voire dangereux ;

Messages clés à destination des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers...)

- > Ne prescrivez ou ne délivrez pas le traitement au patient si ce dernier en a suffisamment à domicile ; interrogez-le systématiquement ;
- > Prescrivez ou conseillez toujours la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte ;
- > Afin de limiter le risque d'interactions médicamenteuses, questionnez régulièrement les patients sur les médicaments, compléments alimentaires ou produits de phytothérapie qu'ils prennent en parallèle ;
- > Enregistrez la dispensation des médicaments de « conseil » dans le dossier pharmaceutique des patients ;
- > Apprenez à vos patients à trier régulièrement les médicaments de l'armoire à pharmacie ;
- > Veillez à communiquer avec les autres professionnels de santé qui entourent votre patient afin de permettre une bonne coordination dans la prise en charge de sa douleur et un meilleur suivi. Utilisez à cette fin l'ensemble des moyens disponibles : dossier pharmaceutique, lettre de liaison, Mon espace santé...

Figure 12 : Campagne de l'ANSM de février 2024 (121)

Sanofi participe aussi aux campagnes de bon usage en mettant à disposition des fiches et dépliants dans les pharmacies. Sanofi a notamment accompagné les pharmaciens lors de la mise en vigueur des pictogrammes sur les boîtes de Doliprane® (122). En effet, Sanofi avait diffusé en janvier 2020, des « mails d'information sur le bon usage du paracétamol et sur le pictogramme auprès des 22 000 médecins généralistes et spécialistes (rhumatologues, anesthésistes, urgentistes, pédiatres) et des 16 000 pharmaciens. » (122). Les visiteurs médicaux de Sanofi organisaient des réunions professionnelles avec des médecins et pharmaciens partout en France, afin d'échanger et de partager leurs expériences concernant le bon usage du paracétamol, durant l'année 2020. Les délégués médicaux ont distribué des brochures « Information paracétamol » aux médecins généralistes et spécialistes, en ville et à l'hôpital, pour leur rappeler leur rôle clé dans la transmission des règles de bon usage du paracétamol. Sanofi a aussi fait un partenariat avec la Société Francophone des Sciences Pharmaceutiques Officinales pour créer un outil, Arbre Conseils® Orientation Douleur, pour aider les pharmaciens dans leur conseil aux patients atteints de maux de tête (122).

Sanofi limite désormais sa communication auprès du grand public sur les formes Doliprane® 500 mg, et non plus 1000 mg, afin de respecter les règles de bon usage, à savoir de privilégier les doses les plus faibles possibles.

Face à ces différentes MRR, l'ANSM a mis en place un travail de suivi des cas de paracétamol avec NèreS et les laboratoires acteurs du marché du paracétamol en France, c'est-à-dire Sanofi et UPSA. La méthodologie d'analyse approuvée par l'ANSM a été revue pour ce travail, et les résultats sont détaillés ci-après.

III- Effets des mesures de réduction des risques sur le nombre de cas de pharmacovigilance rapportés chez Sanofi

A) Réception des cas de pharmacovigilance

Au sein du service de pharmacovigilance d'OHF, les événements indésirables potentiellement reliés aux médicaments du portefeuille exploité, proviennent de différentes sources :

- Appels téléphoniques de patients ou de professionnels de santé,
- Courriers (papier),
- Formulaires issus des sites internet institutionnels et promotionnels de Sanofi,
- Réclamations qualité,
- Remontées des collaborateurs de Sanofi (visites chez des professionnels de santé, mais aussi au vu de leur propre expérience, famille et entourage),
- Littérature française et internationale,
- Études de marché sponsorisées par OHF,
- Médias digitaux sponsorisés par Sanofi,
- Notifications spontanées de la part des patients ou professionnels de santé via sante.gouv.fr et/ou via les CRPV : lesquels cas sont ensuite traités dans la base nationale ANSM, puis reversés dans EudraVigilance, pour ensuite être enregistrés par les titulaires d'AMM, dans le cadre du suivi de leur portefeuille de produits.

Les données des cas sont enregistrées et codées selon les termes du Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementées (MedDRA), dans la base de données de pharmacovigilance de Sanofi et une évaluation (analyse médicale et imputabilité du cas) est effectuée systématiquement. Le dictionnaire MedDRA permet une harmonisation des termes pour ainsi faciliter l'analyse des cas PV, par exemple pour la recherche de doublons ou analyser le nombre de cas d'un même type d'EI pour un médicament.

Pour les cas spontanés, toutes les données disponibles sont saisies dans la base de données. Lors de la saisie initiale, une vérification systématique est effectuée via la base de données, afin de détecter d'éventuels doublons. L'évaluation médicale tient compte de la sévérité des cas rapportés. Toutes les données sont anonymisées (patient, rapporteur, professionnel de santé) en application au RGPD. En parallèle, un codage selon le dictionnaire MedDRA est effectué sur les événements indésirables, les indications des médicaments et les antécédents médicaux. Enfin, un narratif médical est systématiquement rédigé. Toutes ces étapes conduisent à un enregistrement standardisé.

Une fiche récapitulative du cas peut ensuite être générée pour un « rendu visible » à partir des données saisies dans la base de données de Sanofi. En parallèle, de façon systématique, tous les cas reçus par OHF, qu'ils soient graves ou non graves, sont

déclarés de façon automatisée aux les autorités compétentes. En Europe, cette déclaration est effectuée, dans la base de données pharmacovigilance de l'EMA (EudraVigilance), via le portail informatique de la base de données, sous forme d'envoi de fichiers au format E2B, échangés entre les bases de données des autorités et des laboratoires exploitants (123).

B) Stratégie de recherche dans la base de données de pharmacovigilance de Sanofi

1- Méthodologie générale

En juin 2021, une méthodologie de travail (stratégie d'extraction des cas) avait été validée entre OHF, l'ANSM et NèrèS (ainsi que les autres parties prenantes commercialisant du paracétamol en France). Cette méthodologie porte sur la stratégie de recherche et d'analyse des cas de surdosages et d'hépatotoxicités. Les cas sont décomptés par trimestre, et tous les trimestres, depuis début 2019, ont été analysés. Les résultats de chaque partie prenante ont été discutés au sein de NèrèS puis partagés avec l'ANSM.

Les cas analysés dans cette étude comprennent donc des cas issus d'exposition aux spécialités de la gamme Doliprane® ainsi que les cas paracétamol, dont le nom commercial n'est pas connu. En application des BPPV et des processus PV du groupe Sanofi, à défaut de nom commercial ou de laboratoire générique identifié, tous ces cas « paracétamol » dont nous ne pouvons formellement exclure qu'il s'agisse de cas Doliprane®, sont donc saisis dans la base de données d'OHF et sont donc analysés dans cette étude. Au cours de l'analyse, nous avons constaté que près d'un tiers des cas sont des cas rapportés sous Doliprane® (32,32%), le reste des cas sont référencés sous le nom paracétamol (*Annexe 1*).

Précision de méthodologie : En 2019, les cas « paracétamol » issus des réseaux sociaux (y compris ceux qui n'étaient pas sponsorisés par Sanofi, par exemple : Facebook, Twitter, ...), étaient monitorés et enregistrés dans la base de données de Sanofi. A partir de janvier 2020, cette surveillance systématique, non obligatoire au vu des BPPV, a été arrêtée par Sanofi, car elle donnait lieu à des déclarations de piètre qualité, sans possibilité d'obtenir des informations fiables, et engendrait un « bruit de fond » à propos des différents médicaments. Ces cas issus des réseaux sociaux sont impossibles à investiguer et à authentifier, car les auteurs utilisent des pseudonymes, et déversent parfois des rumeurs, ou des propos infondés voire injurieux. Ces cas ont bien été analysés et retrouvés dans les chiffres transmis à l'ANSM jusqu'en décembre 2019, néanmoins pour l'analyse actuelle, ces cas ont été enlevés afin d'avoir des données homogènes sur l'ensemble de la période 2019 à mi-2023.

2- Stratégies de recherche MedDRA

a) Surdosages

Les surdosages correspondent à une prise de plus de 4 g/j chez les adultes et plus de 60 mg/kg/jour chez les enfants.

Les termes recherchés pour les événements indésirables d'intérêt sont appelés *MedDRA Preferred Terms* (PT). Les PT recherchés pour extraire les cas de surdosages de la base de données PV sont « Accidental overdose », « Accidental poisoning », « Drug abuse », « Extra dose administered », « Intentional overdose », « Overdose », « Toxicity to various agents ».

Ces termes permettent de déterminer si le surdosage était d'origine intentionnelle ou accidentelle, ou encore inconnue. Le terme « Drug abuse » a été analysé dans les surdosages intentionnels.

b) Hépatotoxicités

Pour les cas d'hépatotoxicités, la recherche s'effectue sur les problèmes hépatiques au sens large en recherchant le *Standardised MedDRA Queries* (SMQ) « ---(B) Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ) ». « Les SMQ sont des groupements de termes MedDRA, se trouvant normalement au niveau des PT, qui se rapportent à une affection médicale ou un domaine d'intérêt défini. Les SMQ ont pour but d'aider à l'identification et à l'extraction de rapports de cas individuels potentiellement pertinents relatifs à la sécurité. Les termes inclus peuvent se rapporter aux signes, symptômes, diagnostics, syndromes, constatations physiques, données d'analyses biologiques ou physiologiques, etc. » selon le dictionnaire MedDRA (124).

c) Contexte suicidaire

Les cas de TS et suicides sont recherchés par les termes MedDRA PT « Poisoning deliberate », « Toxicity to various agents », « Suicide attempt », ainsi que « Intentional overdose » codés dans les EI. Pour ce dernier terme, « Intentional overdose », lorsque celui-ci figure dans l'indication de la prise de paracétamol, le cas PV est décompté dans les contextes suicidaires.

d) Cas particuliers

Pour les cas PV dont les termes « Intentional overdose » ou « Toxicity to various agents », sont codés en indication et pour lesquels la dose rapportée est supérieure à 4 g/j, le cas est considéré comme une TS. Cependant, si dans un cas, ces termes « Intentional overdose » ou « Toxicity to various agents » figurent uniquement dans les événements indésirables et non en indication (par exemple l'indication peut être une douleur dentaire), avec une dose supérieure à 4 g, le cas est considéré comme un surdosage intentionnel.

3- Analyse par tranches d'âge

Les tranches d'âge utilisées sont conformes à celles décrites par l'ANSM, à savoir (125) :

- Les nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans catégorisés par « Infant »,
- Les enfants de 2 à 11 ans inclus, « Child »,
- Les adolescents de 12 à 17 ans inclus, « Adolescent »,
- Les adultes de 18 à 64 ans inclus, « Adult »,
- Les personnes âgées à partir de 65 ans, « Elderly ».

A l'initiative de Sanofi, et après avoir observé de nombreux cas au fil des années, il a été décidé, pour cette analyse, de séparer les adultes en deux sous-groupes d'âge : de 18 à 34 ans et de 35 ans à 64 ans. En effet, une typologie particulière de patients « à risque » a été constatée dans la population des adultes jeunes. La question demeurait de savoir où placer la limite d'âge définissant cette population d'adultes dits « jeunes ». Le choix de la séparation à 35 ans s'est basé sur l'analyse des cas recueillis par Sanofi. Il a notamment été observé qu'à partir de cet âge, les individus ont achevé leurs études, sont plus souvent dans une situation professionnelle et familiale stable, et sont moins enclins à des comportements addictifs ou à l'abus de substances multiples (y compris médicaments). Ce profil « Adulte jeune » a été constaté plus à risque, vis-à-vis du surdosage intentionnel. Il s'agit d'observations propres à Sanofi, qui n'ont pas fait l'objet de consensus dans les classifications des catégories d'âge.

Les cas de surdosages et d'hépatotoxicités sont majoritairement des cas rapportés par les CRPVs, à 88,64%, soit près de 9 cas sur 10 (*Annexe 2*). De ce fait, OHF n'a pas accès à toutes les informations de la déclaration du cas (notamment au narratif du cas) mais seulement à un résumé succinct. Pour un tiers des cas (31,11%), les doses ne sont pas connues, ces cas ne sont donc pas classés parmi les cas de surdosages ou TS (*Annexe 3*).

C) Evolution du nombre total de cas liés au paracétamol

De janvier 2019 à juin 2023 inclus, le nombre total de cas liés au paracétamol (tous types d'EI enregistrés) dans la base de données de Sanofi est de 4318, soit une moyenne d'environ 240 cas par trimestre. Le pic se situe au premier trimestre 2019, avec de 386 cas, et le minimum est de 167 cas au troisième trimestre 2021 (*Figure 13* et *Annexe 4*).

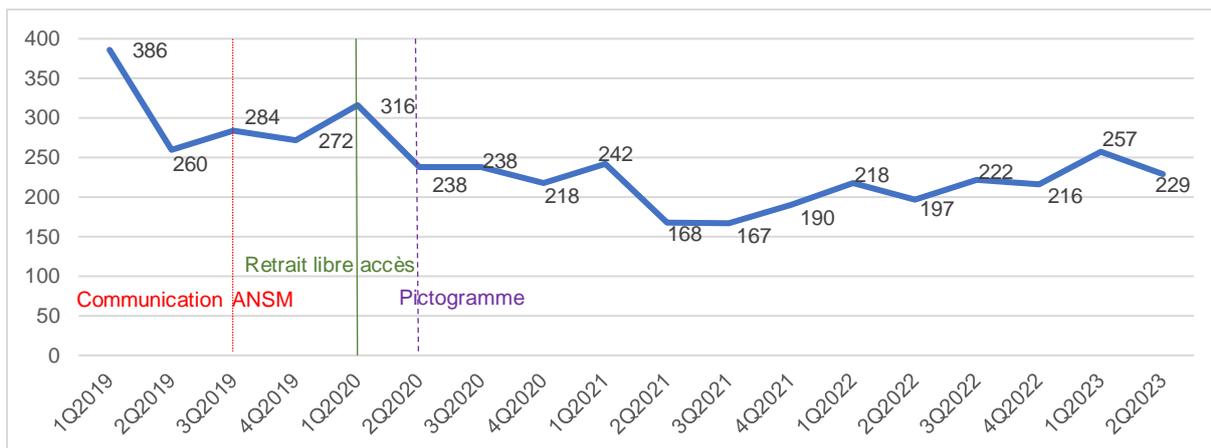


Figure 13 : Evolution du nombre total de cas liés au paracétamol

Après le premier trimestre 2020, qui correspond au retrait du libre accès du paracétamol, une baisse du nombre de cas est observée. Néanmoins, cette période correspond aussi au premier confinement COVID-19, où la population consommait globalement moins de médicaments (*Figure 13 et Annexe 4*) (126).

Une autre baisse du nombre de cas est observée entre le premier et le deuxième trimestre 2021 qui pourrait s'expliquer par le troisième confinement COVID-19 avec une consommation moindre et surtout une baisse globale des déclarations des EI (*Figure 13 et Annexe 4*).

A partir du dernier trimestre 2022, où le nombre de boîtes vendues sans ordonnance a été limité à deux par acte de délivrance et par patient (pour des raisons de tensions et de ruptures d'approvisionnement) (127), le nombre de cas n'a pas diminué. Cette absence de baisse des cas s'explique aussi en raison de la saisonnalité ; en effet, en période hivernale, chaque année, une consommation plus importante de paracétamol est enregistrée, en raison des pathologies saisonnières de type ORL.

D) Evolution du nombre de cas de surdosages

Sur la période de janvier 2019 à juin 2023, 991 cas de surdosages ont été enregistrés dans la base de données de Sanofi, ce qui représente 22,95% des cas totaux liés au paracétamol enregistrés sur cette période.

La moyenne est de 55 cas de surdosages par trimestre, avec un maximum de 121 cas au premier trimestre 2019 et un minimum de cas de 20 au deuxième trimestre 2022 (*Figure 14 et Annexe 5*).

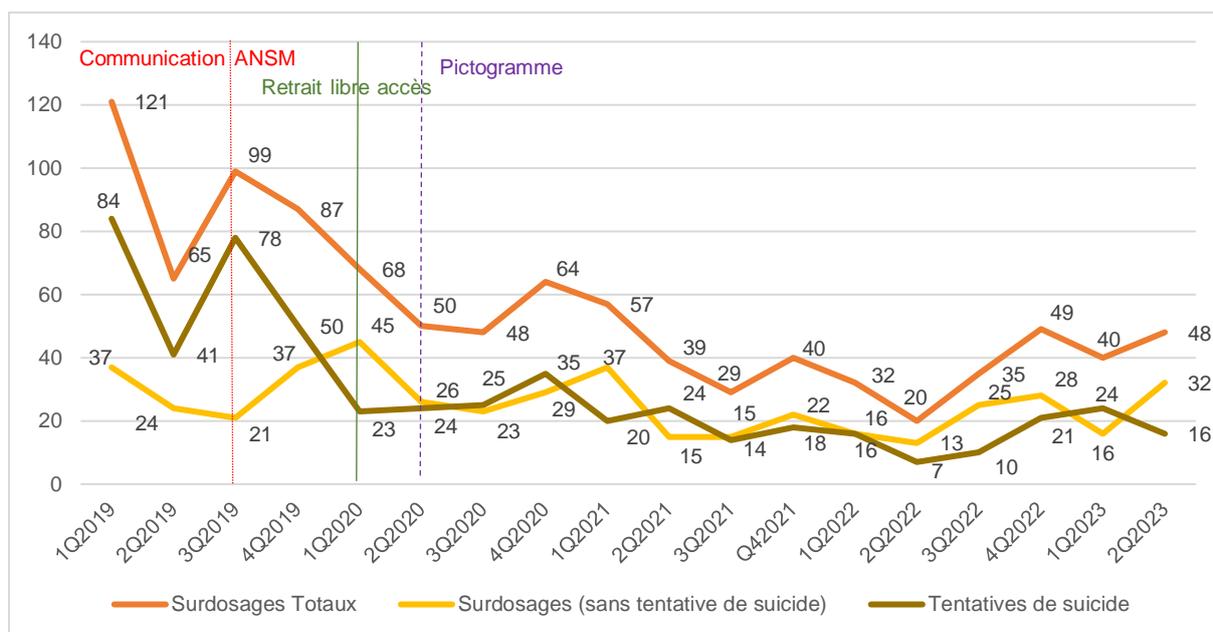


Figure 14 : Evolution du nombre de cas de surdosages

Parmi les 991 cas de surdosages rapportés sous paracétamol : (Figure 14 et Annexe 5)

- 530 cas, soit 53,48%, sont rapportés dans un contexte de TS,
- 461 cas, soit 46,52%, sans TS, parmi eux :
 - o 40,78% sont des surdosages non intentionnels, soit 188 cas,
 - o 52,93% sont des surdosages intentionnels, soit 244 cas,
 - o 6,29% sont des surdosages où l'intention n'est pas connue, soit 29 cas.

Il est entendu que la notion de « surdosage » peut s'appliquer au paracétamol et/ou aux éventuels médicaments associés. Nous pouvons donc retenir que, parmi les surdosages avec exposition au paracétamol, plus de la moitié le sont dans un contexte suicidaire.

Les surdosages non intentionnels sont souvent accidentels, avec par exemple la prise de deux comprimés de 1 g au lieu de deux comprimés de 500 mg, ou un surdosage accidentel chez un enfant qui a bu tout ou partie d'une bouteille de Doliprane® suspension buvable, en échappant à la surveillance de ses parents.

Les surdosages intentionnels, sans TS, sont retrouvés dans un contexte de douleur aiguë, par exemple des douleurs dentaires ou des douleurs liées aux règles.

Les 530 cas de TS représentent une moyenne de 29 cas par trimestre, le maximum de cas est observé au premier trimestre 2019 (avant toute MRR) avec 84 cas et le minimum au deuxième trimestre 2022 avec seulement 7 cas de TS (Figure 14 et Annexe 5).

Parmi les 461 cas de surdosages sans TS, 52,49% sont rapportés comme étant des cas graves, soit 242 cas avec une moyenne de 13 cas par trimestre, et 47,51% comme des cas non graves, soit un total de 219 cas sur la période observée et une moyenne de 12 cas par trimestre (Annexe 5).

Analyse de l'incidence

L'incidence du nombre de cas de surdosages (incluant les TS) par rapport au nombre total de cas aux paracétamol met en évidence une diminution de l'incidence au cours de la période analysée, avec un minimum de 10,2% au deuxième trimestre 2022. Nous pouvons aussi observer une augmentation saisonnière de l'incidence, au quatrième trimestre chaque année, qui peut s'expliquer par une exposition accrue au paracétamol, liée à la recrudescence des pathologies hivernales (*Figure 15* et *Annexe 6*).

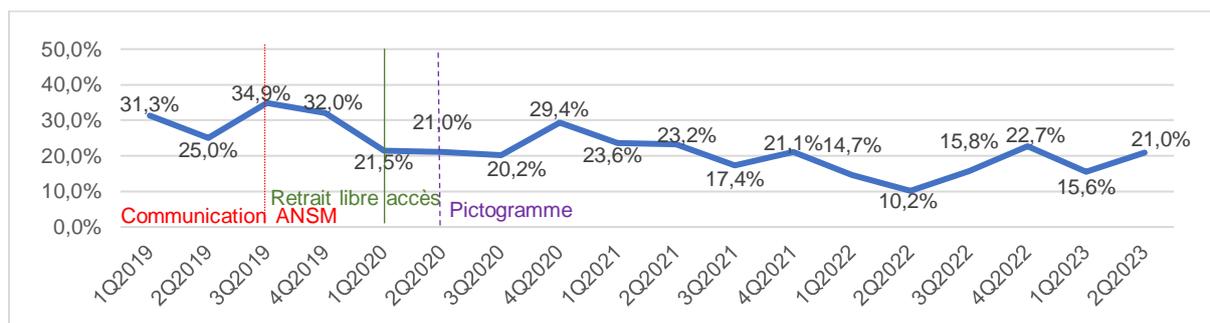


Figure 15 : Evolution de l'incidence des cas de surdosages

Ce « creux » observé au deuxième trimestre 2022, correspond sans doute, à la période à laquelle toutes les MRR ont porté leurs fruits, mais aucun facteur externe connu ne peut expliquer pourquoi ce « creux » est intervenu à cette période.

Selon les données de la littérature, le paracétamol est le deuxième médicament, après le bromazépam, qui est une benzodiazépine, et devant l'ibuprofène et l'hydroxyzine, pouvant être à l'origine d'intoxications médicamenteuses volontaires. Il est le premier médicament pour des intoxications accidentelles, devant le bromazépam, l'ibuprofène et le tramadol, selon une étude française de 2015 (128).

E) Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités

Sur la période observée, 946 cas d'hépatotoxicités sous paracétamol ont été enregistrés dans la base de données de Sanofi, ce qui représente 21,91% des cas totaux liés au paracétamol sur la période.

La moyenne s'élève à 53 cas d'hépatotoxicités par trimestre, avec un maximum de 108 cas au premier trimestre 2019, c'est-à-dire avant la mise en place des MRR par l'ANSM. Le minimum trimestriel est de 27 cas au deuxième trimestre 2021, qui pourrait s'expliquer par le troisième confinement COVID-19 (*Figure 16* et *Annexe 7*).

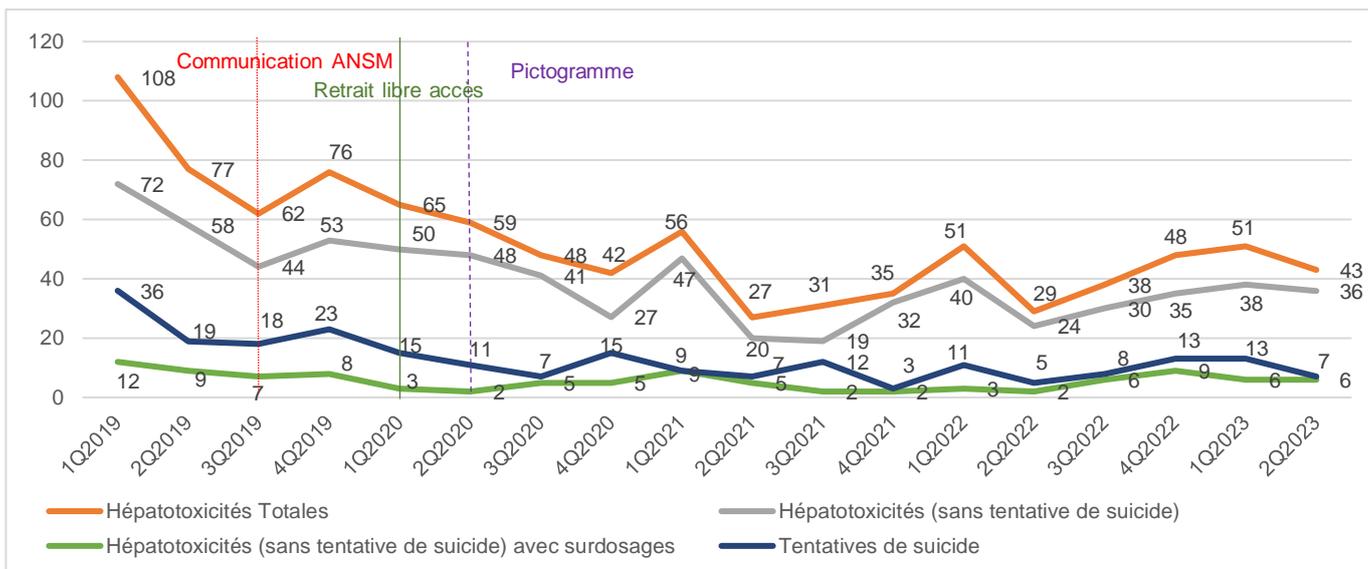


Figure 16 : Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités

Parmi ces 946 cas d'hépatotoxicités sous paracétamol, 24,52% des cas (un quart), soit 232 cas, sont rapportés dans un contexte de TS (Annexe 7).

Dans les 714 cas d'hépatotoxicité sans TS (75,48% du total des cas d'hépatotoxicités), 101 cas sont déclarés dans un contexte de surdosages (soit 14,15%) (Annexe 7).

Parmi ces 714 cas, une vaste majorité des cas est classifiée comme « grave » : ainsi 93,00% des cas sont donc graves, soit 664 cas avec une moyenne de 37 cas par trimestre. 7,00% des cas sont non graves, soit 50 cas, avec une moyenne de 3 cas par trimestre (Annexe 7).

Analyse de l'incidence

L'incidence du nombre de cas d'hépatotoxicités par rapport au nombre total de cas exposés au paracétamol, met en évidence une diminution de l'incidence au fil du temps, avec un minimum de 14,7% cas d'hépatotoxicités par rapport au nombre de cas totaux au deuxième trimestre 2022. Nous pouvons aussi observer une augmentation de l'incidence au quatrième trimestre ou premier trimestre chaque année qui peut, là encore, s'expliquer par la recrudescence des pathologies hivernales et donc une exposition plus importante des patients au paracétamol (Figure 17 et Annexe 8).

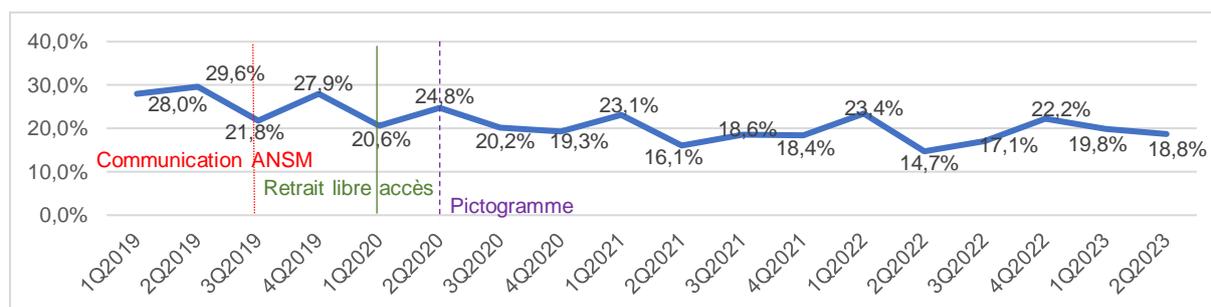


Figure 17 : Evolution de l'incidence des cas d'hépatotoxicités

F) Evolution du nombre de cas de tentatives de suicide

De janvier 2019 à juin 2023, parmi les cas de surdosages et d'hépatotoxicités au paracétamol, 616 cas de TS ont été recensés, soit une moyenne d'environ 34 cas par trimestre. Le maximum enregistré est de 90 cas lors du premier trimestre 2019 et le minimum est de 12 cas lors du deuxième trimestre 2022 (*Figure 18 et Annexe 9*).

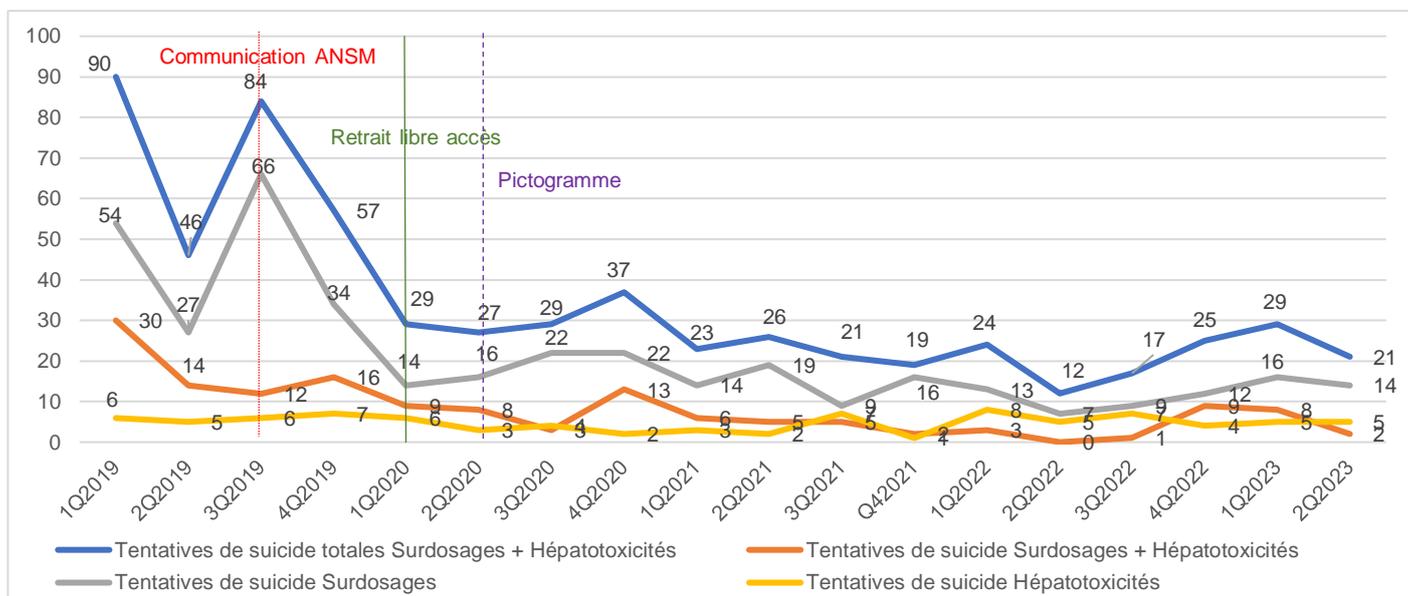


Figure 18 : Evolution du nombre de cas de tentatives de suicide avec surdosages et/ou hépatotoxicités

Parmi ces 616 cas : (*Annexe 9*)

- 146 sont retrouvés dans un contexte de surdosage (parfois multiple) et d'hépatotoxicité, soit 23,70%,
- 384 cas sont enregistrés dans un contexte de surdosage uniquement (là encore, il peut être multiple), soit 62,34%,
- 86 cas sont déclarés dans un contexte d'hépatotoxicité uniquement, soit 13,96%.

Pour les cas de TS avec hépatotoxicité seule, nous notons que ces cas ne sont pas rapportés dans un contexte de surdosage car les doses ne sont pas connues ou encore, que la prise de paracétamol a lieu sur le long court en respectant les doses journalières.

Une diminution des cas est observée depuis le troisième trimestre 2019, à nuancer avec une augmentation des TS en hiver et une diminution en été (*Figure 18 et Annexe 9*). Ce phénomène peut s'expliquer par la dépression saisonnière, dont l'ANSM rapporte une augmentation des intoxications volontaires pour les substances paracétamol, ibuprofène et acide acétylsalicylique (129).

Analyse de l'incidence

L'incidence des TS avec surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au nombre total de cas enregistrés pour le paracétamol, met en évidence un pic d'incidence au troisième trimestre 2019 (avec 29,6% des cas). Nous notons aussi une diminution de l'incidence depuis le deuxième trimestre 2019, avec une incidence minimale au deuxième trimestre 2022 (avec 6,1%) (Figure 19 et Annexe 10).

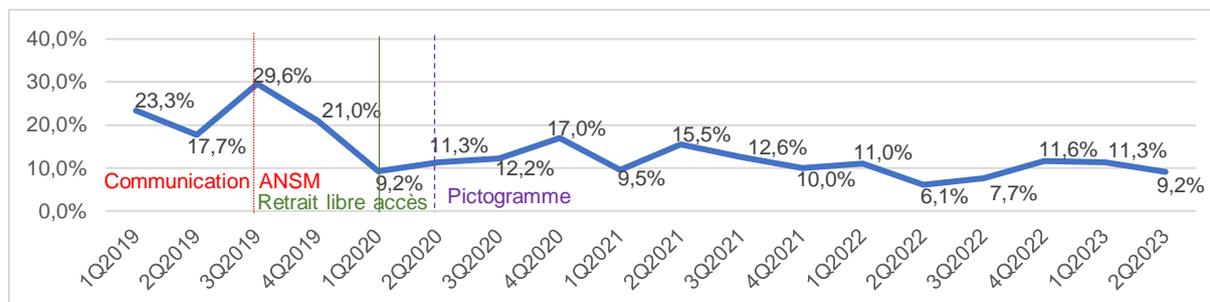


Figure 19 : Evolution de l'incidence des cas de tentatives de suicide avec surdosages et/ou hépatotoxicités

Cette évolution du nombre de TS est particulièrement suivie par les autorités de santé françaises. En effet, dans une étude réalisée par le centre antipoison de Nancy portant sur les intoxications volontaires avec l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et le paracétamol entre janvier 2019 et février 2023, il est noté (tous médicaments confondus) une augmentation globale du nombre de TS médicamenteuses, mais la part du paracétamol dans l'ensemble des intoxications a peu augmenté (5-6%) (129).

Chaque année, environ 9 000 suicides sont enregistrés en France (130,131). Les principales méthodes sont la pendaison (57%), les armes (12%) et les médicaments (11%) (130,131). Cependant, il existe une sous-évaluation estimée à 10%, due aux décès dont la cause reste indéterminée (130). Les hommes représentent $\frac{3}{4}$ des décès par suicide, et plus particulièrement les hommes de plus de 45 ans (130,131). Les femmes, quant à elles, font plus de TS. En effet, en 2022, plus de 75 000 personnes de 10 ans et plus, dont 64% des femmes, ont été hospitalisées pour un geste auto-infligé (TS ou automutilation) (132). Le profil des personnes les plus à risque pour les TS sont les jeunes femmes, qui sont de plus en plus jeunes, et qui ont un niveau de vie modeste (132). Chez les femmes, deux pics de TS sont observés, chez les 15-19 ans et chez les 45-49 ans. Pour les hommes, les TS sont plus fréquentes chez les 45-49 ans (132). Contrairement à ce qui était supposé, le premier confinement COVID-19 n'a pas augmenté le nombre de décès par suicide, au contraire il a plutôt diminué durant cette période (133). Chez les adolescents, les classes médicamenteuses les plus utilisées dans les TS sont les antalgiques, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, lithium, dérivés de la codéine, et antiépileptiques (134).

G) Evolution du nombre de cas de décès

De janvier 2019 à juin 2023, le nombre total de décès sous paracétamol enregistré dans la base de données de Sanofi est de 149 cas, soit une moyenne d'environ 8 décès par trimestre. Le maximum de décès enregistrés est de 16 au premier trimestre 2019 et le minimum est de 3 décès au deuxième trimestre 2020 (*Figure 20* et *Annexe 11*). Ces nombres restent relativement faibles par rapport à la consommation de paracétamol, ce qui est plutôt rassurant quant au profil de sécurité de la molécule.

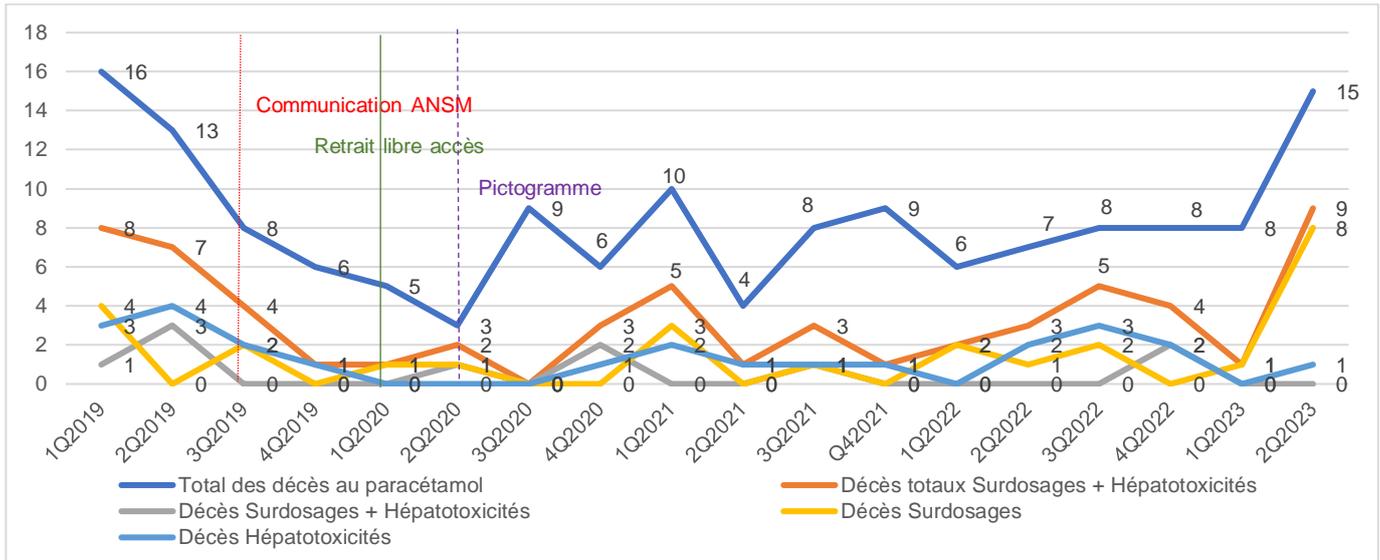


Figure 20 : Evolution du nombre de cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités

Sur cette période, un total de 60 décès attribuables à des surdosages et/ou des hépatotoxicités a été enregistré, ce qui représente 40,27% des décès totaux sous paracétamol. Le maximum de décès enregistrés est de 8 décès au premier trimestre 2019 et le minimum est de 0 décès au troisième trimestre 2020, avec une moyenne d'environ 3 décès par trimestre (*Figure 20* et *Annexe 11*).

Une recrudescence du nombre de décès est observée au deuxième trimestre 2023, mais il s'agit d'un artéfact lié à une déclaration massive de cas de la part d'un seul CRPV, pour des cas datant parfois de plusieurs années.

Parmi ces 60 décès, 16,67% sont des décès dus à des surdosages avec hépatotoxicité, soit 10 cas ; 43,33% sont des décès par surdosages uniquement, soit 26 cas ; et 40,00% sont des décès par hépatotoxicité uniquement, soit 24 cas (*Annexe 11*).

Parmi les 60 cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités au paracétamol, la dose est connue dans seulement 26,67% des cas (*Annexe 11*). Parmi ces 60 décès, des traitements concomitants sont retrouvés dans 75,00%. La polymédication majore donc le risque de décès en raison d'interactions médicamenteuses et de potentialisation de toxicité, notamment hépatique. Parmi les 15 décès exposés au paracétamol seul, la dose est connue dans seulement 6 cas.

Analyse de l'incidence

Face au nombre restreint de décès par rapport à l'ensemble des cas d'EI rapportés sous paracétamol, l'incidence des décès par surdosages et/ou hépatotoxicités ne permet pas de faire émerger une tendance, et cette incidence reste très faible (*Figures 21 et 22 et Annexe 12*).

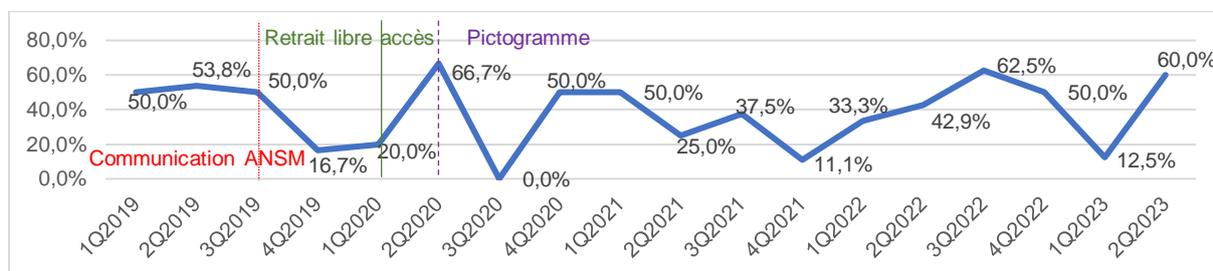


Figure 21 : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des décès

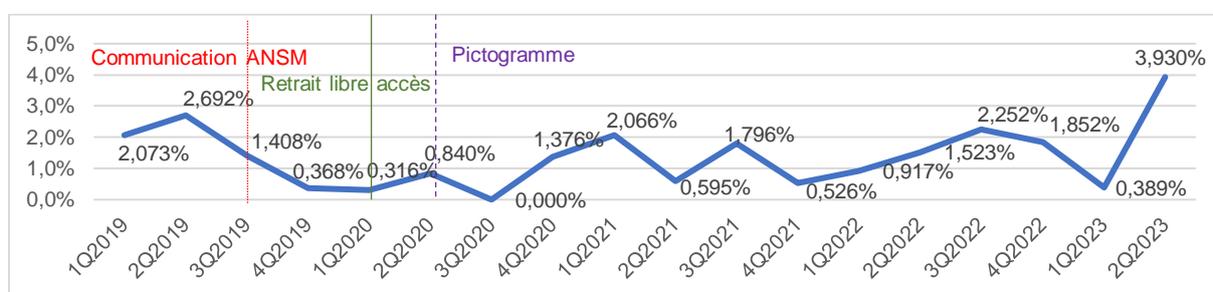


Figure 22 : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des cas

Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), le nombre de décès par an en France est en moyenne de 651 614 (chiffres observés entre 2019 et 2023) (135). Une hausse des décès est observée en 2020 par rapport à 2019, due à la pandémie de COVID-19. Néanmoins, le nombre de décès en 2022 est supérieur à celui de 2020. Les causes possibles sont des épidémies de grippe, des canicules, ainsi qu'une augmentation des accidents de la route par rapport à 2020 et 2021, qui avaient diminué lors des confinements (136). En 2021, les trois causes majoritaires de décès sont les tumeurs (25,7%), les maladies de l'appareil circulatoire (20,9%) et la COVID-19 (9,2%) (137).

Du 1^{er} janvier 2019 au 30 juin 2023, période de l'analyse des données Sanofi, 2 941 445 décès, toutes causes confondues, sont survenus en France, selon l'INSEE (135). Sur cette période, seulement 149 décès exposés au paracétamol ont été enregistrés dans la base de données de Sanofi, ce qui correspond à 0.005% des décès totaux en France. 60 décès relatifs aux surdosages et/ou hépatotoxicités ont été enregistrés, ce qui correspond à 0.002% des décès totaux en France. Il existe une sous-déclaration des EI par les patients et les professionnels de santé et donc par extension une sous-déclaration des décès dus à la prise de médicaments, surtout si des analyses toxicologiques ne sont pas effectuées. Cependant, lorsque des décès médicamenteux surviennent en milieu hospitalier, les cas sont rapportés au centre antipoison et donc au CRPV.

Le nombre de décès par an causés par des médicaments en France n'est pas connu.

Cependant, une étude de 2013, reprise par le Collectif Bon Usage du Médicament en 2018, estime à plus de 10 000 le nombre de décès attribuables à des accidents médicamenteux par an en France (138,139).

Il existe deux enquêtes annuelles relatives aux décès par médicaments, réalisées par le centre d'addictovigilance de Grenoble. La première étude est l'enquête Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMES), qui étudie les causes de la mort des usagers de drogues, et la deuxième est l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) qui s'intéresse aux décès liés à l'usage de médicaments antalgiques.

Les enquêtes DTA incluent les décès survenus dans un contexte suicidaire mais excluent ceux survenus dans un contexte d'abus et de toxicomanie. Les décès directs sont directement dus à la prise de médicaments, par exemple des suicides médicamenteux ; tandis que les décès indirects sont liés à des troubles du comportement associé à une prise médicamenteuse, par exemple une chute, l'utilisation d'arme à feu ou arme blanche, immersion, etc (140).

Pour 2021, l'enquête DTA a recueilli 141 dossiers, dont 135 par décès directs. Parmi ces 135 décès, 21 seraient imputables au paracétamol, dont 11 dans un contexte suicidaire. Le paracétamol est retrouvé pratiquement toujours en association avec un opiacé (dérivé naturel de l'opium) ou un opioïde (composé synthétique ou semi-synthétique) (141). En comparaison, 26 décès liés au paracétamol sans surdosage ont été enregistrés dans la base de données de Sanofi pour l'année 2021 (*Annexe 11*).

Pour 2020, l'enquête DTA a recueilli 124 dossiers, dont 117 décès directs. Parmi ces 117 décès, 18 seraient imputables au paracétamol, dont 8 dans un contexte suicidaire (142). En comparaison, 18 décès liés au paracétamol sans surdosage ont été enregistrés dans la base de données de Sanofi pour l'année 2021 (*Annexe 11*).

Pour 2019, l'enquête DTA a recueilli 154 dossiers, dont 145 décès direct. Parmi ces 145 décès, 11 seraient imputables au paracétamol, dont 4 dans un contexte suicidaire (143). En comparaison, 33 décès liés au paracétamol sans surdosage ont été enregistrés dans la base de données de Sanofi pour l'année 2021 (*Annexe 11*).

Pour l'année 2019 particulièrement, le nombre de cas reçus par Sanofi est supérieur à celui déclaré dans l'enquête DTA. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'enquête DTA répertorie les cas analysés par des experts toxicologiques à la demande de la Justice pour rechercher les causes de la mort, permettant ainsi d'exclure certains cas (140). De même, l'enquête DTA ne prend pas en compte les décès dans un contexte d'abus et de toxicomanie contrairement à Sanofi.

Le paracétamol ne figure pas parmi les quatre molécules principales impliquées dans les décès directs entre 2013 et 2021 , ce qui rassure une nouvelle fois sur son profil de sécurité ; en effet, ces quatre molécules sont le tramadol, la morphine, la codéine et l'oxycodone (141).

Les enquêtes DRAMES excluent les décès par suicide et les intoxications médicamenteuses sans antécédent documenté d'abus, et n'analysent pas les décès par paracétamol, ce qui ne rend pas les données comparables avec celles de Sanofi (144).

H) Evolution des ventes de paracétamol

Les différents dosages et formes de Doliprane® rendent impossible l'expression de la consommation globale en nombre de boîtes. La seule donnée commune à tous les dosages et formes de Doliprane®, est la quantité de paracétamol par boîte. Ainsi, dans la méthodologie consensuelle utilisée par NèreS, il avait été décidé que l'expression des ventes des laboratoires concernés, se ferait en quantité de paracétamol (en tonnes par trimestre).

De janvier 2019 à juin 2023, plus de 12 875 tonnes de paracétamol (pour la gamme Doliprane®), toutes formes galéniques et tous dosages confondus, ont été vendues en France, soit une moyenne de 715 tonnes par trimestre. Les données totales des ventes de paracétamol pour tous les laboratoires commercialisant cette molécule ne sont pas connues. En effet, si les acteurs majeurs du paracétamol en France ont bien accepté de participer à ce travail collégial, d'autres laboratoires, ayant des ventes plus marginales, n'ont pas été impliqués (*Figure 23* et *Annexe 13*).

Le pic de ventes pour la gamme Doliprane® est de 916 tonnes, il se situe au quatrième trimestre 2022, soit en période hivernale (*Figure 23* et *Annexe 13*). Ce trimestre correspond aussi à la période de décision de l'ANSM, de ne pas dépasser la délivrance de deux boîtes de paracétamol en vente libre, du fait de tensions d'approvisionnement. Cependant, il faut souligner que cette décision coïncidait avec une triple épidémie (COVID, Virus Respiratoire Syncytial VRS, grippe) qui était propice aux ventes massives de paracétamol.

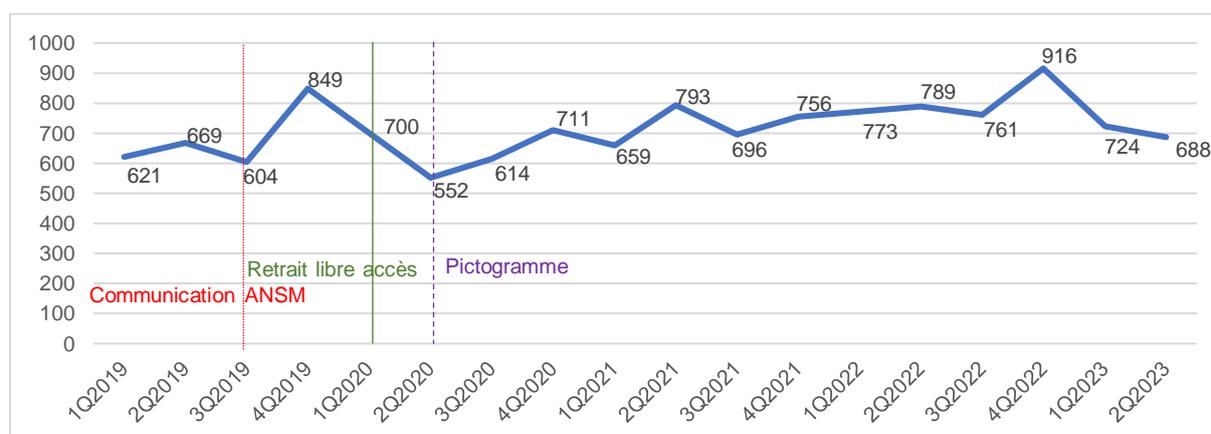


Figure 23 : Evolution du nombre de ventes de paracétamol en tonnes

Le minimum est de 552 tonnes au deuxième trimestre 2020 qui correspond à la saison printanière et au premier confinement COVID-19 (*Figure 23* et *Annexe 13*).

La majorité des ventes est pour la forme adulte ce qui permet d'avoir une meilleure interprétation des résultats. En effet, les risques de surdosages sont très majoritairement accidentels pour la forme pédiatrique, et même lorsque les doses pédiatriques sont dépassées, l'hépatotoxicité observée chez les jeunes enfants est rarissime.

Bien que le volume des ventes de paracétamol en France soit soutenu tout au long de l'année, nous notons une certaine saisonnalité avec des pics de ventes chaque quatrième trimestre, sur les années observées dans notre étude. Cette saisonnalité est liée aux pathologies hivernales, avec des pics particulièrement hauts pour 2019 et 2022 (*Figure 23* et *Annexe 13*). Pour 2019, les MRR n'étaient pas encore en place (notamment le paracétamol derrière le comptoir des pharmacies) et pour 2022, comme mentionné précédemment, la triple épidémie explique le pic des ventes.

I) Evolution du nombre de cas rapporté aux ventes (incidence)

Afin de calculer les incidences de façon pertinente, seules les ventes de Doliprane[®], représentant les ventes d'OHF, ont été analysées, car seules les données des cas PV OHF sont disponibles, nous n'avons pas accès aux données PV des autres laboratoires. Cependant, l'incidence calculée est plus élevée que l'incidence réelle, car tous les cas PV « paracétamol », incluant potentiellement des cas appartenant à d'autres laboratoires, sont reçus dans la base de données de Sanofi et ont été analysés, ce qui fait que le nombre de cas (au numérateur de la fraction de calcul) est surestimé.

1- Evolution du nombre de cas (au total) / ventes

Sur la période de 4 ans et demi de janvier 2019 à juin 2023, un total de 6,2 cas par 100 tonnes de paracétamol vendues a été répertorié, soit une moyenne de 0,34 cas par 100 tonnes vendues par trimestre, ce qui est très faible (*Annexe 14*).

Le pic de l'incidence est de 0,62 cas par 100 tonnes vendues au premier trimestre 2019, soit au début de la période examinée, et se situe avant que toutes les décisions de MRR ne soient appliquées (*Figure 24* et *Annexe 14*). Cette incidence sert donc de chiffre de base pour évaluer l'efficacité des MRR prises par la suite.

Le minimum est de 0,21 cas par 100 tonnes vendues au deuxième trimestre 2021, et depuis ce creux, l'incidence se maintient à un niveau « bas », jusqu'au premier trimestre 2023 (*Figure 24* et *Annexe 14*).

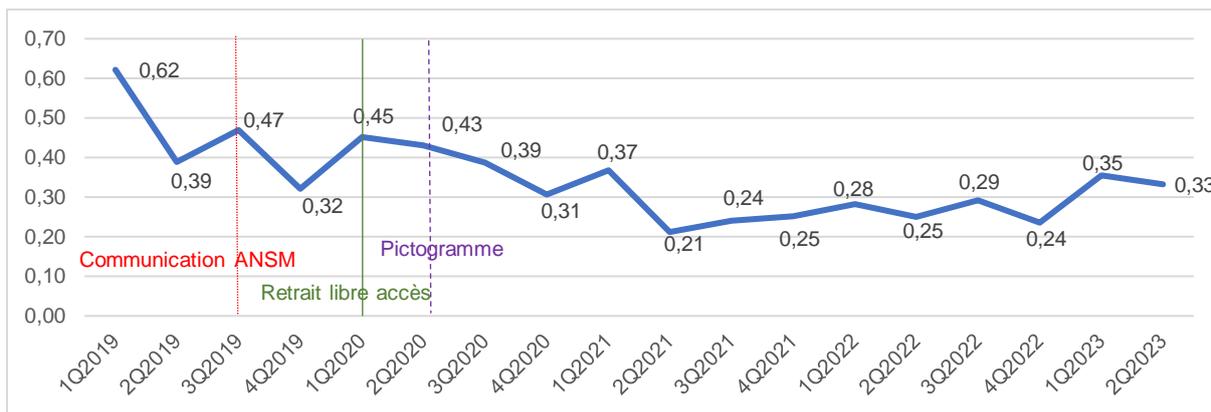


Figure 24 : Evolution du nombre de cas par 100 tonnes vendues

2- Evolution du nombre de surdosages / ventes

Concernant les cas de surdosages, sur toute la période examinée, nous notons un total de 1,44 cas par 100 tonnes vendues, rapporté au trimestre, cela donne une moyenne de 0,08 cas par 100 tonnes vendues par trimestre (*Annexe 14*).

Le pic est de 0,19 cas par 100 tonnes vendues au premier trimestre 2019, avant que toutes les décisions de MRR ne soient appliquées (*Figure 25 et Annexe 14*).

Le minimum est de 0,03 cas par 100 tonnes au deuxième trimestre 2022, celui-ci est d'ailleurs noté à un niveau « bas » depuis le deuxième trimestre 2021, ce qui permet de conclure que les MRR ont été efficaces et que cette efficacité est pérenne au cours du temps (*Figure 25 et Annexe 14*).

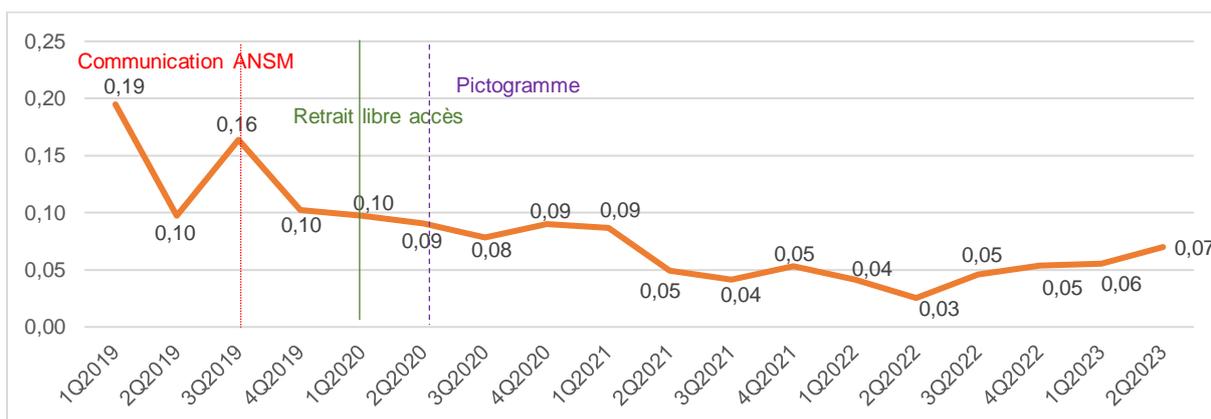


Figure 25 : Evolution du nombre de cas de surdosages par 100 tonnes vendues

3- Evolution du nombre d'hépatotoxicités / ventes

Concernant les cas d'hépatotoxicités, un total de 1,37 cas par 100 tonnes vendues est observé dans notre étude, soit une moyenne de 0,08 cas par 100 tonnes vendues par trimestre (*Annexe 14*).

Le pic est de 0,17 cas par 100 tonnes vendues au premier trimestre 2019, avant l'application des MRR (*Figure 26* et *Annexe 14*).

Le minimum est de 0,03 cas par 100 tonnes vendues au deuxième trimestre 2021, qui correspond au troisième confinement COVID-19, avec une diminution avérée de déclaration des cas (*Figure 26* et *Annexe 14*).

Le nombre de cas rapporté aux ventes est resté bas jusqu'à la fin de l'année 2021 et a de nouveau, légèrement ré-augmenté depuis le début de l'année 2023. Il est satisfaisant d'observer que, par rapport au pic initial de début 2019, l'incidence a été divisée d'un facteur d'environ 2,5 (*Figure 26* et *Annexe 14*).

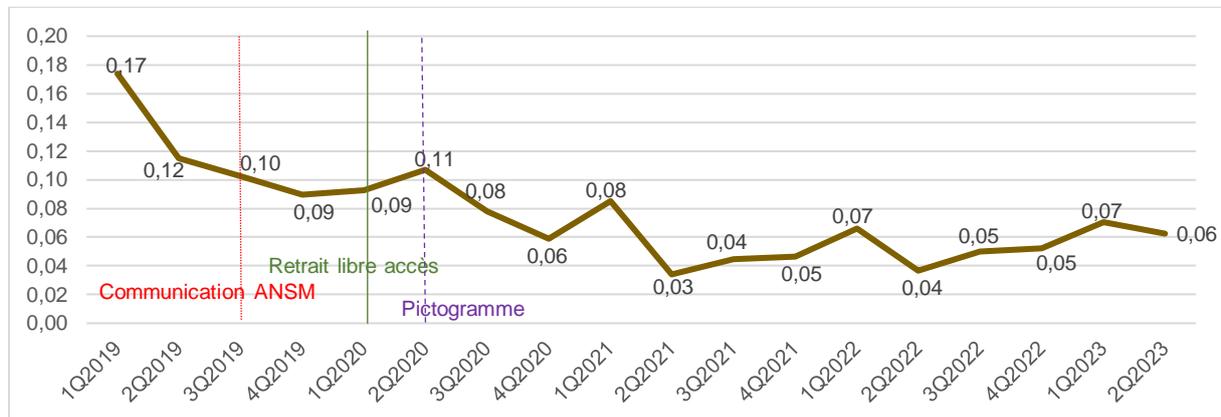


Figure 26 : Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités par 100 tonnes vendues

En conclusion, les trois incidences observées (nombres de cas rapportés aux ventes) sont très faibles, ce qui confirme le rapport bénéfice/risque favorable du paracétamol, comme molécule la plus vendue en France. Et ce, bien qu'il soit connu que tous les cas PV, ne fassent pas l'objet de notifications spontanées (généralité s'appliquant à tous les médicaments). Nous pouvons aussi souligner que les cas graves et les surdosages importants font l'objet d'hospitalisations ou de prises en charge médicale, et que, pour ces cas « graves » les notifications suivent donc bien le processus de transmission via les CRPV.

L'analyse réalisée avait aussi pour but de déterminer le ou les profil(s) type(s) de patients à risque.

J) Profil des sujets des cas de surdosages

Parmi les 991 cas de surdosages au paracétamol rapportés de janvier 2019 à juin 2023, incluant les surdosages par TS, les cas sont répartis comme suit :

- 343 cas sont des hommes, soit 34,61%,
- 623 cas sont des femmes, soit 62,87%,
- 25 cas dont le genre est inconnu, soit 2,52%.

Selon l'ANSM, 57% des patients traités par paracétamol seraient des femmes et les EI au paracétamol, tout EI confondu, seraient répartis entre 60% de femmes et 40% d'hommes (12). La proportion homme/femme pour les EI au paracétamol reflète donc la proportion homme/femme pour le traitement au paracétamol.

La répartition par tranches d'âge met en évidence des surdosages majoritaires pour les hommes adultes de 18 à 34 ans avec 120 cas, et pour les femmes, les adolescentes de 12 à 17 ans avec 195 cas et les adultes « jeunes » de 18 à 34 ans avec 180 cas (*Figure 27 et Annexe 15*).

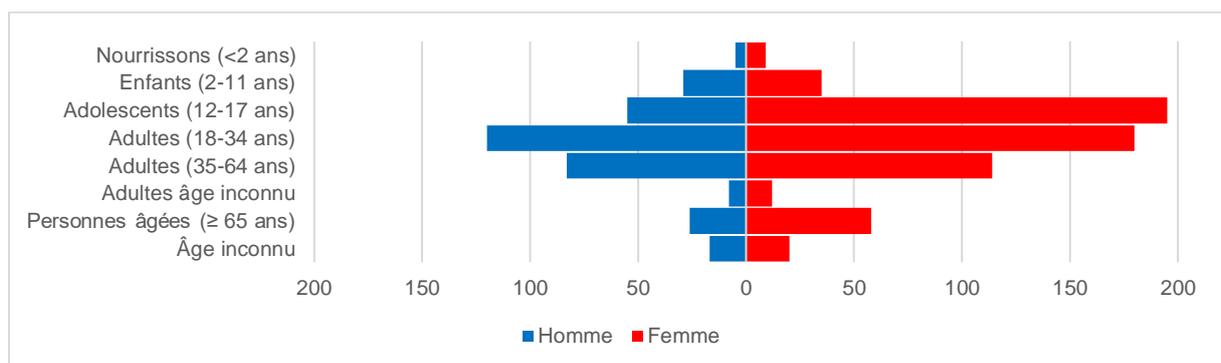


Figure 27 : Pyramide des âges des cas de surdosages

Quel que soit le genre du patient, la population majoritaire pour les cas de surdosages est l'adulte de 18 à 34 ans avec 32,40% des cas de surdosages, soit 301 cas, suivi des adolescents avec 27,02%, soit 251 cas (*Figure 28 et Annexe 15*).

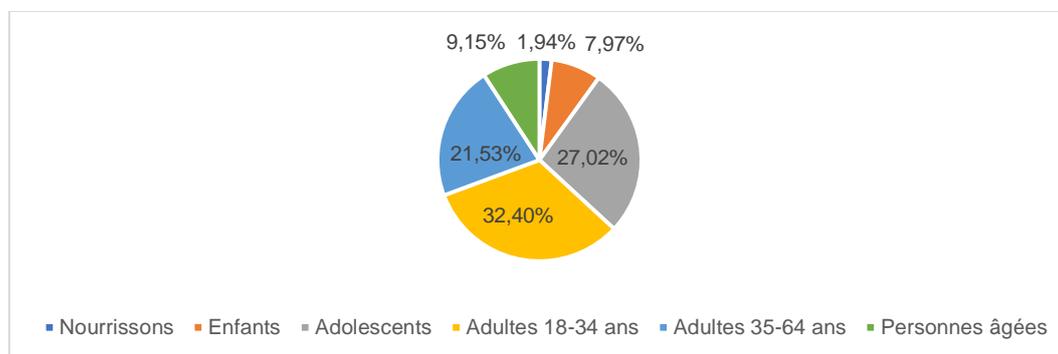


Figure 28 : Répartition des cas de surdosages par tranches d'âge

Les cas pour les enfants jusqu'à 11 ans sont des surdosages accidentels (la plupart du temps sans conséquence, et sans EI rapporté), alors que les cas concernant des adolescents sont plutôt des cas de surdosages intentionnels, soit dans le but de traiter

des douleurs aiguës pour lesquelles les patients vont « escalader les doses » (ex : douleurs dentaires, douleurs liées aux règles), soit des TS.

En conclusion, la population la plus à risque pour les surdosages est donc celle des femmes jeunes, de 12 à 34 ans.

K) Profil des sujets des cas d'hépatotoxicités

Parmi les 946 cas d'hépatotoxicités liés au paracétamol, incluant les cas de TS, les cas sont répartis comme suit :

- 329 cas sont des hommes, soit 34,78%,
- 596 cas sont des femmes, soit 63,00%,
- 21 cas dont le genre est inconnu, soit 2,22%.

La répartition par genre est similaire aux cas de surdosages.

La survenue d'une hépatotoxicité est majoritairement dans la population des adultes soit dans la tranche d'âge de 35 à 64 ans, soit au-dessus de 65 ans.

Cela peut s'expliquer par différents facteurs :

- La polymédication (notamment avec des médicaments qui présentent aussi une hépatotoxicité (antibiotiques : acide clavulanique, rifampicine, tétracyclines, sulfamides ; AINS : ibuprofène, diclofénac ; antiépileptiques : acide valproïque, tiagabine, felbamate) (145,146)
- Insuffisance hépatique (notamment liée à l'âge),
- Alcoolisme/tabagisme,
- Poly-abus (drogues et substances illicites, parfois des années avant la survenue de l'événement hépatique, mais dont l'impact sur les fonctions hépatiques perdue).

Du côté des hommes, 140 cas sont recensés pour les 35-64 ans et 91 cas pour les plus de 65 ans. Pour les femmes, 211 cas sont rapportés pour les 35-64 ans et 175 cas pour les plus de 65 ans (*Figure 29 et Annexe 18*).

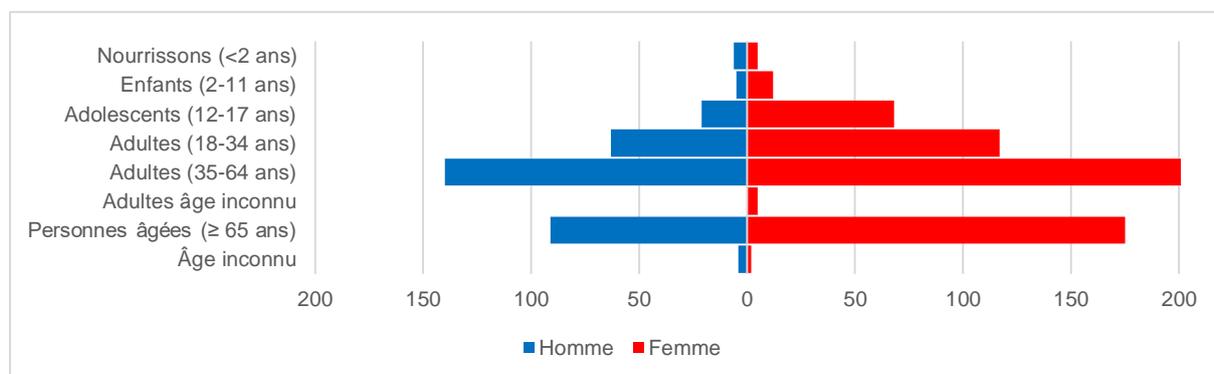


Figure 29 : Pyramide des âges des cas d'hépatotoxicités

Tout genre confondu, les hépatotoxicités chez les adultes de 35-64 ans représentent 38,47% des cas d'hépatotoxicités, soit 352 cas, et les personnes de plus de 65 ans 29,07%, soit 266 cas (*Figure 30 et Annexe 18*).

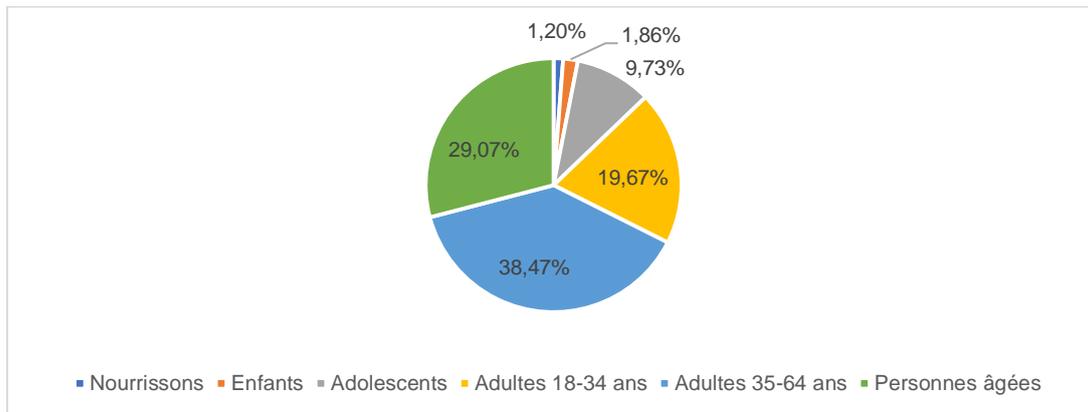


Figure 30 : Répartition des cas d'hépatotoxicités par tranches d'âge

L) Profil des sujets des cas de tentatives de suicide

Pour rappel, un total de 616 cas avec TS a été déclaré :

- 146 cas sont liés à des surdosages avec hépatotoxicité (cas mixtes, retrouvés dans les deux analyses),
- 384 cas sont codés en surdosages seuls,
- 86 cas liés à des hépatotoxicités uniquement.

Les analyses ont été faites en séparant les cas de :

- TS dans un contexte de surdosage,
- TS avec hépatotoxicité.

Les cas codés à la fois comme surdosages et hépatotoxicités (cas mixtes) seront donc analysés deux fois.

1- Tentatives de suicide avec surdosages

Parmi les 530 cas de TS dans un contexte de surdosages, les cas sont répartis comme suit :

- 135 cas sont des hommes, soit 25,47%,
- 392 cas sont des femmes, soit 73,96%,
- 3 cas dont le genre est inconnu, soit 0,57%.

La répartition par tranches d'âge met en évidence des TS majoritaires pour les hommes de 18 à 34 ans, avec 62 cas, et pour les femmes, les adolescentes de 12 à

17 ans, avec 159 cas et les adultes de 18 à 34 ans, avec 129 cas (Figure 31 et Annexe 17).

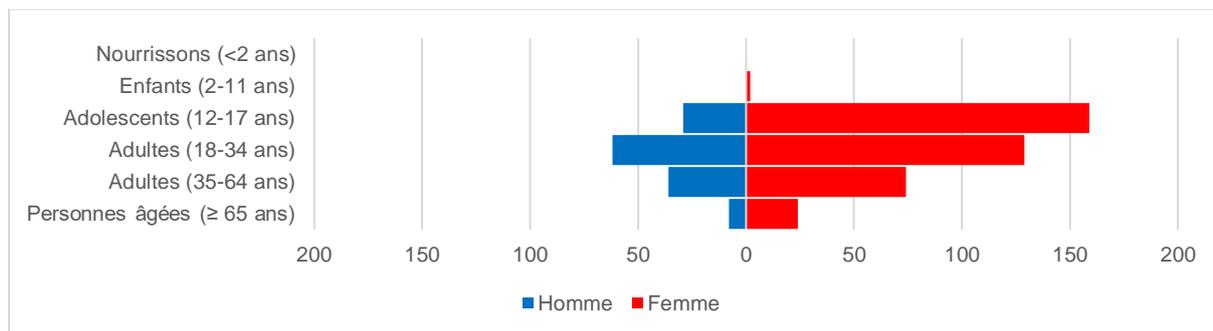


Figure 31 : Pyramide des âges des cas de tentatives de suicide par surdosages

Tout genre confondu, la population majoritaire pour les cas de TS avec surdosages est l'adulte « jeune » de 18 à 34 ans avec 36,50% des cas, soit 192 cas, suivi d'un nombre équivalent d'adolescents avec 35,74%, soit 188 cas (Figure 32 et Annexe 17).

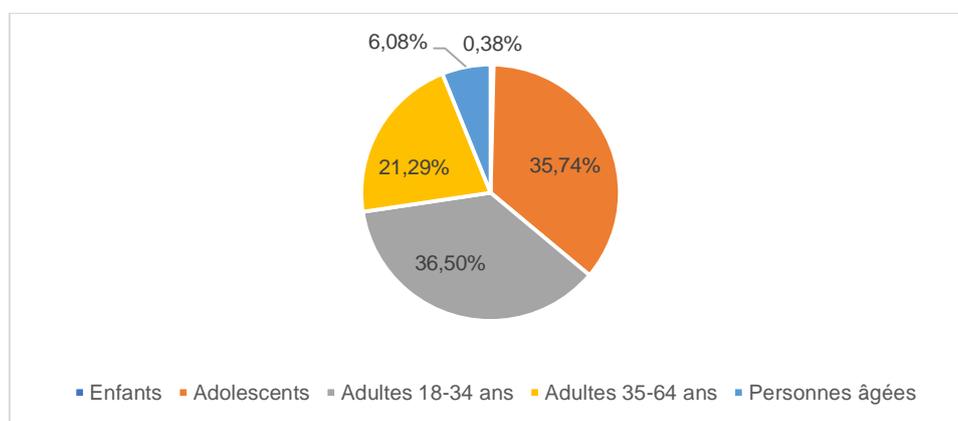


Figure 32 : Répartition des cas de tentatives de suicide par surdosages par tranches d'âge

Dans $\frac{3}{4}$ des cas, les TS par surdosages sont retrouvées chez les femmes, et plus particulièrement chez les jeunes femmes de 12 à 34 ans.

En 2022, l'Observatoire National du Suicide a publié une analyse des données de 2017, mettant en avant une différence de méthodes de TS selon le genre (147). Pour les hommes, la pendaison ou l'utilisation d'armes à feu sont les modes les plus utilisés, tandis que chez les femmes, ce sont majoritairement l'ingestion de substances médicamenteuses ou la pendaison. Notre analyse corrobore donc les données de l'Observatoire National du Suicide.

2- Tentatives de suicide avec hépatotoxicités

Parmi les 232 cas de TS avec hépatotoxicités, les cas sont répartis comme suit :

- 66 cas sont des hommes, soit 28,45%,
- 164 cas sont des femmes, soit 70,69%,

- 2 cas dont le genre est inconnu, soit 0,86%

La répartition par tranches d'âge met en évidence des TS majoritaires pour les hommes de 35 à 64 ans, avec 26 cas, et les 18-34 ans, avec 22 cas, et pour les femmes les adultes de 18 à 34 ans, avec 62 cas, et les adolescentes de 12 à 17 ans, avec 47 cas (*Figure 33 et Annexe 18*).

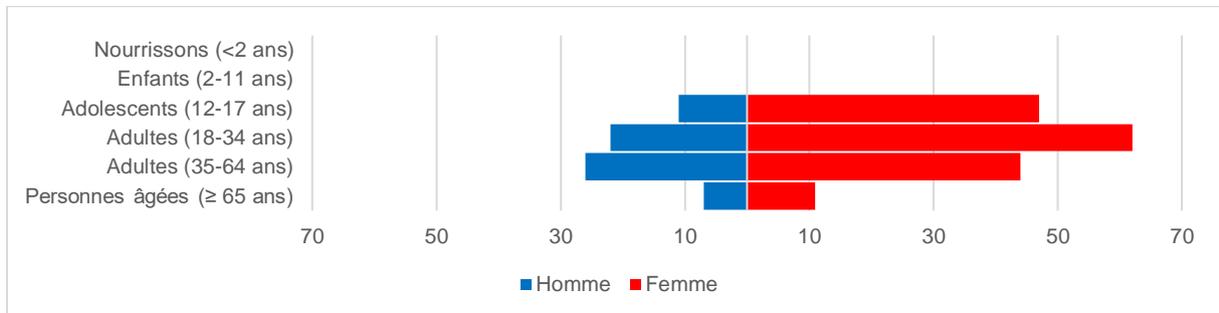


Figure 33 : Pyramide des âges des cas de tentatives de suicide par hépatotoxicités

Tout genre confondu, la population majoritaire pour les cas de TS avec hépatotoxicités est l'adulte de 18 à 34 ans avec 36,21% des cas, soit 84 cas, suivi des 35-64 ans avec 30,17%, soit 70 cas (*Figure 34 et Annexe 18*).

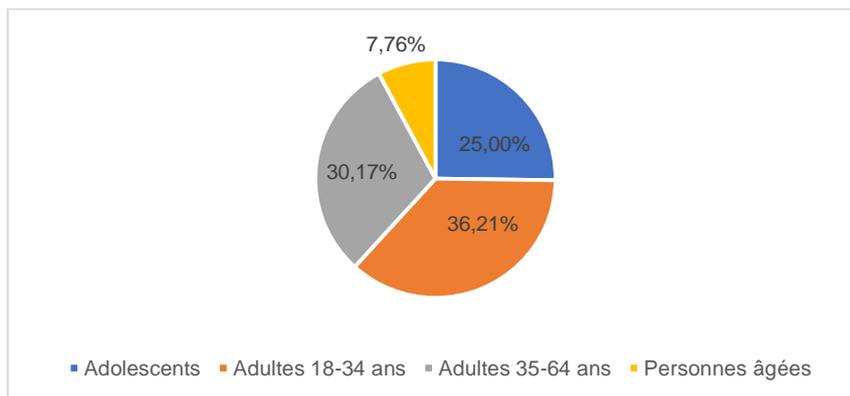


Figure 34 : Répartition des cas de tentatives de suicide par hépatotoxicités par tranches d'âge

Dans deux tiers des cas, les TS avec hépatotoxicités sont retrouvées chez les femmes, et plus particulièrement chez les 18-34 ans. Cela peut s'expliquer une nouvelle fois car les femmes utilisent majoritairement la méthode d'intoxication médicamenteuse pour des TS.

En résumé, il ressort de cette étude que les TS associées à un surdosage et/ou à des problèmes hépatiques induits prédominent chez les femmes, qui ont tendance à privilégier l'ingestion excessive de médicaments. Ces comportements sont principalement observés chez les femmes jeunes, adolescentes et jeunes adultes. Les TS chez les femmes après 18 ans peuvent engendrer plus d'hépatotoxicités, en raison de la possible vulnérabilité de leur foie due à la consommation d'alcool, de tabac et d'autres substances toxiques.

M) Profil des sujets des cas de décès par surdosages et hépatotoxicités

Pour rappel, dans cette étude, un total de 149 décès a été déclaré, avec 10 décès liés à des surdosages et à des hépatotoxicités, 26 décès par surdosages seuls et 24 décès liés à des hépatotoxicités uniquement.

Les analyses ont été faites en séparant les décès rapportés par surdosages et les décès rapportés par hépatotoxicités. Les décès cités à la fois comme surdosages et hépatotoxicités seront donc retrouvés dans chacune des analyses. Il y a donc 36 décès par surdosages et 34 décès par hépatotoxicités.

1- Décès par surdosages

Parmi les 36 décès survenus dans un contexte de surdosages, les cas sont répartis comme suit :

- 22 cas sont des hommes, soit 61,11%,
- 14 cas sont des femmes, soit 38,89%.

La répartition par tranches d'âge met en évidence des décès majoritairement chez les hommes de 35 à 64 ans, avec 13 cas, et pour les femmes, les adultes avec deux tranches d'âge : de 18 à 34 ans et de 35 à 64 ans, avec 5 cas pour chaque tranche d'âge (*Figure 35 et Annexe 19*).

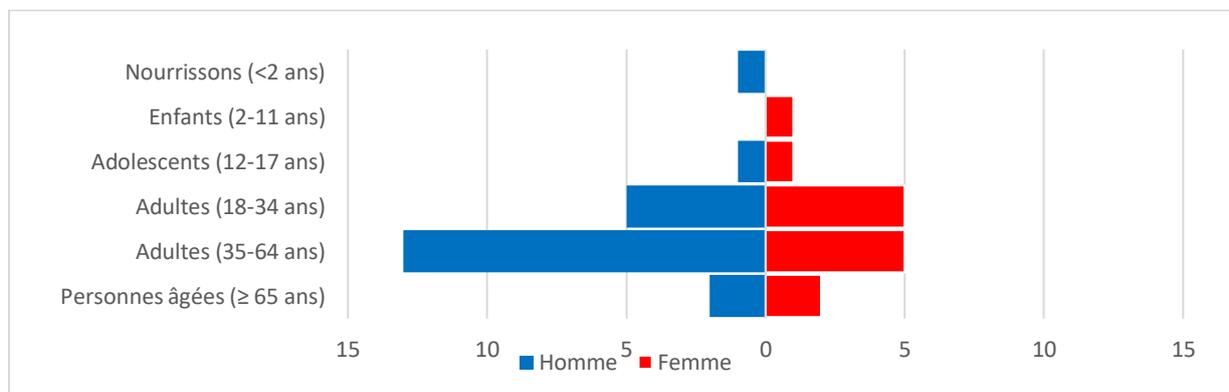


Figure 35 : Pyramide des âges des cas de décès par surdosages

Tout genre confondu, la population majoritaire pour les cas de décès par surdosages est l'adulte de 35 à 64 ans avec 50,00% des cas, soit 18 cas, suivi des adultes de 18 à 34 ans avec 27,78% des cas, soit 10 cas (*Figure 36 et Annexe 19*).

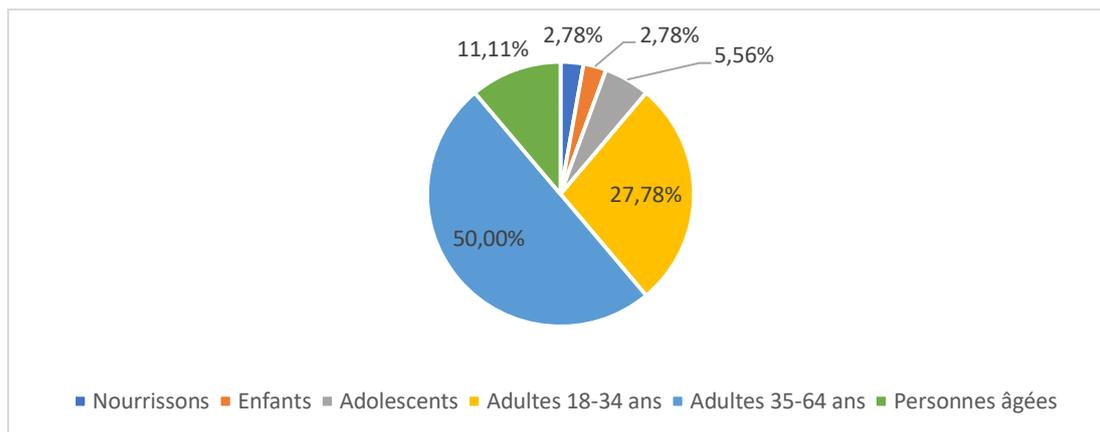


Figure 36 : Répartition des cas de décès par surdosages par tranches d'âge

2- Décès par hépatotoxicités

Parmi les 34 décès survenus dans un contexte d'hépatotoxicités, les cas sont répartis comme suit :

- 18 cas sont des hommes, soit 52,94%,
- 16 cas sont des femmes, soit 47,06%.

La répartition par tranches d'âge met en évidence des décès majoritaires pour les hommes de 35 à 64 ans, avec 9 cas, et pour les femmes, les personnes de plus de 65 ans avec 8 cas et les adultes de 35 à 64 ans, avec 7 cas (Figure 37 et Annexe 20).

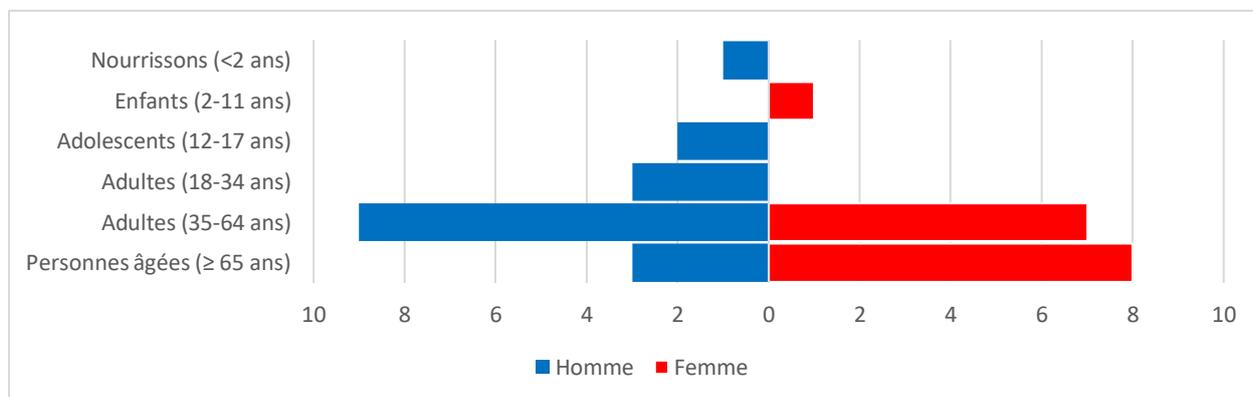


Figure 37 : Pyramide des âges des cas de décès par hépatotoxicités

Tout genre confondu, la population majoritaire pour les cas de décès par hépatotoxicités est l'adulte de 35 à 64 ans avec 47,06% des cas, soit 16 cas, suivi des personnes de plus de 65 ans avec 32,35% des décès, soit 11 cas (Figure 38 et Annexe 20).

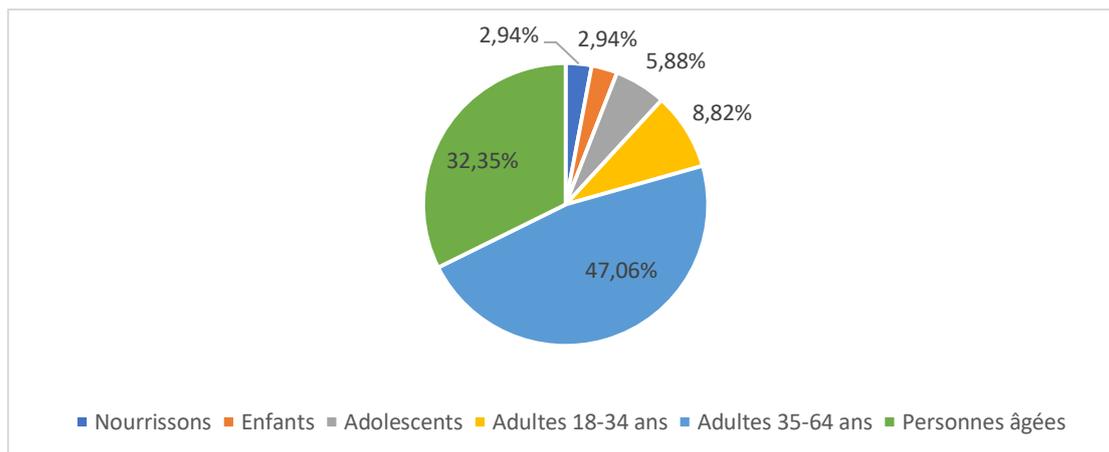


Figure 38 : Répartition des cas de décès par hépatotoxicités par tranches d'âge

En conclusion, les décès par surdosages et hépatotoxicités sont majoritairement retrouvés chez les hommes de 35 à 64 ans. Cette tendance pourrait s'expliquer par la prise antérieure d'autres substances, telles que l'alcool, le tabac et autres drogues. Ces produits pourraient avoir affaibli les organes, augmentant ainsi le risque de décès.

N) Discussion

Le nombre de cas d'EI au paracétamol rapportés dans la base de données de pharmacovigilance de Sanofi a diminué depuis le premier trimestre 2019, et particulièrement le nombre de cas de surdosages et d'hépatotoxicités. Cette diminution permet de mettre en évidence l'efficacité des différentes MRR mises en place par l'ANSM.

Cette analyse a permis de déterminer les types de populations les plus à risque, pouvant permettre un meilleur ciblage des communications bon usage du paracétamol auprès de ces populations dans le futur.

Néanmoins, ce travail présente plusieurs limites et biais concernant la gestion des cas PV :

- Les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas accès aux narratifs complets pour les cas issus des autorités de santé (en France ce sont notamment les cas des CRPV), et dans près d'un tiers des cas reçus dans la base de données de Sanofi, la dose n'est pas connue.
- Les codages sont parfois non homogènes, du fait de la multiplicité des sources des cas, et peuvent même être erronés dans certains cas. Sur certains codages erronés, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas la possibilité de les faire corriger, particulièrement lorsqu'il s'agit de cas issus des CRPV. A titre d'exemple, certains cas sont codés « incorrect dose administered » alors qu'il s'agit clairement d'un surdosage (administration d'une dose journalière très supérieure à 4 g/j) devant être théoriquement codés comme « overdose ». Si

un tel cas n'est pas codé « overdose », alors il n'est pas comptabilisé dans les cas de surdosages.

- La pandémie COVID-19 et les confinements, survenus lors de la période de l'analyse, ont eu un impact sur les habitudes et recommandations de prescription et donc sur les ventes de paracétamol ainsi que sur la déclaration des cas. En effet, les ventes de paracétamol ont diminué aux premier et deuxième trimestres 2020 (*Figure 23*). Le nombre total de cas liés au paracétamol avait quant à lui, augmenté au premier trimestre 2020, puis avait de nouveau diminué au deuxième trimestre 2020 (*Figure 13*). Cependant le nombre de cas rapporté aux ventes a augmenté sur ces deux trimestres. Une explication possible serait que les Français ont consommé leurs stocks de paracétamol, en limitant l'achat de nouvelles boîtes, tout en continuant à déclarer des cas PV. De plus, une communication autour des dangers d'utiliser des médicaments dans un contexte de pandémie, les mesures du retrait du libre accès et les pictogrammes, ont été mis en place durant les périodes de confinement. Nous pouvons donc nous demander si ce sont seulement les MRR qui ont été efficaces, ou bien, s'il y a aussi eu un impact « positif » des confinements.
- D'autres épidémies, de grippe et de bronchiolite, durant cette période d'analyse, ont pu impacter la consommation de paracétamol et donc la survenue d'EI.
- La pénurie de médicaments, à l'inverse, a pu limiter la délivrance de paracétamol et ainsi la consommation et le nombre d'EI.
- Les dates prises en compte lors de l'enregistrement des cas sont les dates de réception des cas et non celles de survenue de l'évènement indésirable, selon les règles de pharmacovigilance. Un décalage est donc observé, de plusieurs jours à plusieurs mois (voire de plusieurs années selon les déclarants), pouvant fausser l'évolution du nombre de cas sur un trimestre donné, et leur interprétation.
- L'enregistrement de doublons est possible, par exemple si le cas a été déclaré directement au laboratoire par un professionnel de santé et en parallèle au CRPV. Les cas sont alors enregistrés dans la base de données du laboratoire et dans la base nationale de pharmacovigilance. Lors du monitoring obligatoire que les laboratoires pharmaceutiques effectuent sur la base EudraVigilance, les cas de la base nationale sont chargés dans les bases des laboratoires, et s'y retrouvent donc sous deux numéros de cas différents. Si les outils de détection de doublons existent bien dans toutes les bases de données de pharmacovigilance, il est alors important d'être vigilant quant à la précision des informations sur le patient, sur la dose, la date et les évènements indésirables, afin que les détections de doublons soient efficaces. Néanmoins, si les cas sont déclarés avec plusieurs mois d'écart, la détection de doublons est plus difficile, notamment en cas de trimestres différents.
- La sous-déclaration des EI reste le biais majoritaire. Les chiffres ne sont pas connus, néanmoins il est clairement établi qu'il existe une sous-déclaration de la part des patients et des professionnels de santé, notamment dans les cas de surdosages intentionnels. En effet, dans les surdosages intentionnels, il y a une notion d'enfreindre la dose recommandée et cela ne plaide pas en faveur du signalement d'EI.

Des analyses complémentaires, en vue d'établir le profil-type des patients à risque, n'ont pas pu être réalisées du fait de l'indisponibilité d'accès à certaines données.

Pour un certain nombre de cas, l'issue (« outcome ») n'est pas connue, mais il aurait été intéressant d'étudier le pourcentage de cas avec une issue favorable, le nombre de cas en cours de résolution et ceux dont l'état du patient ne s'est pas amélioré.

Concernant les surdosages, la quantification des doses ingérées serait intéressante à analyser. De même, la quantification précise des indications des surdosages intentionnels sans TS serait une donnée concrète de ciblage des patients à risque dans les campagnes bon usage au paracétamol par l'ANSM. Il serait aussi intéressant d'analyser les EI, leurs nombres et leurs types, à mettre en regard de la dose ingérée afin d'évaluer le profil de sécurité du paracétamol. De plus, la présence de traitements concomitants et/ou de facteurs de risque pourrait être intéressante à connaître, afin d'expliquer éventuellement la survenue des EI. Une analyse de la population des cas de surdosages a été réalisée, cependant une analyse des populations en séparant les surdosages intentionnels, les surdosages accidentels et les surdosages avec TS, aurait pu faire émerger des profils différents entre ces trois analyses et permettre une nouvelle fois, un ciblage plus précis des campagnes bon usage.

Pour ce qui concerne les hépatotoxicités, l'analyse des EI aurait été intéressante pour quantifier le degré de sévérité des hépatotoxicités. En effet, une augmentation légère des transaminases, sans autre symptôme, est moins grave qu'une cytolyse hépatique. De plus, la dose ingérée, le délai d'apparition des symptômes après l'ingestion, des traitements concomitants potentiellement hépatotoxiques et des facteurs favorisants, auraient été des données pertinentes à analyser, afin d'éventuellement faire émerger une tendance sur le profil des patients à risque.

Pour les TS, une analyse du codage aurait été intéressante car le codage n'est pas toujours clair ni homogène. De même, l'analyse de la dose aurait été essentielle, ainsi que l'association ou non à d'autres produits. L'issue des cas aurait aussi été intéressante à analyser, notamment le pourcentage de survenue d'EI, le pourcentage d'hospitalisation et le pourcentage de décès.

Concernant les décès, seuls les décès par surdosages et hépatotoxicités ont été analysés. L'analyse des décès par TS aurait pu être intéressante afin de quantifier ces décès en regard du nombre de TS. L'analyse des doses, ainsi que la prise de traitements concomitants ou de facteurs de risque, aurait pu mettre en lumière un profil type de personnes à risque.

Il est crucial de continuer à surveiller de près les cas de surdosages, d'hépatotoxicités, de TS et de décès liés au paracétamol afin de confirmer si la tendance à la baisse se maintient. En effet, divers facteurs, tels que la pandémie de COVID-19 et les confinements, pourraient avoir influencé à la baisse le nombre de cas ainsi que le nombre de déclarations. Il est donc primordial de poursuivre l'analyse de ces données pour déterminer si la diminution observée résulte uniquement de ces facteurs ou si le

nombre de cas persiste à diminuer après un retour à des conditions de vie « normales », sans pandémie ni épidémie. Une fois cette analyse réalisée, des stratégies de prévention plus ciblées pourront être élaborées pour assurer la sécurité des patients. Pour maintenir cette tendance à la baisse des cas de surdosages et d'hépatotoxicités liés au paracétamol, il est essentiel de continuer à informer régulièrement le grand public sur les risques associés à cette molécule. À cet effet, l'ANSM mène régulièrement des campagnes de sensibilisation sur le bon usage du paracétamol.

Conclusion

Le paracétamol est la molécule la plus vendue en France, avec 14 boîtes vendues par seconde (11) et 181 spécialités commercialisées contenant du paracétamol seul ou en association aujourd'hui (21). Du fait d'une forte consommation, de nombreux EI peuvent survenir, malgré une bonne tolérance générale et un rapport bénéfique/risque incontesté. Les EI liés au paracétamol préoccupants pour les autorités compétentes sont les surdosages et les hépatotoxicités. En effet, le paracétamol est la deuxième cause d'intoxication médicamenteuse après les benzodiazépines (128) et la première cause de greffe de foie d'origine médicamenteuse (13).

L'ANSM a adopté différentes mesures pour réduire ces risques et a mis en place un travail afin de suivre l'évolution du nombre des cas, et plus particulièrement les cas de surdosages et d'hépatotoxicités au paracétamol, à partir du premier trimestre 2019, en collaboration avec NèreS et les laboratoires acteurs du marché du paracétamol en France, Sanofi et UPSA.

Cette étude a repris la méthodologie appliquée pour ce travail et des analyses supplémentaires ont été effectuées sur les cas de surdosages, hépatotoxicités, TS et décès liés au paracétamol reçus dans la base de données de Sanofi. Le suivi des cas de surdosages a permis de différencier les surdosages intentionnels des non intentionnels. Les cas d'hépatotoxicités ont été analysés et une distinction a été faite entre les cas sans surdosage ou avec surdosages. Concernant les cas de surdosages et d'hépatotoxicités, les cas de TS ont été étudiés et une analyse des décès a aussi été réalisée.

Cette étude a mis en évidence que le nombre de cas d'EI au paracétamol rapporté dans la base de données de pharmacovigilance de Sanofi est en baisse depuis le premier trimestre 2019, et particulièrement le nombre de cas de surdosages et d'hépatotoxicités. L'incidence, correspondant au nombre de cas rapporté aux ventes, a diminué depuis le premier trimestre 2019, avec une recrudescence en hiver pouvant s'expliquer par une plus forte consommation liée aux pathologies hivernales et donc de plus nombreux cas d'EI déclarés. Cette diminution des cas d'EI permet de conclure à l'efficacité des différentes MRR mises en place par l'ANSM.

Néanmoins, cette étude présente plusieurs limites techniques, notamment liées au manque d'homogénéité dans la gestion des cas PV (non-homogénéité dans le codage des cas, du fait de la multiplicité des sources des cas, possibilité d'erreurs ou d'omissions, sans option de correction). De même, le manque d'accès aux données précises (narratifs complets) des cas des autorités de santé induit des inconnues, notamment pour la dose ingérée (représentant un tiers des cas). Des facteurs externes, comme les différents confinements et vagues de COVID-19, les épidémies hivernales ainsi que les pénuries de médicaments contenant du paracétamol, ont impacté la consommation et la déclaration des événements indésirables. Enfin, selon les BPPV, les dates prises en compte lors de l'enregistrement des cas sont les dates de réception/déclaration des cas et non celles de survenue de l'évènement indésirable. Un décalage est donc observé, de plusieurs jours à plusieurs mois, voire années selon les déclarants, pouvant fausser l'évolution des nombres de cas et leur interprétation.

Cette analyse des données a aussi permis de déterminer les types de populations les plus à risque, pouvant permettre un meilleur ciblage des futures communications bon usage au paracétamol auprès de ces populations.

Il a été établi que, les jeunes femmes, de 12 à 35 ans, sont les plus susceptibles de présenter des surdosages au paracétamol, et cette même population est plus souvent retrouvée dans les cas de TS par paracétamol. Pour les hépatotoxicités sous paracétamol, les adultes à partir de 35 ans sont plus à risque, et particulièrement les femmes. Concernant les décès suite à l'ingestion de paracétamol, ils sont majoritairement retrouvés chez les hommes de 35 à 64 ans.

A l'heure actuelle, de nombreuses communications ont été réalisées pour alerter les patients et les professionnels de santé sur les risques de surdosage au paracétamol. Des MRR à plusieurs niveaux ont été mises en place, avec des brochures d'informations, des pictogrammes sur les boîtes et le retrait du libre accès du paracétamol.

Cependant, une communication trop importante ou trop explicite concernant le danger de mort par surdosage pourrait avoir l'effet contraire à celui escompté, en véhiculant de « mauvaises idées » à des patients dépressifs qui souhaiteraient passer à l'acte.

Annexes

Annexe 1 – Répartition des cas rapportés sous le nom Doliprane®

Paracetamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89	100,00%
Surdosages	121	65	99	87	68	50	48	64	57	39	29	40	32	20	35	49	40	48	991	55,06	22,95%
Hépatotoxicités	108	77	62	76	65	59	48	42	56	27	31	35	51	29	38	48	51	43	946	52,56	95,46%
Doublons	37	22	20	22	9	12	8	17	15	8	6	3	3	1	5	16	11	4	219	12,17	11,31%
Surdosages et hépatotoxicités sans doublon	192	120	141	141	124	97	88	89	98	58	54	72	8	48	68	81	80	87	1646	91,44	38,12%
Doliprane (vs paracétamol) (surdosages et hépatotoxicités sans doublon)	59	35	38	45	56	23	28	37	35	15	13	29	19	13	25	18	22	22	532	29,56	32,32%

Tableau I : Répartition des cas rapportés sous le nom Doliprane®

Annexe 2 – Répartition des cas rapportés par des CRPVs

Paracetamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89	100,00%
Surdosages	121	65	99	87	68	50	48	64	57	39	29	40	32	20	35	49	40	48	991	55,06	22,95%
Hépatotoxicités	108	77	62	76	65	59	48	42	56	27	31	35	51	29	38	48	51	43	946	52,56	95,46%
Doublons	37	22	20	22	9	12	8	17	15	8	6	3	3	1	5	16	11	4	219	12,17	11,31%
Surdosages et hépatotoxicités sans doublon	192	120	141	141	124	97	88	89	98	58	54	72	8	48	68	81	80	87	1646	91,44	38,12%
CRPV (vs autres sources) (surdosages et hépatotoxicités sans doublon)	177	102	134	126	101	79	81	71	76	52	41	51	52	36	54	74	72	80	1459	81,06	88,64%

Tableau II : Répartition des cas rapportés par des CRPV

Annexe 3 – Répartition des cas rapportés sans dose connue

Paracetamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89	100,00%
Surdosages	121	65	99	87	68	50	48	64	57	39	29	40	32	20	35	49	40	48	991	55,06	22,95%
Hépatotoxicités	108	77	62	76	65	59	48	42	56	27	31	35	51	29	38	48	51	43	946	52,56	95,46%
Doublons	37	22	20	22	9	12	8	17	15	8	6	3	3	1	5	16	11	4	219	12,17	11,31%
Surdosages et hépatotoxicités sans doublon	192	120	141	141	124	97	88	89	98	58	54	72	8	48	68	81	80	87	1646	91,44	38,12%
Doses inconnues	48	39	30	30	48	39	27	18	34	12	19	15	35	13	30	29	21	25	512	28,44	31,11%
Hépatotoxicités doses inconnues	34	31	17	20	21	24	24	9	17	6	11	8	24	6	16	18	15	13	314	17,44	33,19%

Tableau III : Répartition des cas rapportés sans dose connue

Annexe 4 – Evolution du nombre total de cas liés au paracétamol

Paracetamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89

Tableau IV : Evolution du nombre total de cas liés au paracétamol

Annexe 5 – Evolution du nombre de cas de surdosages

Paracétamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89	100,00%
Surdosages	121	65	99	87	68	50	48	64	57	39	29	40	32	20	35	49	40	48	991	55,06	22,95%
Surdosages (sans tentative de suicide)	37	24	21	37	45	26	23	29	37	15	15	22	16	13	25	28	16	32	461	25,61	46,52%
Surdosages (sans tentative de suicide)	37	24	21	37	45	26	23	29	37	15	15	22	16	13	25	28	16	32	461	25,61	46,52%
Surdosages (Graves)	23	13	16	21	27	18	13	8	20	8	4	5	5	2	11	20	9	19	242	13,44	52,49%
Surdosages (Non graves)	14	11	5	16	18	8	10	21	17	7	11	17	11	11	14	8	7	13	219	12,17	47,51%
Surdosages non intentionnels	15	14	7	16	15	8	9	14	13	10	8	11	9	11	5	7	7	9	188	10,44	40,78%
Surdosages intentionnels	20	8	14	19	30	15	12	13	20	3	4	11	6	2	18	19	7	23	244	13,56	52,93%
Surdosages intention inconnue	2	2	0	2	0	3	2	2	4	2	3	0	1	0	2	2	2	0	29	1,61	6,29%
Tentatives de suicide	84	41	78	50	23	24	25	35	20	24	14	18	16	7	10	21	24	16	530	29,44	53,48%

Tableau V : Evolution du nombre de cas de surdosages

Annexe 6 – Evolution de l'incidence des cas de surdosages

Paracétamol FR en %	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023			
Nombre total de cas	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Surdosages	31,3%	25,0%	34,9%	32,0%	21,5%	21,0%	20,2%	29,4%	23,6%	23,2%	17,4%	21,1%	14,7%	10,2%	15,8%	22,7%	15,6%	21,0%			

Tableau VI : Evolution de l'incidence des cas de surdosages

Annexe 7 – Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités

Paracétamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89	100,00%
Hépatotoxicités	108	77	62	76	65	59	48	42	56	27	31	35	51	29	38	48	51	43	946	52,56	21,91%
Hépatotoxicités (sans tentative de suicide)	72	58	44	53	50	48	41	27	47	20	19	32	40	24	30	35	38	36	714	39,67	75,48%
Hépatotoxicités (Graves)	63	56	41	47	44	47	39	26	44	20	16	28	40	22	29	34	37	31	664	36,89	93,00%
Hépatotoxicités (Non graves)	9	2	3	6	6	1	2	1	3	0	3	4	0	2	1	1	1	5	50	2,78	7,00%
Hépatotoxicités (sans tentative de suicide) avec surdosages	12	9	7	8	3	2	5	5	9	5	2	2	3	2	6	9	6	6	101	5,61	14,15%
Tentatives de suicide	36	19	18	23	15	11	7	15	9	7	12	3	11	5	8	13	13	7	232	12,89	24,52%

Tableau VII : Evolution du nombre de cas d'hépatotoxicités

Annexe 8 – Evolution de l'incidence des cas d'hépatotoxicités

Paracétamol FR en %	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023			
Nombre total de cas	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Hépatotoxicités	28,0%	29,6%	21,8%	27,9%	20,6%	24,8%	20,2%	19,3%	23,1%	16,1%	18,6%	18,4%	23,4%	14,7%	17,1%	22,2%	19,8%	18,8%			

Tableau VIII : Evolution de l'incidence des cas d'hépatotoxicités

Annexe 9 – Evolution du nombre de cas de tentatives de suicide

Paracétamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Tentatives de suicide totales Surdosages + Hépatotoxicités	90	46	84	57	29	27	29	37	23	26	21	19	24	12	17	25	29	21	616	34,22	100,00%
Tentatives de suicide Surdosages + Hépatotoxicités	30	14	12	16	9	8	3	13	6	5	5	2	3	0	1	9	8	2	146	8,11	23,70%
Tentatives de suicide Surdosages	54	27	66	34	14	16	22	22	14	19	9	16	13	7	9	12	16	14	384	21,33	62,34%
Tentatives de suicide Hépatotoxicités	6	5	6	7	6	3	4	2	3	2	7	1	8	5	7	4	5	5	86	4,78	13,96%

Tableau IX : Evolution du nombre de cas de tentatives de suicide

Annexe 10 – Evolution de l'incidence des cas de tentatives de suicide

Paracétamol FR en %	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023
Nombre total de cas	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Tentatives de suicide par surdosages et/ou hépatotoxicités	23,3%	17,7%	29,6%	21,0%	9,2%	11,3%	12,2%	17,0%	9,5%	15,5%	12,6%	10,0%	11,0%	6,1%	7,7%	11,6%	11,3%	9,2%

Tableau X : Evolution de l'incidence des cas de tentatives de suicide avec surdosages et/ou hépatotoxicités

Annexe 11 – Evolution du nombre de cas de décès

Paracétamol France	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Total des décès au paracétamol	16	13	8	6	5	3	9	6	10	4	8	9	6	7	8	8	8	15	149	8,28	100,00%
Décès totaux Surdosages + Hépatotoxicités	8	7	4	1	1	2	0	3	5	1	3	1	2	3	5	4	1	9	60	3,33	40,27%
Décès Surdosages + Hépatotoxicités	1	3	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	10	0,56	16,67%
Décès Surdosages	4	0	2	0	1	1	0	0	3	0	1	0	2	1	2	0	1	8	26	1,44	43,33%
Décès Hépatotoxicités	3	4	2	1	0	0	0	1	2	1	1	1	0	2	3	2	0	1	24	1,33	40,00%
Décès totaux Surdosages + Hépatotoxicités avec dose	2	2	1	1	0	1	0	2	1	0	0	1	0	1	2	1	0	1	16	0,89	26,67%
Décès totaux Surdosages + Hépatotoxicités avec autres traitements	7	3	3	1	1	0	0	0	4	1	1	1	2	2	5	4	1	9	45	2,50	75,00%

Tableau XI : Evolution du nombre de cas de décès

Annexe 12 – Evolution de l'incidence des cas de décès

Paracétamol FR en %	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	
Décès totaux par paracétamol	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
Décès par surdosages et/ou hépatotoxicités	50,0%	53,8%	50,0%	16,7%	20,0%	66,7%	0,0%	50,0%	50,0%	25,0%	37,5%	11,1%	33,3%	42,9%	62,5%	50,0%	50,0%	12,5%	60,0%

Tableau XII : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des décès

Paracétamol FR en %	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023
Nombre total de cas	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Décès par surdosages et/ou hépatotoxicités	2,073%	2,692%	1,408%	0,368%	0,316%	0,840%	0,000%	1,376%	2,066%	0,595%	1,796%	0,526%	0,917%	1,523%	2,252%	1,852%	0,389%	3,930%

Tableau XIII : Evolution de l'incidence des cas de décès par surdosages et/ou hépatotoxicités par rapport au total des cas

Annexe 13 – Evolution du nombre de ventes de paracétamol en tonnes

	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne
Ventes de paracétamol en tonnes	621	669	604	849	700	552	614	711	659	793	696	756	773	789	761	916	724	688	12875	715,28

Tableau XIV : Evolution du nombre de ventes de paracétamol en tonnes

Annexe 14 – Evolution du nombre de cas rapportés au nombre de ventes (cas totaux, surdosages, hépatotoxicités)

	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne
Nombre de cas/100 tonnes vendues	0,62	0,39	0,47	0,32	0,45	0,43	0,39	0,31	0,37	0,21	0,24	0,25	0,28	0,25	0,29	0,24	0,35	0,33	6,20	0,34
Nombre de cas de surdosages/100 tonnes vendues	0,19	0,10	0,16	0,10	0,10	0,09	0,08	0,09	0,09	0,05	0,04	0,05	0,04	0,03	0,05	0,05	0,06	0,07	1,44	0,08
Nombre de cas d'hépatotoxicités/100 tonnes vendues	0,17	0,12	0,10	0,09	0,09	0,11	0,08	0,06	0,08	0,03	0,04	0,05	0,07	0,04	0,05	0,05	0,07	0,06	1,37	0,08

Tableau XV : Evolution du nombre de cas rapportés au nombre de ventes (cas totaux, surdosages, hépatotoxicités)

Annexe 15 – Profil des sujets des cas de surdosages

Répartition sexe et âge	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89	100,00%
Surdosage	121	65	99	87	68	50	48	64	57	39	29	40	32	20	35	49	40	48	991	55,06	22,95%
Surdosage (Tout sexe confondu)	121	65	99	87	68	50	48	64	57	39	29	40	32	20	35	49	40	48	991	55,06	22,95%
Nourrissons	1	0	2	1	1	0	0	5	2	1	1	0	2	0	1	1	0	0	18	1,00	1,82%
Enfants	8	5	2	7	8	4	4	5	6	3	3	2	1	4	2	4	3	3	74	4,11	7,47%
Adolescents	35	14	26	17	21	9	11	18	14	14	5	8	8	6	16	7	11	11	251	13,94	25,33%
Adultes	68	39	55	52	29	29	26	28	26	17	14	18	17	6	13	35	21	31	524	29,11	52,88%
Adultes 18-34 ans	41	21	33	29	22	23	11	14	10	12	9	11	10	3	6	15	17	14	301	16,72	30,37%
Adultes 35-64 ans	23	16	22	23	5	4	15	14	9	4	5	5	5	3	7	19	4	17	200	11,11	20,18%
Adultes âge inconnu	4	2	0	0	2	2	0	0	7	1	0	2	2	0	0	1	0	0	23	1,28	2,32%
Personnes âgées	9	6	12	6	2	4	5	6	7	4	3	6	2	3	2	2	4	2	85	4,72	8,58%
Âge inconnu	0	1	2	4	7	4	2	2	2	0	3	6	2	1	1	0	1	1	39	2,17	3,94%
Homme	51	20	28	31	32	16	14	20	19	10	7	18	7	5	17	20	10	18	343	19,06	34,61%
Nourrissons	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	0,28	1,46%
Enfants	4	1	1	3	5	2	0	2	3	1	0	0	1	1	2	2	0	1	29	1,61	8,45%
Adolescents	7	5	2	3	11	6	3	4	2	2	1	3	1	0	4	0	1	0	55	3,06	16,03%
Adultes	32	10	22	22	11	6	10	9	10	6	5	9	4	4	9	18	8	16	211	11,72	61,52%
Adultes 18-34 ans	19	7	15	12	11	5	3	3	4	3	4	5	3	2	4	7	7	6	120	6,67	34,99%
Adultes 35-64 ans	11	3	7	10	0	1	7	6	4	2	1	2	1	2	5	10	1	10	83	4,61	24,20%
Adultes âge inconnu	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	2	0	0	0	1	0	0	8	0,44	2,33%
Personnes âgées	7	4	2	1	0	0	0	2	2	1	0	3	1	0	1	0	1	1	26	1,44	7,58%
Âge inconnu	0	0	1	2	5	2	1	1	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0	17	0,94	4,96%
Femme	68	43	70	55	32	32	34	41	37	29	20	22	24	14	17	27	29	29	623	34,61	62,87%
Nourrissons	0	0	2	0	0	0	0	3	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	9	0,50	1,44%
Enfants	2	4	1	4	2	2	4	1	2	2	2	2	0	2	0	1	3	1	35	1,94	5,62%
Adolescents	28	9	24	14	10	3	8	14	12	12	4	5	7	6	11	7	10	11	195	10,83	31,30%
Adultes	36	28	32	30	16	21	16	19	16	11	8	9	13	2	4	17	13	15	306	17,00	49,12%
Adultes 18-34 ans	22	14	18	17	11	17	8	11	6	9	5	6	7	1	2	8	10	8	180	10,00	28,89%
Adultes 35-64 ans	12	12	14	13	5	3	8	8	5	2	3	3	4	1	2	9	3	7	114	6,33	18,30%
Adultes âge inconnu	2	2	0	0	0	1	0	0	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	12	0,67	1,93%
Personnes âgées	2	1	10	5	2	4	5	4	5	3	3	3	1	3	1	2	3	1	58	3,22	9,31%
Âge inconnu	0	1	1	2	2	2	1	0	1	0	2	3	2	1	1	0	0	1	20	1,11	3,21%
Inconnu	2	2	1	1	4	2	0	3	1	0	2	0	1	1	1	2	1	1	25	1,39	2,52%
Nourrissons	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	4	0,22	16,00%
Enfants	2	0	0	0	1	0	0	2	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	10	0,56	40,00%
Adolescents	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0,06	4,00%
Adultes	0	1	1	0	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7	0,39	28,00%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	4,00%
Adultes 35-64 ans	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0,17	12,00%
Adultes âge inconnu	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0,17	12,00%
Personnes âgées	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	4,00%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0,11	8,00%

Tableau XVI : Répartition des cas de surdosages par genre et âge

Annexe 16 – Profil des sujets des cas d'hépatotoxicités

Répartition sexe et âge	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de cas	386	260	284	272	316	238	238	218	242	168	167	190	218	197	222	216	257	229	4318	239,89	100,00%
Hépatotoxicités	108	77	62	76	65	59	48	42	56	27	31	35	51	29	38	48	51	43	946	52,56	21,91%
Hépatotoxicités (Tout sexe confondu)	108	77	62	76	65	59	48	42	56	27	31	35	51	29	38	48	51	43	946	52,56	21,91%
Nourrissons	0	0	1	0	2	0	0	1	2	2	1	0	0	0	0	1	0	1	11	0,61	1,16%
Enfants	3	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1	1	2	1	0	4	0	17	0,94	1,80%
Adolescents	15	5	5	6	7	3	3	5	7	3	4	2	3	2	5	7	3	4	89	4,94	9,41%
Adultes	62	60	32	52	38	41	24	20	32	11	21	17	18	15	19	26	26	25	539	29,94	56,98%
Adultes 18-34 ans	25	19	8	16	12	16	7	6	9	3	6	2	10	5	10	8	11	7	180	10,00	19,03%
Adultes 35-64 ans	36	40	24	35	26	25	16	14	22	8	15	14	8	10	8	18	15	18	352	19,56	37,21%
Adultes âge inconnu	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6	0,33	0,63%
Personnes âgées	28	11	22	18	18	12	21	14	14	10	5	13	12	10	13	14	18	13	266	14,78	28,12%
Âge inconnu	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	2	17	0	1	0	0	0	25	1,39	2,64%
Homme	42	21	15	30	20	23	23	21	25	8	9	18	8	9	17	9	15	16	329	18,28	34,78%
Nourrissons	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0,33	1,82%
Enfants	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	5	0,28	1,52%
Adolescents	4	2	1	1	1	1	2	4	2	0	1	1	0	0	0	0	1	0	21	1,17	6,38%
Adultes	28	15	9	22	10	15	10	8	16	2	7	8	7	7	11	7	8	11	201	11,17	61,09%
Adultes 18-34 ans	10	4	3	9	4	5	2	2	5	0	2	2	4	2	5	1	1	2	63	3,50	19,15%
Adultes 35-64 ans	18	12	6	13	6	10	8	6	11	2	5	6	3	5	6	6	8	9	140	7,78	42,55%
Adultes âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Personnes âgées	9	3	4	7	7	6	11	8	6	5	1	6	1	2	4	2	5	4	91	5,06	27,66%
Âge inconnu	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	4	0,24	1,22%
Femme	66	55	47	45	45	36	25	20	31	18	22	17	26	20	21	39	36	27	596	33,11	63,00%
Nourrissons	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	5	0,28	0,84%
Enfants	2	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	3	0	12	0,67	2,01%
Adolescents	11	3	4	5	6	2	1	1	5	3	3	1	3	2	5	7	2	4	68	3,78	11,41%
Adultes	34	43	23	29	28	26	14	12	16	9	14	9	11	8	8	19	18	14	335	18,61	56,21%
Adultes 18-34 ans	15	15	5	7	8	11	5	4	4	3	4	0	6	3	5	7	10	5	117	6,50	19,63%
Adultes 35-64 ans	18	28	18	21	20	15	8	8	11	6	10	8	5	5	2	12	7	9	211	11,72	35,40%
Adultes âge inconnu	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5	0,28	0,84%
Personnes âgées	19	8	18	11	11	6	10	6	8	5	4	7	11	8	9	12	13	9	175	9,72	29,36%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,12	0,34%
Inconnu	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	17	0	0	0	0	0	21	1,17	2,22%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adultes	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11	9,52%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adultes 35-64 ans	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	4,76%
Adultes âge inconnu	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	4,76%
Personnes âgées	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	17	0	0	0	0	0	19	1,06	90,48%

Tableau XVII : Répartition des cas d'hépatotoxicités par genre et âge

Annexe 17 – Profil des sujets des cas de tentatives de suicide avec surdosages

Répartition sexe et âge	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	4Q2021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Tentatives de suicide totales Surdosages + Hépatotoxicités	90	46	84	57	29	27	29	37	23	26	21	19	24	12	17	25	29	21	616	34,22	100,00%
Tentatives de suicide avec Surdosages (Tout sexe confondu)	84	41	78	50	23	24	25	35	20	24	14	18	16	7	10	21	24	16	530	29,44	86,04%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11	0,38%
Adolescents	30	11	25	16	8	2	8	16	11	12	4	7	7	4	7	5	9	6	188	10,44	35,47%
Adultes	50	28	47	30	15	20	15	16	7	9	9	8	8	3	2	15	13	10	305	16,94	57,55%
Adultes 18-34 ans	33	15	27	17	11	16	8	7	6	7	5	7	5	2	2	9	10	5	192	10,67	36,23%
Adultes 35-64 ans	17	12	20	13	4	4	7	9	1	2	4	1	3	1	0	6	3	5	112	6,22	21,13%
Adultes âge inconnu	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	0,19%
Personnes âgées	3	2	5	4	0	2	2	3	0	2	1	3	1	0	1	1	2	0	32	1,78	6,04%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	0,19%
Homme	30	13	21	13	6	4	5	9	4	2	3	5	3	3	3	3	4	4	135	7,50	25,47%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	5	3	2	2	1	1	1	4	1	2	1	2	1	0	2	0	1	0	29	1,61	21,48%
Adultes	22	8	18	11	5	3	4	4	3	0	2	2	2	3	1	3	3	4	98	5,44	72,59%
Adultes 18-34 ans	13	6	11	7	5	2	2	0	3	0	1	2	1	2	1	2	2	2	62	3,44	45,93%
Adultes 35-64 ans	9	2	7	4	0	1	2	4	0	0	1	0	1	1	0	1	1	2	36	2,00	26,67%
Adultes âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Personnes âgées	3	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	8	0,44	5,93%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Femme	54	27	57	37	17	19	20	26	16	22	10	13	13	4	7	18	20	12	392	21,78	73,96%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11	0,51%
Adolescents	25	8	23	14	7	1	7	12	10	10	3	5	6	4	5	5	8	6	159	8,83	40,56%
Adultes	28	19	29	19	10	16	11	12	4	9	6	6	6	0	1	12	10	6	204	11,33	52,04%
Adultes 18-34 ans	20	9	16	10	6	13	6	7	3	7	4	5	4	0	1	7	8	3	129	7,17	32,91%
Adultes 35-64 ans	8	9	13	9	4	3	5	5	1	2	2	1	2	0	0	5	2	3	74	4,11	18,88%
Adultes âge inconnu	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	0,26%
Personnes âgées	0	0	4	4	0	2	2	2	0	2	1	2	1	0	1	1	2	0	24	1,33	6,12%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11	0,51%
Inconnu	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0,17	0,57%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adultes	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0,17	100,00%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	33,33%
Adultes 35-64 ans	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11	66,67%
Adultes âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Personnes âgées	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%

Tableau XVIII : Répartition des cas de tentatives de suicide avec surdosages par genre et âge

Annexe 18 – Profil des sujets des cas de tentatives de suicide avec hépatotoxicités

Répartition sexe et âge	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Tentatives de suicide totales Surdosages + Hépatotoxicités	90	46	84	57	29	27	29	37	23	26	21	19	24	12	17	25	29	21	616	34,22	100,00%
Tentatives de suicide avec Hépatotoxicités (Tout sexe confondu)	36	19	18	23	15	11	7	15	9	7	12	3	11	5	8	13	13	7	232	12,89	37,66%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	10	3	4	4	4	1	0	5	6	3	4	2	2	1	3	5	0	1	58	3,22	25,00%
Adultes	24	15	14	16	10	10	6	8	3	4	8	0	7	4	5	6	10	5	155	8,61	66,81%
Adultes 18-34 ans	15	6	4	10	6	7	5	1	2	2	4	0	4	2	3	3	6	4	84	4,67	36,21%
Adultes 35-64 ans	9	8	10	6	4	3	1	7	1	2	4	0	3	2	2	3	4	1	70	3,89	30,17%
Adultes âge inconnu	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	0,43%
Personnes âgées	2	1	0	3	1	0	1	2	0	0	0	0	1	2	0	2	2	1	18	1,00	7,76%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Homme	15	6	4	6	3	2	3	8	2	0	4	2	1	2	2	0	4	2	66	3,67	28,45%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	2	1	0	0	0	1	0	4	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	11	0,61	16,67%
Adultes	11	4	4	6	3	1	2	3	1	0	3	0	1	2	2	0	4	1	48	2,67	72,73%
Adultes 18-34 ans	5	2	1	5	2	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	22	1,22	33,33%
Adultes 35-64 ans	6	2	3	1	1	0	1	3	0	0	2	0	1	1	2	0	3	0	26	1,44	39,39%
Adultes âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Personnes âgées	2	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	7	0,39	10,61%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Femme	21	12	14	17	12	9	4	7	7	7	8	1	10	3	6	13	8	5	164	9,11	70,69%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	8	2	4	4	4	0	0	1	5	3	3	1	2	1	3	5	0	1	47	2,61	28,66%
Adultes	13	10	10	10	7	9	4	5	2	4	5	0	6	2	3	6	6	4	106	5,89	64,63%
Adultes 18-34 ans	10	4	3	5	4	6	4	1	1	2	3	0	4	1	3	3	5	3	62	3,44	37,80%
Adultes 35-64 ans	3	6	7	5	3	3	0	4	1	2	2	0	2	1	0	3	1	1	44	2,44	26,83%
Adultes âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Personnes âgées	0	0	0	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	2	0	11	0,61	6,71%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Inconnu	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0,11	0,86%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adultes	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0,11	100,00%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	50,00%
Adultes 35-64 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adultes âge inconnu	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	50,00%
Personnes âgées	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Âge inconnu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%

Tableau XIX : Répartition des cas de tentatives de suicide avec hépatotoxicités par genre et âge

Annexe 19 – Profil des sujets des cas de décès avec surdosages

Répartition sexe et âge	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de décès	16	13	8	6	5	3	9	6	10	4	8	9	6	7	8	8	8	15	149	8,28	100,00%
Décès Surdosages + Hépatotoxicités	8	7	4	1	1	2	0	3	5	1	3	1	2	3	5	4	1	9	60	3,33	40,27%
Décès avec Surdosages (Tout sexe confondu)	5	3	2	0	1	2	0	2	3	0	2	0	2	1	2	2	1	8	36	2,00	60,00%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	2,78%
Enfants	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	2,78%
Adolescents	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0,11	5,56%
Adultes	4	1	2	0	1	1	0	1	3	0	2	0	2	1	1	2	1	6	28	1,56	77,78%
Adultes 18-34 ans	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	1	0	1	0	1	0	1	1	10	0,56	27,78%
Adultes 35-64 ans	3	1	2	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	2	0	5	18	1,00	50,00%
Personnes âgées	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0,22	11,11%
Homme	3	3	1	0	0	1	0	2	0	0	1	0	1	1	1	1	1	6	22	1,22	61,11%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	4,55%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	4,55%
Adultes	3	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	5	17	1,00	77,27%
Adultes 18-34 ans	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	5	0,28	22,73%
Adultes 35-64 ans	2	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	4	13	0,72	59,09%
Personnes âgées	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0,11	9,09%
Femme	2	0	1	0	1	1	0	0	3	0	1	0	1	0	1	1	0	2	14	0,78	38,89%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	7,14%
Adolescents	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0,06	7,14%
Adultes	1	0	1	0	1	0	0	3	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	10	0,56	71,43%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5	0,28	35,71%
Adultes 35-64 ans	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	5	0,28	35,71%
Personnes âgées	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0,11	14,29%

Tableau XX : Répartition des cas de décès avec surdosages par genre et âge

Annexe 20 – Profil des sujets des cas de décès avec hépatotoxicités

Répartition sexe et âge	1Q2019	2Q2019	3Q2019	4Q2019	1Q2020	2Q2020	3Q2020	4Q2020	1Q2021	2Q2021	3Q2021	Q42021	1Q2022	2Q2022	3Q2022	4Q2022	1Q2023	2Q2023	Somme	Moyenne	Pourcentage
Nombre total de décès	16	13	8	6	5	3	9	6	10	4	8	9	6	7	8	8	8	15	149	8,28	100,00%
Décès Surdosages + Hépatotoxicités	8	7	4	1	1	2	0	3	5	1	3	1	2	3	5	4	1	9	60	3,33	40,27%
Décès avec Hépatotoxicités (Tout sexe confondu)	4	7	2	1	0	1	0	3	2	1	2	1	0	2	3	4	0	1	34	1,89	56,67%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	2,94%
Enfants	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	2,94%
Adolescents	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11	5,88%
Adultes	1	4	1	1	0	0	0	2	1	0	2	1	0	1	1	3	0	1	19	1,06	55,88%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0,17	8,82%
Adultes 35-64 ans	1	4	1	1	0	0	0	2	0	0	2	1	0	1	0	3	0	0	16	0,89	47,06%
Personnes âgées	3	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	1	0	0	11	0,61	32,35%
Homme	2	5	1	1	0	0	0	2	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	18	1,00	52,94%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	5,56%
Enfants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adolescents	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11	11,11%
Adultes	1	3	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	12	0,71	66,67%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0,17	16,67%
Adultes 35-64 ans	1	3	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	9	0,50	50,00%
Personnes âgées	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0,17	16,67%
Femme	2	2	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	2	3	0	0	16	0,89	47,06%
Nourrissons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Enfants	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	6,25%
Adolescents	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adultes	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	3	0	0	8	0,44	50,00%
Adultes 18-34 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00%
Adultes 35-64 ans	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	7	0,39	43,75%
Personnes âgées	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	8	0,44	50,00%

Tableau XXI : Répartition des cas de décès avec hépatotoxicités par genre et âge

Bibliographie

1. Indicateurs de l'OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l'évaluation des systèmes de pharmacovigilance [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019 [cité 10 févr 2024]. 78 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/311240>
2. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [Internet]. ANSM; 2022 [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220602-bppv-mai-2022-3.pdf>
3. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev [Internet]. 4 juin 2015 [cité 10 févr 2024];105(2):140-56. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26043938/>
4. Schragger S, Potter BE. Diethylstilbestrol exposure. Am Fam Physician [Internet]. 15 mai 2004 [cité 10 févr 2024];69(10):2395-400. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168959/#:~:text=Women%20who%20were%20exposed%20to,been%20able%20to%20deliver%20successfully.>
5. La pharmacovigilance [Internet]. 2019 [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/30-pharmacovigilance/111-pharmacovigilance>
6. Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments - EudraVigilance [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html>
7. ANSM [Internet]. 2024 [cité 21 août 2024]. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>
8. ANSM [Internet]. 2021 [cité 10 févr 2024]. Comment déclarer un effet indésirable si vous êtes un laboratoi. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-un-effet-indesirable-si-vous-etes-un-laboratoire-pharmaceutique>
9. Médicaments et produits de santé de Sanofi santé grand public [Internet]. 2024 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/notre-science/nos-produits-de-sante/medicaments-et-produits-de-sante-de-sanofi-sante-grand-public>
10. Ouest-France.fr [Internet]. 2023 [cité 10 févr 2024]. ENTRETIEN. « En 2022, Sanofi a produit 2,5 milliards de Doliprane en France : un record absolu ». Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/economie/entreprises/sanofi/entretien-en-2022-sanofi-a-produit-2-5-milliards-de-doliprane-en-france-un-record-absolu-37bcf186-2097-11ee-99d3-d8f473980443>

11. Doliprane 1000, 500 Pas Cher, Suppositoire, Sirop - Lasante [Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://lasante.net/nos-marques/doliprane.html>
12. ANSM [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Paracétamol. Disponible sur: <https://data.anism.sante.fr/substance/2202>
13. VIDAL [Internet]. 2020 [cité 10 févr 2024]. Bien utiliser le paracétamol. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/paracetamol.html>
14. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev* [Internet]. 11 janv 2007 [cité 1 avr 2024];12(3-4):250-75. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506194/>
15. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* [Internet]. 22 sept 2014 [cité 31 mars 2024];19(7):953-65. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejp.621>
16. Weill, Campbell FR. The Physiological and Therapeutic Action of Acetanilide or Antifebrin. *Buffalo Med Surg J* [Internet]. avr 1887 [cité 31 mars 2024];26(9):400-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9447701/>
17. Techno-Science.net [Internet]. [cité 1 avr 2024]. 🔍 Paracétamol - Historique. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paracetamol-page-2.html>
18. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev* [Internet]. 2006 [cité 31 mars 2024];12(3-4):250-75. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506194/>
19. The Fate of Acetanilide in Man - Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]. 1948 [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101584577X4-doc>
20. Garrec S, Burnat P, Gentes P. Paracetamol. 1 janv 1994 [cité 1 avr 2024];45:227-42. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Pascal-Burnat/publication/294608532_Paracetamol/links/5735995108ae9f741b2989dd/P-aracetamol.pdf
21. ANSM [Internet]. 2024 [cité 30 mars 2024]. Répertoires des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible sur: <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
22. COMPARAISON DES DONNÉES DE VENTES DES ANTALGIQUES OPIOÏDES ENTRE LA FRANCE ET 6 PAYS EUROPÉENS EN 2015 [Internet]. OFMA. 2018 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/comparaison-donnees-de-ventes-antalgiques-opioides-entre-france-6-pays-europeens-2015/>

23. Résumé des caractéristiques du produit - PARACETAMOL EG 1 g, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 29 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62772966&typedoc=R>
24. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temp Multidiscip Biomed J* [Internet]. 16 mars 2021 [cité 21 mars 2024];8(4):351-71. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8654482/>
25. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biol* [Internet]. 23 juin 1971 [cité 21 mars 2024];231(25):232-5. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/newbio231232a0>
26. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain explains the Anti-pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol). *Nature* [Internet]. 15 déc 1972 [cité 21 mars 2024];240(5381):410-1. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/240410a0>
27. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 9 janv 2006 [cité 21 mars 2024];79(1):9-19. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.clpt.2005.09.009>
28. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J* [Internet]. 10 févr 2005 [cité 21 mars 2024]; Disponible sur: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.04-2437fje>
29. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of Acetaminophen Inhibition of Cyclooxygenase Isoforms. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 15 mars 2001 [cité 1 avr 2024];387(2):273-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000398610092232X>
30. Hanel AM, Lands WEM. Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 15 oct 1982 [cité 21 mars 2024];31(20):3307-11. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006295282905652>
31. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 14 mai 2002 [cité 1 avr 2024];99(10):7130-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC124540/>
32. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalier A. Antinociceptive mechanism of action of Paracetamol. *Drugs* [Internet]. 1 févr 2003 [cité 1 avr 2024];63 Spec No 2:1-4. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/8889422_Antinociceptive_mechanism_of_action_of_Paracetamol

33. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalier A. Orally Administered Paracetamol Does Not Act Locally in the Rat Formalin Test: Evidence for a Supraspinal, Serotonin-dependent Antinociceptive Mechanism. *Anesthesiology* [Internet]. 1 oct 2003 [cité 1 mai 2024];99(4):976-81. Disponible sur: <https://doi.org/10.1097/00000542-200310000-00034>
34. Raffa RB, Codd EE. Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays). *Life Sci* [Internet]. 7 juin 1996 [cité 29 avr 2024];59(2):PL37-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0024320596002731>
35. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 15 oct 2002 [cité 21 mars 2024];99(21):13926-31. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129799/>
36. Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, et al. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System *. *J Biol Chem* [Internet]. 9 sept 2005 [cité 28 avr 2024];280(36):31405-12. Disponible sur: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)79251-3/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)79251-3/abstract)
37. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* [Internet]. 4 août 2014 [cité 29 avr 2024];14(4):153-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt049>
38. Costa B, Siniscalco D, Trovato AE, Comelli F, Sotgiu ML, Colleoni M, et al. AM404, an inhibitor of anandamide uptake, prevents pain behaviour and modulates cytokine and apoptotic pathways in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* [Internet]. 12 juin 2006 [cité 29 avr 2024];148(7):1022-32. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1751928/>
39. Inserm [Internet]. 2014 [cité 29 avr 2024]. Le paracétamol emprunte les canaux calciques · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/paracetamol-emprunte-canaux-calciques/>
40. Abbouni AE. Prise en charge des intoxications au paracétamol: Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy. [Internet]. 2012 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731730/document>
41. Cao C, Matsumura K, Yamagata K, Watanabe Y. Endothelial cells of the rat brain vasculature express cyclooxygenase-2 mRNA in response to systemic interleukin-1 β : a possible site of prostaglandin synthesis responsible for fever. *Brain Res* [Internet]. 16 sept 1996 [cité 2 mai 2024];733(2):263-72. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899396005756>
42. Harden LM, Plessis I du, Poole S, Laburn HP. Interleukin (IL)-6 and IL-1 β act synergistically within the brain to induce sickness behavior and fever in rats. *Brain*

- Behav Immun [Internet]. 1 août 2008 [cité 2 mai 2024];22(6):838-49. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915910700339X>
43. Li S, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM. Cyclooxygenase-2 mediates the febrile response of mice to interleukin-1 β . Brain Res [Internet]. 10 août 2001 [cité 2 mai 2024];910(1):163-73. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000689930102707X>
44. Dehostingue J. La consommation de Paracétamol chez l'adulte et ses conséquences [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03269935/document>
45. Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 1980 [cité 1 avr 2024];10(Suppl 2):291S-298S. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1430174/>
46. Demi-vie [Internet]. 2019 [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/80-demi-vie>
47. Cancer pain relief [Internet]. OMS; 1996. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
48. VIDAL [Internet]. 2021 [cité 31 mars 2024]. Les médicaments des douleurs légères. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/medicament-douleur-legere.html>
49. VIDAL [Internet]. 2020 [cité 31 mars 2024]. Des médicaments contre-indiqués pendant la grossesse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-contre-indiques-grossesse.html>
50. EVOLUTION DES VENTES D'ANTALGIQUES NON OPIOÏDES (PARACÉTAMOL, IBUPROFÈNE) EN FRANCE DE 2005 A 2016 [Internet]. OFMA. 2018 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/evolution-ventes-dantalgiques-non-opioides-paracetamol-ibuprofene-france-de-2005-a-2016/>
51. De l'autodiagnostic à l'automédication : risques et impact sur la relation pharmacien-patient – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 2007 [cité 31 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/de-lautodiagnostic-a-lautomedication-risques-et-impact-sur-la-relation-pharmacien-patient/>
52. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 29 mars 2024]. Paracétamol : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paracetamol-2649.html>
53. Bannwarth B, Péhourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. Drugs [Internet]. 1 févr 2003;63 Spec No 2:5-13. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/publication/8889423_Pharmacologic_basis_for_using_paracetamol_Pharmacokinetic_and_pharmacodynamic_issues

54. Notice patient - PARACETAMOL EG 1 g, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 31 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62772966&typedoc=N>
55. Clissold SP. Paracetamol and Phenacetin. *Drugs* [Internet]. 1 nov 1986 [cité 29 avr 2024];32(4):46-59. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/00003495-198600324-00005>
56. Danel V. Intoxication aiguë par le paracétamol [Internet]. 2007 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: https://apimed-pl.org/contenu/uploads/2019/12/Urg.prot_intox.parac%C3%A9tamol.pdf
57. Acetaminophen Toxicity: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2 févr 2024 [cité 2 mai 2024]; Disponible sur: https://emedicine.medscape.com/article/820200-overview?icd=login_success_email_match_norm
58. Le Van Diem, Grilliat JP. Anaphylactic shock induced by paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1 avr 1990 [cité 1 avr 2024];38(4):389-90. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/BF00315581>
59. Biswal S, Sahoo SS. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Int J Dermatol* [Internet]. août 2014 [cité 1 avr 2024];53(8):1042-4. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.12355>
60. Ruha AM, Selden B, Curry S. Hemolytic anemia after acetaminophen overdose in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [Internet]. 2001 [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.amjmed.com/action/showPdf?pii=S0002-9343%2800%2900723-3>
61. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* [Internet]. 1 août 2014 [cité 1 avr 2024];14(4):153-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt049>
62. Schmidt LE, Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 25 juin 2004 [cité 1 avr 2024];20(2):173-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2004.02070.x>
63. Stollings JL, Wheeler AP, Rice TW. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *J Crit Care* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 2 avr 2024];35:191-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944116301265>
64. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 3 oct 1994 [cité 2 avr 2024];6(1):48. Disponible sur:

https://journals.lww.com/jasn/abstract/1995/07000/acute_renal_failure_due_to_acetaminophen.3.aspx

65. Magnus MC, Karlstad Ø, Håberg SE, Nafstad P, Davey Smith G, Nystad W. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1 avr 2016 [cité 2 avr 2024];45(2):512-22. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ije/dyv366>
66. Eneli I, Sadri K, Camargo C, Graham Barr R. Acetaminophen and the Risk of Asthma: The Epidemiologic and Pathophysiologic Evidence. *Chest* [Internet]. 1 févr 2005 [cité 2 avr 2024];127(2):604-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215326027>
67. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* [Internet]. 27 août 1966 [cité 28 avr 2024];2(5512):497-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1943529/>
68. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis. I. Role of Drug Metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 1 oct 1973 [cité 27 mars 2024];187(1):185-94. Disponible sur: <https://jpet.aspetjournals.org/content/187/1/185>
69. Jollow DJ, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Hashimoto M, Mitchell JR. Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis: VI. Metabolic Disposition of Toxic and Nontoxic Doses of Acetaminophen. *Pharmacology* [Internet]. 1974 [cité 27 mars 2024];12(4-5):251-71. Disponible sur: <https://doi.org/10.1159/000136547>
70. Leeming MG, Gamon LF, Wille U, Donald WA, O'Hair RAJ. What Are the Potential Sites of Protein Arylation by N-Acetyl-p-benzoquinone Imine (NAPQI)? *Chem Res Toxicol* [Internet]. 16 nov 2015 [cité 27 mars 2024];28(11):2224-33. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00373>
71. Bray GP. Liver failure induced by paracetamol. *BMJ* [Internet]. 16 janv 1993 [cité 27 mars 2024];306(6871):157-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1676559/>
72. Bartolone JB, Beierschmitt WP, Birge RB, Hart SGE, Wyand S, Cohen SD, et al. Selective acetaminophen metabolite binding to hepatic and extrahepatic proteins: An *in vivo* and *in vitro* analysis. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 15 juin 1989 [cité 27 mars 2024];99(2):240-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X89900069>
73. Hanawa N, Shinohara M, Saberi B, Gaarde WA, Han D, Kaplowitz N. Role of JNK Translocation to Mitochondria Leading to Inhibition of Mitochondria Bioenergetics in Acetaminophen-induced Liver Injury. *J Biol Chem* [Internet]. 16 mai 2008 [cité 1 mai 2024];283(20):13565-77. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376214/>
74. Hinson JA, Pike SL, Pumford NR, Mayeux PR. Nitrotyrosine-Protein Adducts in Hepatic Centrilobular Areas following Toxic Doses of Acetaminophen in Mice.

- Chem Res Toxicol [Internet]. 1 juin 1998 [cité 30 avr 2024];11(6):604-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/tx9800349>
75. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Necrosis. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 1 janv 2011 [cité 30 avr 2024];(196):369-405. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836803/>
76. Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 4 mai 2023 [cité 27 mars 2024];19(5):297-317. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>
77. Ray SD, Sorge CL, Raucy JL, Corcoran GB. Early loss of large genomic DNA in vivo with accumulation of Ca²⁺ in the nucleus during acetaminophen-induced liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. nov 1990 [cité 30 avr 2024];106(2):346-51. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2256122/>
78. Weis M, Kass GE, Orrenius S, Moldéus P. N-acetyl-p-benzoquinone imine induces Ca²⁺ release from mitochondria by stimulating pyridine nucleotide hydrolysis. *J Biol Chem* [Internet]. 5 sept 1991 [cité 1 mai 2024];267(2):804-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002192581848355X>
79. Larocque A, Bailey B. Évaluation du risque d'hépatotoxicité après ingestion de paracétamol : où en sommes-nous en 2010 ? *Réanimation* [Internet]. 1 oct 2010 [cité 2 mai 2024];19(6):545-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624069310001155>
80. Schiødt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 3 avr 2002 [cité 9 mai 2024];16(4):707-15. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2036.2002.01224.x>
81. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>
82. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2022 [cité 30 avr 2024]. Intoxication par le paracétamol - Blessures; empoisonnement. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/intoxications-empoisonnements/intoxication-par-le-paracétamol>
83. Eguia L, Materson BJ. Acetaminophen-Related Acute Renal Failure without Fulminant Liver Failure. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 17 janv 2012 [cité 2 mai 2024];17(2):363-70. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03721.x>

84. Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: A case series [Internet]. 2009 [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/0960327109350799>
85. Francoz C, Durand F. Encéphalopathie hépatique : comment optimiser la prise en charge en réanimation ? [Internet]. 2017 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S162406930700182X?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=87da44a7ac9ad63e
86. Nelson L, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Goldfrank L, Flomenbaum N. Goldfrank's Toxicologic Emergencies [Internet]. 2011 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://copharm.uobaghdad.edu.iq/wp-content/uploads/sites/6/2020/09/Goldfrank%E2%80%99s-Toxicologic-Emergencies-9th-Edition.pdf>
87. Panos MZ, Anderson JV, Forbes A, Payne N, Slater JD, Rees L, et al. Human atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in paracetamol induced fulminant hepatic failure. Gut [Internet]. janv 1991 [cité 1 mai 2024];32(1):85-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1379220/>
88. Guarner F, Hughes RD, Gimson AE, Williams R. Renal function in fulminant hepatic failure: haemodynamics and renal prostaglandins. Gut [Internet]. déc 1987 [cité 1 mai 2024];28(12):1643-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1433928/>
89. Brusilow SW, Cooper AJL. Encephalopathy in acute liver failure resulting from acetaminophen intoxication: New observations with potential therapy. Crit Care Med [Internet]. nov 2011 [cité 9 mai 2024];39(11):2550-3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196740/>
90. Detry O, Roover AD, Honoré P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: Pathophysiology and management. World J Gastroenterol WJG [Internet]. 14 déc 2006 [cité 9 mai 2024];12(46):7405-12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087583/>
91. Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. PLASMA-PARACETAMOL HALF-LIFE AND HEPATIC NECROSIS IN PATIENTS WITH PARACETAMOL OVERDOSAGE. The Lancet [Internet]. 13 mars 1971 [cité 3 avr 2024];297(7698):519-22. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673671911251>
92. Intoxication au paracétamol. 26 août 2009 [cité 2 avr 2024]; Disponible sur: https://urgences-serveur.fr/IMG/article_PDF/Intoxication-au-paractamol_a253.pdf
93. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? Médecine Intensive Réanimation [Internet]. 11 août 2017 [cité 5 mai 2024];26(5):383-95. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s13546-017-1300-1>
94. Hoffmann P. Interprétation des résultats du bilan biologique en cas d'intoxication accidentelle au paracétamol. Rev Francoph Lab [Internet]. 1 janv 2017 [cité 2 mai

- 2024];2017(488):72-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X16304221>
95. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(6):753-7.
96. Centre Antipoisons Belge [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Prise en charge des intoxications aiguës: principes généraux. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/prise-en-charge-des-intoxications>
97. Corcoran GB, Todd EL, Racz WJ, Hughes H, Smith CV, Mitchell JR. Effects of N-acetylcysteine on the disposition and metabolism of acetaminophen in mice. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 1 mars 1985 [cité 27 mars 2024];232(3):857-63. Disponible sur: <https://jpet.aspetjournals.org/content/232/3/857>
98. Mégarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation* [Internet]. 1 nov 2007 [cité 2 mai 2024];16(7):632-42. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624069307001570>
99. Mégarbane B. N-acétylcystéine pour l'intoxication au paracétamol : qui traiter et selon quel schéma optimal ? *Toxicol Anal Clin* [Internet]. 1 juin 2015 [cité 2 mai 2024];27(2):126. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352007815001523>
100. Riedel M. yumpu.com. 2008 [cité 2 mai 2024]. Antidotes, mécanisme d'action. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/read/30091740/principaux-antidotes-utilises-en-toxicologie>
101. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust* [Internet]. 1 déc 2019 [cité 27 mars 2024];212(4):175-83. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja2.50428>
102. ANSM [Internet]. 2017 [cité 9 mai 2024]. Principes actifs nécessitant une attention particulière du public - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-public/Principes-actifs-necessitant-une-attention-particuliere-du-public>
103. ANSM [Internet]. 2021 [cité 22 avr 2024]. Actualité - Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-lansm-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage>

104. Fiche d'aide à l'automédication : Le paracétamol en bref - information patient [Internet]. AFSSAPS; 2008 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b69723fdab668e3ee857d2b4e4805382.pdf
105. Mari E. leparisien.fr. 2018 [cité 22 avr 2024]. Naomi Musenga est morte d'une intoxication au paracétamol. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/naomi-musenga-victime-d-une-intoxication-au-paracetamol-11-07-2018-7816884.php>
106. Libération [Internet]. 2024 [cité 22 avr 2024]. Décès de Naomi Musenga : l'opératrice du Samu mise en examen, un procès espéré par la famille. Disponible sur: https://www.liberation.fr/societe/police-justice/deces-de-naomi-musenga-loperatrice-du-samu-mise-en-examen-un-proces-espere-par-la-famille-20240112_PMG2Q3NC5BGONLYJ7DEQFFIQ3U/
107. Alirezai T. Femme Actuelle. 2024 [cité 22 avr 2024]. Affaire Naomi Musenga : retour sur une tragédie qui a souligné les failles du système d'urgences français. Disponible sur: <https://www.femmeactuelle.fr/actu/news-actu/affaire-naomi-musenga-retour-sur-une-tragedie-qui-a-souligne-les-failles-du-systeme-durgences-francais-2156233>
108. Gobinet O. Rue89 Strasbourg. 2019 [cité 22 avr 2024]. Affaire Naomi Musenga : les failles de la thèse d'une intoxication au paracétamol. Disponible sur: <https://www.rue89strasbourg.com/affaire-naomi-musenga-les-failles-de-la-these-dune-intoxication-au-paracetamol-150534>
109. ANSM [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Glossaire ANSM | M. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/glossaire/M>
110. ANSM [Internet]. 2018 [cité 8 mai 2024]. Consultation publique « Risque hépatique lié au surdosage en paracétamol : mise en place d'un message d'alerte sur les boîtes (conditionnement) ». Disponible sur: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Farchive.ansm.sante.fr%2Fvar%2Fansm_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2F47e92e86b079225e7fdeb0b02aeb41c3.docx&wdOrigin=BROWSELINK
111. Prescrire. Consultation publique « Risque hépatique lié au surdosage en paracétamol : mise en place d'un message d'alerte sur les boîtes (conditionnement) » [Internet]. 2018 [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: https://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20180928_PrescrireReponseConsultationMentionDangerSurdoseParacetamol.pdf
112. ANSM [Internet]. 2021 [cité 22 avr 2024]. Actualité - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique>
113. ANSM [Internet]. 2021 [cité 22 avr 2024]. Actualité - Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-alpha-amylase-accessibles-uniquement-sur-demande-aux-pharmaciens-a-compter-du-15-janvier-2020>

114. ANSM [Internet]. 2016 [cité 22 avr 2024]. Actualité - Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces>
115. Le Moniteur des pharmacie.fr [Internet]. 2020 [cité 22 avr 2024]. Paracétamol et pictogrammes : que faire des anciennes boîtes après le 28 mars ? - 05/03/2020 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/paracetamol-et-pictogrammes-que-faire-des-anciennes-boites-apres-le-28-mars.html>
116. ANSM [Internet]. 2020 [cité 30 avr 2024]. Actualité - COVID-19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracétamol. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-lansm-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>
117. ANSM [Internet]. 2022 [cité 30 avr 2024]. Actualité - Paracétamol : limiter les tensions d'approvisionnement qui se prolongent. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-limiter-les-tensions-dapprovisionnement-qui-se-prolongent>
118. Service Public [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Délivrance de paracétamol : pas plus de deux boîtes par personne! Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A13932>
119. ANSM [Internet]. 2023 [cité 30 avr 2024]. Actualité - Tensions d'approvisionnement en paracétamol : l'ANSM publie la liste des médicaments pédiatriques à utiliser selon le poids de l'enfant. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-paracetamol-lansm-publie-la-liste-des-medicaments-pediatriques-a-utiliser-selon-le-poids-de-lenfant>
120. ANSM [Internet]. 2021 [cité 30 avr 2024]. Actualité - Savez-vous bien utiliser le paracétamol contre la douleur et la fièvre? Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/savez-vous-bien-utiliser-le-paracetamol-contre-la-douleur-et-la-fievre>
121. ANSM [Internet]. 2024 [cité 30 avr 2024]. Dossier thématique - Bon usage des médicaments de la douleur. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-des-medicaments-de-la-douleur>
122. Les engagements de Sanofi en faveur du bon usage du paracétamol [Internet]. Sanofi; 2020 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/assets/dot-fr/pressreleases/2020/paracetamol-mise-en-place-pictogramme-surdosage.pdf>

123. ICH E2B (R3) Electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. 2018 [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2b-r3-electronic-transmission-individual-case-safety-reports-icsrs-data-elements-message-specification-implementation-guide-scientific-guideline>
124. Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées ou SMQ (Standardised MedDRA Queries) Version 15.1 [Internet]. 2012 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: https://meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_15_1_french.pdf
125. ANSM [Internet]. 2022 [cité 12 avr 2024]. Dossier thématique - Classes d'âge des enfants et adolescents. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/classes-d-age-des-enfants-et-adolescents>
126. Weill A, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Zureik M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation après les 8 semaines de confinement et une semaine de post-confinement (jusqu'au 17 mai 2020) [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/13/20201013-epi-phare-rapport-covid-3-1usage-medic.pdf>
127. ANSM [Internet]. 2023 [cité 25 avr 2024]. Actualité - Paracétamol : l'ANSM et les syndicats de pharmaciens mobilisés pour assurer la couverture des besoins. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-lansm-et-les-syndicats-de-pharmaciens-mobilises-pour-assurer-la-couverture-des-besoins>
128. Legout C. Observatoire multisources des intoxications aiguës en Île-de-France : une étude exploratoire. 10 sept 2015 [cité 30 avr 2024]; Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/32-33/pdf/2016_32-33_4.pdf
129. ANSM [Internet]. 2023 [cité 24 avr 2024]. Évènement - Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-interface-avec-le-reseau-de-toxicovigilance-8>
130. Épidémiologie France Suicides – Infosuicide.org [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.infosuicide.org/reperes/epidemiologie/epidemiologie-france-suicides/>
131. Suicide en France : faits et chiffres [Internet]. UNPS; 2020 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://www.unps.fr/unps_images/jmps-2020/infographie-suicide-france-unps.pdf
132. Épidémiologie France Tentatives de suicide – Infosuicide.org [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.infosuicide.org/reperes/epidemiologie/epidemiologie-france-tentatives-de-suicide/>

133. Suicide - Mesurer l'impact de la crise sanitaire liée au Covid-19 [Internet]. ONS; 2022 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-10/ONS5_MAJ25-10.pdf
134. Le Moigne P, Morgiève M. Les tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire. Socio-Anthropol [Internet]. 17 juin 2021 [cité 30 avr 2024];(43):83-95. Disponible sur: <https://journals.openedition.org/socio-anthropologie/8343>
135. INSEE [Internet]. 2024 [cité 25 avr 2024]. Évolution du nombre de décès depuis le 1er janvier 2023 – Nombre de décès quotidiens | Insee. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6959520?sommaire=4487854#tableau-figure2>
136. INSEE [Internet]. [cité 25 avr 2024]. 53 800 décès de plus qu'attendus en 2022 : une surmortalité plus élevée qu'en 2020 et 2021 - Insee Première - 1951. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7628176>
137. Cadillac M, Fouillet A, Rivera C, Clanché F, Coudin. Grandes causes de décès en France en 2021 : une année encore fortement marquée par le Covid-19 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. 2023 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse/etudes-et-resultats/grandes-causes-de-deces-en-france-en-2021-une>
138. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. 2013 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf
139. Mobilisation inédite de plus d'1 million d'acteurs de santé pour promouvoir le « Bon Usage » du médicament [Internet]. Collectif bon usage du médicament; 2018 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/DP-Collectif_0.pdf
140. Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance [Internet]. ANSM; [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/dta_2013.pdf
141. Décès Toxiques par Antalgiques - Résultats 2021 [Internet]. ANSM; 2023 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/05/17/20230517-addictovigilance-plaquette-dta-2021.pdf>
142. Décès Toxiques par Antalgiques - Résultats 2020 [Internet]. ANSM; 2022 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/wp-content/uploads/2022/11/plaquette-dta-2020-v2-2-1.pdf>
143. Décès Toxiques par Antalgiques - Résultats 2019 [Internet]. ANSM; 2022 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/12/01/20221201-plaquette-dta-2019-v4.pdf>
144. Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances - Principaux résultats enquête DRAMES 2021 [Internet]. ANSM; 2023 [cité 25 avr 2024].

Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2023/05/Resultats-DRAMES-2021.pdf>

145. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Table:Médicaments potentiellement hépatotoxiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/médicaments-potentiellement-hépatotoxiques>
146. Rhyner G, Zahedi K, Stadler P, Hayoz D. Hépatotoxicité médicamenteuse due aux antibiotiques. Rev Med Suisse [Internet]. 17 nov 2010 [cité 24 avr 2024];271(41):2180-7. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-271/hepatotoxicite-medicamenteuse-due-aux-antibiotiques>
147. Rey G. Données épidémiologiques sur les décès par suicide en France en 2017 [Internet]. CépiDc-Inserm; 2022 [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-09/Fiche%2014%20-%20Donn%C3%A9es%20%C3%A9pid%C3%A9miologiques%20sur%20les%20d%C3%A9c%C3%A8s%20par%20suicide%20en%20France%20en%202017.pdf>

Nom – Prénoms : Quillet Pauline

Titre de la thèse : Surdosages et hépatotoxicités au paracétamol : impact des mesures de réduction des risques sur le nombre de cas rapportés en France

Résumé de la thèse :

Le paracétamol est le médicament le plus vendu en France, et malgré sa bonne tolérance générale, sa forte consommation est associée à des effets indésirables quotidiens. L'ANSM surveille de près ces effets indésirables grâce à un travail en collaboration avec NèreS et les laboratoires exploitants depuis début 2019. De plus, l'ANSM a adopté des mesures de réduction des risques pour sensibiliser à ces risques. Cette étude analyse l'évolution des cas liés au paracétamol et les ventes des produits contenant cette substance par Sanofi, de janvier 2019 à juin 2023, en se focalisant sur les surdosages, les hépatotoxicités, les tentatives de suicide et les décès. Les données indiquent une diminution des cas depuis 2019, suggérant l'efficacité des mesures de l'ANSM, bien que des biais puissent influencer ces résultats. Une analyse des profils des populations concernées a aussi été menée pour identifier des tendances et ainsi permettre des communications futures plus ciblées de l'ANSM sur le bon usage du paracétamol.

MOTS CLES

PARACETAMOL, SURDOSAGES, HEPATOTOXICITES, SANOFI, ANSM, MESURES

JURY

Présidente : Mme Elise VERRON, Maître de Conférences de Toxicologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Assesseurs : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie et de Pharmacocinétique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes ;

Mme Sylvie RABUT, Country Safety Head CHC France, Opella Sanofi