

Tables des matières

Engagement de non plagiat	1
Liste des enseignants	2
Remerciements.....	4
Tables des matières	9
Lexique.....	14
Liste des abréviations	15
Table des figures.....	18
Table des tableaux.....	20
Introduction.....	22
Chapitre I : Faut-il se méfier du paracétamol ?	24
I. Les intoxications au paracétamol montrées du doigt !	24
I-1. Etats des lieux par pays	24
I-1.1. En France	24
I-1.2. Aux Etats Unis.....	25
I-1.3. Au Royaume-Uni.....	27
I-1.4. En Suisse	30
I-1.5. En Suède	30
I-1.6. En Espagne	31
I-2. Discussion sur la situation mondiale.....	31
II. Que connaît-on du paracétamol ?	33
II-1. Son Historique	33
II-2. Sa structure	36
II-3. Sa pharmacologie	37
II-3.1. Son action centrale	38
II-3.2. L'implication des cyclooxygenases (COX)	39
II-3.3. L'implication du système sérotoninergique	40
II-3.4. L'implication de la voie endocannabinoïde.....	41

II-3.5. Résumé connu à ce jour du mécanisme d'action du paracétamol.....	43
II-4. Ses indications.....	44
II-5. Sa posologie	45
II-6. Ses effets indésirables.....	46
II-7. Ses contre-indications, interactions et précautions d'emploi	47
III. Le paracétamol : Médicament ou produit de grande consommation ?.....	47
III-1. Part de marché du paracétamol, quelques chiffres... ..	47
III-2. Les différentes spécialités commercialisées en France.....	51
III-3. Statut légal du paracétamol	52

Chapitre 2 : Les intoxications médicamenteuses au paracétamol par Voie Orale.....53

I. Généralités de l'intoxication	53
I-1. Qu'est-ce qu'une intoxication grave ?	53
I-2. Les différents types d'intoxications rencontrés	53
I-2.1. Intoxications aiguës.....	54
I-2.1.1. Les intoxications volontaires	54
I-2.1.2. Les intoxications accidentelles, involontaires.....	54
I-2.2. Les intoxications chroniques	55
II. Mécanisme d'action du paracétamol : sa pharmacocinétique et sa toxicocinétique	56
II-1. Pharmacocinétique	56
II-1.1. Absorption.....	56
II-1.2. Distribution.....	56
II-1.3. Métabolisation [55].....	57
II-1.4. Elimination	57
II-1.5. Variation du métabolisme [57]	58
II-2. Toxicocinétique	59
II-2.1. Hépatotoxicité	59
II-2.2. Néphrotoxicité.....	61
III. Toxidrome de l'intoxication et signes biologiques associés	61
III-1. Toxidrome et signes cliniques	61
III-2. Facteurs pronostiques généraux.....	65
III-2.1. La dose toxique	65
III-2.2. La paracétamolémie	65
III-3. Les facteurs influençant le seuil de toxicité	67

III-3.1. Ethylisme chronique et excessif	68
III-3.2. Anorexie, dénutrition, malnutrition	68
III-3.3. Inducteurs enzymatiques	68
III-3.4. Triméthoprim, sulfaméthoxazole et zidovudine	69
III-3.5. Prise chronique de paracétamol	69
III-3.6. Substances modifiant les mesures de la paracétamolémie	70
III-4. Facteurs pronostiques de l'hépatite sévère	70
IV. Prise en charge des intoxications au service des urgences	71
IV-1. Régulation par le SAMU [71]	71
IV-2. Prise en charge au service d'accueil des urgences	72
IV-3. Cas particulier de la femme enceinte intoxiquée au paracétamol	75
V. Traitement de l'intoxication au paracétamol	77
V-1. Traitement immédiat par décontamination digestive	77
V-1.1. Lavage gastrique	77
V-1.2. Charbon actif	77
V-1.3. Autres méthodes	78
V-2. Traitement symptomatique	79
V-3. L'antidote : La N-acétylcystéine	79
V-3.1. Mécanisme d'action	79
V-3.2. Protocole d'administration et posologies	80
V-3.3. Contre-indications, Précautions d'emploi et Effets indésirables	85
V-4. Traitement de l'hépatite fulminante	86
V-5. Transplantation hépatique	86

Chapitre 3 : Etude rétrospective multicentrique au cours de l'année 2012 sur les intoxications médicamenteuses volontaires non grave admises au service d'accueil des urgences.....89

I. Déroulement de l'étude et ses objectifs.....	90
II. Matériels et méthodes.....	91
II-1. Matériel.....	91
II-2. Méthode.....	92
III. Résultats.....	93
III-1. Résultats généraux de l'intégralité de l'étude	93

III-1.1. Répartition des différentes intoxications	93
III-1.2. Répartition selon le sexe	94
III-1.3. Répartition selon l'âge.....	94
III-2. Résultats des intoxications au paracétamol.....	95
III-2.1. Identité du patient	95
III-2.1.1. Répartition selon le sexe	95
III-2.1.2. Répartition selon l'âge	96
III-2.2. Toxiques ingérés.....	97
III-2.2.1. Association de molécules.....	97
III-2.2.2. Médicaments associés au paracétamol.....	97
III-2.2.3. Association de la prise de paracétamol à la prise d'alcool.....	98
III-2.3. Traitement et examens	98
III-2.3.1. Thérapeutiques utilisées	98
III-2.3.2. Examen clinique	99
III-2.3.3. Bilans biologiques	99
III-2.3.4. Paracétamolémie.....	100
III-2.4. Hospitalisation et devenir du patient.....	101
IV. Discussion	101
IV-1. Nombres d'intoxications	102
IV-2. Identité des patients	103
IV-3. Toxiques ingérés	104
IV-4. Traitements et examens	105
IV-4.1. Thérapeutiques utilisées	105
IV-4.2. Examen clinique	106
IV-4.3. Bilans biologiques	106
IV-4.4. Paracétamolémie	106
IV-5. Hospitalisations.....	108
V. Conclusion de l'étude	108
Chapitre 4 : Les risques de la libéralisation du paracétamol, conséquence de l'automédication ?.....	109
I. Qu'est-ce que l'automédication ?.....	109
II. Les enjeux de la libéralisation du paracétamol.....	110
III. Les risques encourus par la libéralisation	111

IV. Le rôle du pharmacien	116
Conclusion	121
Bibliographie	122
Annexes.....	133
ANNEXE 1 Outils d'aide à la délivrance du paracétamol pour les enfants	133
ANNEXE 2 récapitulatif des noms de spécialités commercialisés en France contenant du paracétamol	136
ANNEXE 3 Circuit du médicament	137
ANNEXE 4 Feuilles de recueil d'Excotox.....	138
.....	138
ANNEXE 5 Modalités de remplissage du recueil.....	140
ANNEXE 6 Fiche d'aide à la délivrance du paracétamol	140

Lexique

Acide : « Un **acide** est une molécule ou un ion qui en solution donne des ions H^+ (H_3O^+) » définition selon Brönsted.

Carbone asymétrique : C'est un carbone substitué par quatre groupements différents

Coagulation intravasculaire disséminée : Il s'agit d'une pathologie de la coagulation avec une formation anormale de caillots dans la circulation

Eclampsie : Survient au cours de la grossesse, elle est une complication grave de la pré éclampsie, caractérisée par une crise convulsive généralisée.

Electrophile : Une substance qui est déficiente en électrons (charges négatives)

Idiosyncrasique : provient d'une faculté particulière de l'organisme à réagir de manière inhabituelle à une substance ou un médicament.

Noyaux du raphé : Il désigne l'ensemble des structures sous corticales du cerveau

Pré éclampsie : Elle désigne une hypertension artérielle gravidique se manifestant généralement après la vingtième semaine d'aménorrhée au cours de la grossesse.

Stéréoisomère : On qualifie des composés de stéréoisomères lorsque ces derniers possèdent une même formule semi-développée mais une configuration spatiale différente.

Toxidrome : Autrement dit syndrome d'origine toxique, il regroupe un ensemble de symptômes cliniques, biologiques qui décrit une pathologie toxique.

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALAT : Alanine aminotransférase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APAP : N-acétyl-para-aminophénol

ARN m : Acide Ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

CA : Chiffre d’Affaire

CHM : Centre Hospitalier du Mans

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CID : Contrôles Inhibiteurs Descendants

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

Cmax : Concentration Maximale

COX : CycloOXygenases

CSIT : Centre Suisse d’Information Toxicologique

DL50 : Dose Létale 50%

DP : Dossier Pharmaceutique

DSI : Dose Supposée Ingérée

ECG : Electrocardiogramme

FAAH : Fatty Amino Acid Hydrolase

FDA : *Food and Drug Administration*

FQ : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

GCS : Score de glasgow

GDS : Gaz du sang artériel

GMS : Grande et moyenne surface

HCG : Hormone Gonadotrophine Chorionique Humaine

IHA : Insuffisance Hépatique Aiguë

IL-1 : Interleukine 1

IMV : Intoxications Médicamenteuses Volontaires

INR : *International Normalized Ratio*

IV : Voie intraveineuse

NAC : N-acétylcystéine

NAPQI : N-acétyl-p-benzo-quinone imine

NFS : Numération formule sanguine

NPDS : National Poison Data System

NPIS : National Poisons Information Service

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC : *Over The Counter*

PA : Pression artérielle

PMF : Prescription Médicale Facultative

PMO : Prescription Médicale Obligatoire

SAMU : Service d'Aide Médicalisé d'Urgence

SAU : Service d'accueil des Urgences

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de réanimation

SNC : Système Nerveux Central

SpO₂ : la saturation en oxygène

TNFα : Facteur de Nécrose Tumorale

TP : Temps de Prothrombine

UHCD : Unité d'hospitalisation de courte durée

USIC : Unité de soins intensifs en cardiologie

Table des figures

Figure 1 : Proportion des cas d'hépatite aiguë attribués au paracétamol des 6 premières années du groupe d'étude : Janvier 1998 à Décembre 2003 [3].	26
Figure 2 Etiologie des 279 patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë sur une période de 10 ans de 1994 à 2003 [13].	31
Figure 3 Tynelol Elixir Mc Neil avec emballage publicitaire pour les enfants [17]	35
Figure 4 Le paracétamol sous forme semi-développée	36
Figure 5 Schéma de l'aniline, phénacétine, paracétamol et acétanilide [19].....	37
Figure 6 Représentation schématique de la séquence d'évènements proposées suite à la prise orale de paracétamol à son effet anti nociceptif [23].	43
Figure 7 Schéma de métabolisation et d'élimination du paracétamol [58]	57
Figure 8 Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol [61]	60
Figure 9 Schéma du processus d'hépatotoxicité due au paracétamol [62]	60
Figure 10 Schéma récapitulatif du toxidrome [64].....	64
Figure 11 Nomogramme de Prescott [67]	66
Figure 12 Nomogramme de Prescott [81]	82
Figure 13 Répartition des différentes intoxications, place du paracétamol. (n=1053)	93
Figure 14 Répartition des patients selon le sexe (n=1053)	94
Figure 15 Répartition des patients intoxiqués par tranche d'âge (n=1053)	94
Figure 16 Répartition des intoxications au paracétamol en fonction du sexe (n=140)	95

Figure 17 Répartition des intoxications au paracétamol par tranche d'âge (n=140)	96
.....	
Figure 18 Association avec le paracétamol (n=140)	97
Figure 19 Présence d'alcool ou non chez les patients (n=140).....	98
Figure 20 Score de Glasgow (n=140)	99
Figure 21 Répartition de la paracétamolémie (n=140)	100
Figure 22 Schéma récapitulant les modalités de prises du Doliprane®	133
Figure 23 Circuit du médicament [110]	137
Figure 24 Feuilles de recueils de données	139
Figure 25 Feuilles des modalités du recueil.....	140
Figure 26 Fiche Paracétamol en Bref [46]	141

Table des tableaux

Tableau 1 : Agents pharmaceutiques: top 10 des enquêtes téléphoniques et des accès « TOXBASE » référencés en 2010/2011 [11].....	28
Tableau 2 : Agents pharmaceutiques : Top 10 des enregistrements sur TOXBASE par la Grande Bretagne, l'Irlande du Nord et les états d'Outre-mer [11].....	29
Tableau 3 : Agents couramment impliqués dans les consultations du NPIS en 2010/2011[11].....	30
Tableau 4 Rapport sélectionné des causes de l'insuffisance hépatique aiguë [2]	32
Tableau 5 Extrait du tableau des trente substances les plus actives vendues en ville (en quantité) [48].	48
Tableau 6 Extrait du tableau des 30 substances actives les plus vendues en ville en part de marché (valeur) [48]	49
Tableau 7 Les spécialités de PMF les plus vendues en France (en valeur) [48]	50
Tableau 8 Demi-vie d'élimination du paracétamol en fonction de l'âge du patient	58
Tableau 9 Dose toxique [55].	65
Tableau 10 Résultats de paracétamolémie. [79].....	81
Tableau 11 Tableau récapitulatif de l'administration du NAC	83
Tableau 12 Tableau Prise concomitante de médicaments associés au paracétamol chez les patients.	97
Tableau 13 Thérapeutiques utilisées	98
Tableau 14 Bilans complémentaires réalisés chez les patients	99

Tableau 15 Répartition des patients après le SAU	101
Tableau 16 Noms des spécialités commercialisés en France contenant du paracétamol [109].....	136

Introduction

Le paracétamol, autrement appelé « acetaminophen », est un antalgique, antipyrétique de choix, largement utilisé, en France, prescrit et utilisé en première intention. Il s'agit, depuis quelques années, d'un traitement disponible en libre-service dans les pharmacies d'officine mais aussi en ligne sur Internet. Mais qu'en est-il de la possibilité d'acheter le paracétamol en grande surface ? Peut-on considérer le paracétamol comme un produit de consommation courante ? Voici des questions auxquelles les professionnels de santé sont actuellement confrontés.

Analgésique non morphinique administré depuis les années 1950, le paracétamol a largement démontré son efficacité et son innocuité. En effet, à dose thérapeutique il est responsable d'effets secondaires moindres comparés à l'acide acétylsalicylique et représente le traitement de choix sécurisant et rassurant.

En revanche, à fortes doses et/ou de façon chronique, le paracétamol peut causer une hépatite cytolytique potentiellement grave et, plus rarement, une insuffisance rénale organique. Les intoxications médicamenteuses sont un des motifs principaux de consultation aux urgences et d'admission en réanimation, faisant de cette molécule, l'une des molécules potentiellement la plus à craindre.

Aux Etats-Unis, pays où le paracétamol est disponible aisément dans les grandes surfaces et les drogueries, la toxicité du paracétamol a supplanté l'hépatite virale comme la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë [1] et est de ce fait la deuxième cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique nécessitant une greffe [2] [3] [4]; il en est de même en Europe [5] et en Australie.

Nous ferons, dans un premier temps, le point sur un constat édifiant d'une montée des intoxications au paracétamol dans le monde. Nous rappellerons les connaissances que nous avons sur le paracétamol : son utilisation, ses caractéristiques, son mécanisme d'action, son statut législatif et ce qu'il représente en terme de marché.

Dans un deuxième temps, nous verrons les limites à son utilisation, qui plus est sa toxicité et la prise en charge de celle-ci par les services de soins.

Dans un troisième temps, pour définir la place que représentent les intoxications au paracétamol, nous analyserons une étude multicentrique française faisant l'état des lieux des différentes intoxications admises aux services des urgences. Un des centres participant le Centre Hôpital du Mans (CHM) fut mon lieu de stage au cours de ma 5^{ème} année universitaire de la filière pharmaceutique.

Enfin, de part tous ces éléments, nous tenterons de répondre à l'ambiguïté du statut du paracétamol en tant que médicament/produit de grande consommation. Nous ferons le point sur la prise en charge de l'intoxication au paracétamol par les professionnels de santé, l'enjeu en terme de santé publique que représente le paracétamol face à de nouveaux type de marché. (Produit vendu en ligne, en grande surface...) Enfin nous nous attacherons à confirmer le rôle du pharmacien dans la délivrance du paracétamol.

Chapitre I : Faut-il se méfier du paracétamol ?

Le paracétamol est très efficace pour traiter la douleur lorsqu'il est utilisé selon les recommandations. Malheureusement, les cas de surdosage avec cet analgésique commun, soit délibérément soit par inadvertance, sont un motif de recours aux urgences très fréquents. Quelle que soit la raison sous-jacente, l'ingestion de quantités excessives de paracétamol est médicalement dangereuse et peut entraîner une insuffisance hépatique aiguë. Cette dernière peut causer la mort du sujet si elle n'est pas traitée à temps, et le recours à une greffe hépatique peut être nécessaire pour sauver un patient.

Peut-être parce qu'il est vendu en libre-service, ou comme dans certains pays en grande surface, une notion erronée subsiste sur la sécurité du paracétamol, même à fortes doses. Ainsi, le fait que le surdosage en paracétamol puisse entraîner une insuffisance hépatique aiguë et la mort reste méconnu des consommateurs.

De nombreuses études soulèvent un problème de santé publique concernant l'émergence, dans certains pays, des intoxications au paracétamol qui se veulent plutôt inquiétantes. Que connaît-on réellement de ce produit communément retrouvé dans nos placards ? Pourquoi l'associe-t-on à un produit de consommation courante et qu'est-ce qui l'en éloigne ?

I. Les intoxications au paracétamol montrées du doigt !

I-1. Etats des lieux par pays

I-1.1. En France

En France, à défaut d'avoir un registre national des intoxications volontaires comme aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, les causes d'intoxications médicamenteuses sont extrapolées à des études françaises généralement monocentriques, et plus majoritairement à des études étrangères [6].

Selon le rapport « Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France » rédigé en 2005, le paracétamol serait incriminé à une fréquence stable depuis une vingtaine d'années. Les intoxications au paracétamol représentaient en 1992-1993, 5,4% des intoxications et 7,3% en 2001-2002 [6].

Cependant, le constat en est tout autre aujourd'hui !

Une étude rétrospective plus récente effectuée au Service d'accueil des Urgences (SAU) de Grenoble de 01/01/2008 au 31/12/2010, place le paracétamol en 3^e position à hauteur de 11,7% des médicaments retrouvés dans les Intoxications Médicamenteuses Volontaires (IMV) admises au SAU [7]. Le paracétamol se place derrière les benzodiazépines pour 76,9% des intoxications et les neuroleptiques pour 18,4%. Néanmoins, il faut tenir compte du fait que le paracétamol est disponible en libre-service et sur Internet en France quand les benzodiazépines et neuroleptiques sont délivrés uniquement sur ordonnance.

I-1.2. Aux Etats Unis

Dans le rapport de la *Food and Drug Administration* (FDA) de 2011, un résumé des données de quatre systèmes de surveillance différents indiquent qu'il y avait environ 56 000 visites aux salles d'urgence, 26 000 hospitalisations et 458 décès par année liés au surdosage en paracétamol dans les années 1990. Dans ces estimations, le surdosage involontaire représentait près de 25% des visites aux services d'urgence, 10% des hospitalisations, et 25% des décès [8].

Les résultats d'une étude prospective de l'insuffisance hépatique aiguë menée dans 17 centres de soins aux Etats-Unis, ont montré que parmi 308 patients admis entre 1998 et 2001, la proportion due à un surdosage de paracétamol (39%) et les réactions idiosyncrasiques médicamenteuses (13%) étaient les causes les plus courantes de la maladie [9].

Un rapport paru en 2005 dans la rubrique « *Hepatology* » pointe les résultats d'une étude multicentrique effectuée dans 22 centres de soins aux Etats-Unis [3], et

traitant de l'incidence, des facteurs de risques et des résultats de l'insuffisance hépatique aiguë induite par le paracétamol.

Elle a permis de recueillir des données prospectives détaillées sur 662 patients sur une période consécutive de 6 ans (1998 à 2003), dans le respect des critères standard de l'Insuffisance Hépatique Aiguë¹ (IHA).

Parmi les patients qui ont développé une insuffisance hépatique, 275 soit 42 % ont été induites par un surdosage en paracétamol. Le pourcentage annuel d'insuffisances hépatiques aiguës lié au paracétamol a pratiquement doublé au cours de l'étude, de 28% en 1998 à 51% en 2003 (Figure 1).

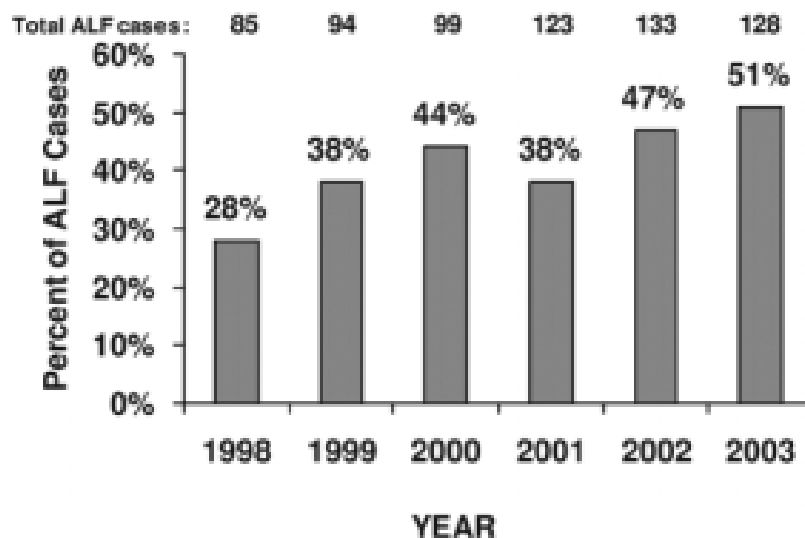


Figure 1 : Proportion des cas d'hépatite aiguë attribués au paracétamol des 6 premières années du groupe d'étude : Janvier 1998 à Décembre 2003 [3].

Dans l'ensemble, 178 sujets soit 65% ont survécu, 74 patients (27 %) sont décédés sans transplantation, et 23 sujets (8 %) ont subi une transplantation hépatique dont 71% de ces derniers étaient en vie à 3 semaines.

Ainsi, on estime qu'au moins 250 cas d'IHA liés au paracétamol sont vus chaque année dans les centres de transplantation aux États-Unis, avec pour résultante environ

¹ Nb : les critères retenus dans cette étude pour l'IHA sont un INR $\geq 1,5$ et une encéphalopathie et ne présentant pas de signes d'hépatite chronique au cours des 26 derniers mois.

73 décès [3]. C'est beaucoup moins que les 458 décès par an attribuables à l'empoisonnement au paracétamol prévu par la FDA, reflétant peut-être le manque de références pour la transplantation des patients suicidaires ou de toxicomanes. Il s'avère qu'une forte proportion des patients renvoyés à un centre de transplantation démontre des problèmes de toxicomanie et/ou de type psychiatrique. Néanmoins les données à partir d'une grande enquête nationale suggèrent que 36 % des américains ingèrent un composé contenant du paracétamol au moins une fois par mois [3] ; ce chiffre soulignerait pourtant la faible incidence due à un surdosage de paracétamol par rapport aux millions de comprimés consommés sur une base quotidienne. L'une des constatations les plus alarmantes dans cette étude est que le surdosage de paracétamol involontaire représentait 50 % des cas [3].

I-1.3. Au Royaume-Uni

En Europe, le Royaume-Uni a connu une « épidémie » d'auto-intoxication au cours des années 1980 et 1990 [6], avec près de 40 000 admissions hospitalières chaque année et 500 décès survenus en 1997. La législation visant à limiter les ventes a été instituée en 1998 avec l'intention de réduire les stocks nationaux de paracétamol et la dose délivrée au public pour diminuer la dose consommée lors de surdosage impulsif ; en conséquence, diminué le potentiel hépatotoxique [10].

Cependant, selon le rapport britannique du « *National Poisons Information Service* » [11] (NPIS) de 2010/2011, le paracétamol arrive en tête de liste comme étant la molécule pharmaceutique la plus impliquée dans les intoxications. Le NPIS est un centre anti poison national, il fournit des conseils d'experts sur tous les aspects de l'intoxication chronique ou aiguë. Que ce soit par appel téléphonique ou par enregistrements informatiques recueillis par « TOXBASE » le paracétamol supplante les autres molécules.

Tableau 1 : Agents pharmaceutiques: top 10 des enquêtes téléphoniques et des accès « TOXBASE » référencés en 2010/2011 [11].

Telephone enquiries		TOXBASE accesses	
Agent	Number of enquiries	Agent	Number of accesses
Paracetamol*	6,058	Paracetamol*	76,728
Ibuprofen	2,447	Ibuprofen	40,028
Co-codamol†	1,228	Salicylates‡	23,739
Citalopram	1,054	Citalopram	22,832
Diazepam	951	Diazepam	20,142
Zopiclone	924	Zopiclone	17,226
Salicylates‡	903	Compound analgesics†	15,795
Codeine	693	Fluoxetine	14,230
Fluoxetine	684	Tramadol	13,083
Tramadol	656	Amitriptyline	12,307

* Does not include compound analgesics

† Containing paracetamol and codeine

‡ Includes aspirin

Il faut également noter que le paracétamol en association avec la codéine est en troisième position des enregistrements des appels téléphoniques entérinant ainsi sa place de leader (Tableau 1).

De même, les résultats référencés par « TOXBASE » répartis selon les différentes nations du Royaume-Uni, ont montré une nette dominance des enregistrements des cas d'intoxications dues au paracétamol et le placent une fois de plus en tête du classement (Tableau 2).

Tableau 2 : Agents pharmaceutiques : Top 10 des enregistrements sur TOXBASE par la Grande Bretagne, l'Irlande du Nord et les états d'Outre-mer [11].

UK			Republic of Ireland		Overseas	
Rank	Agent	Count (% of total)	Agent	Count (% of total)	Agent	Count (% of total)
1	Paracetamol*	76,728 (6.8%)	Paracetamol*	1,431 (5.8%)	Paracetamol*	596 (3.0%)
2	Ibuprofen	40,028 (3.6%)	Diazepam	679 (2.7%)	Ibuprofen	267 (1.3%)
3	Salicylates†	23,739 (2.1%)	Zopiclone	592 (2.4%)	Amitriptyline	197 (1.0%)
4	Citalopram	22,832 (2.0%)	Ibuprofen	552 (2.2%)	Carbamazepine	186 (0.9%)
5	Diazepam	20,142 (1.8%)	Escitalopram (as oxalate)	436 (1.8%)	Piperonyl butoxide	185 (0.9%)
6	Zopiclone	17,226 (1.5%)	Compound analgesics†	393 (1.6%)	Clonazepam	184 (0.9%)
7	Compound analgesics†	15,795 (1.4%)	Salicylates‡	387 (1.6%)	Diazepam	168 (0.8%)
8	Fluoxetine	14,230 (1.3%)	Quetiapine	376 (1.5%)	Sertraline	159 (0.8%)
9	Tramadol	13,083 (1.2%)	Venlafaxine	369 (1.5%)	Salicylates‡	159 (0.8%)
10	Amitriptyline	12,307 (1.1%)	Alprazolam	359 (1.4%)	Fluoxetine	145 (0.7%)

* Does not include compound analgesics

† Containing paracetamol and codeine

‡ Includes aspirin

Les enregistrements des demandes de consultations faites au «NPIS» corroborent l'implication du paracétamol dans les cas d'intoxications les plus fréquentes. En effet, 302 Appels référencent le paracétamol contre 138 pour les substances illicites au cours de l'année 2010/2011 (Tableau 3).

Tableau 3 : Agents couramment impliqués dans les consultations du NPIS en 2010/2011[11]

Product	Number of referrals
Paracetamol*	302*
Substances of abuse	138
Antifreeze/ethylene glycol/methanol	87
Lithium	54
Citalopram	52
Digoxin	44
Diazepam	41
Iron	40
Ibuprofen	38
Lead	38
Amitriptyline	38
Amlodipine	34
Aspirin/salicylate	34
* Including 47 co-codamol	

Ces résultats seront dans une moindre mesure comparable aux résultats de l'étude multicentrique effectuée en France.

I-1.4. En Suisse

En Suisse, pays où le paracétamol est également disponible en vente libre, les conseils délivrés par le Centre Suisse d'Information Toxicologique (CSIT) [12] concernant les surdosages au paracétamol ont doublé entre 1995 et 2008 soit de 476 à 967 conseils/an.

I-1.5. En Suède

En Suède, une étude a recensé le paracétamol comme la première cause entraînant des IHA. En effet, de 1994 à 2003 ils ont identifié sur les 279 patients retenus, 42% soit 118 patients (Figure 2) provenant d'une intoxication au paracétamol et les autres médicaments quant à eux ne représentaient que 15% [13].

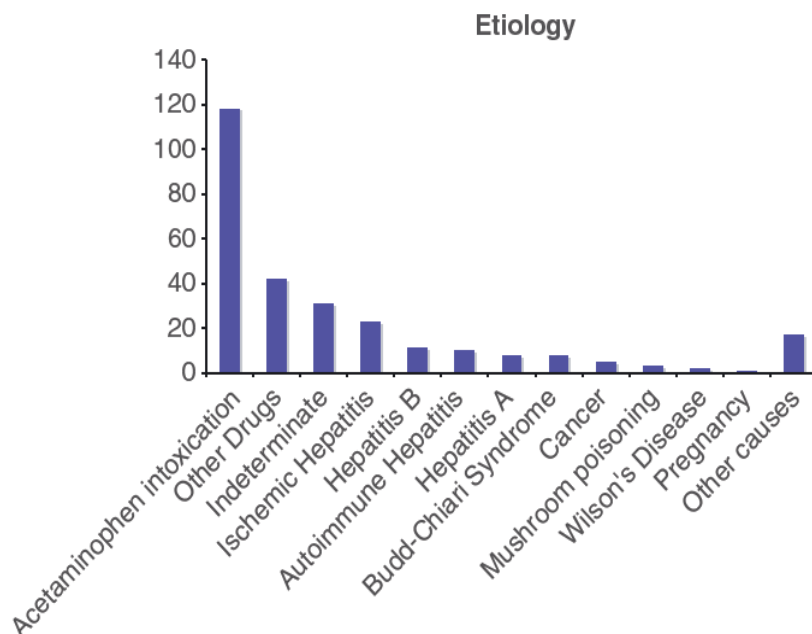


Figure 2 Etiologie des 279 patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë sur une période de 10 ans de 1994 à 2003 [13].

I-1.6. En Espagne

En Espagne, l'hépatite virale est la cause la plus fréquente d'IHA et représente plus de 30% des IHA. En revanche, les données montrent extraordinairement une faible incidence de 2% des cas d'IHA dus au paracétamol [10] [14].

I-2. Discussion sur la situation mondiale

Contrairement aux pays développés, dans l'Est et les pays en développement, l'IHA est principalement due à des infections virales, notamment l'hépatite B, mais aussi A et E ainsi que d'autres virus. Peu de cas d'hépatite sont induits par des traitements médicamenteux. Les traitements antituberculeux représentent en majeure partie les traitements mis en cause lors de toxicité [2]. Selon un rapport sélectionnant les différentes causes d'IHA, la deuxième cause principale mise en jeu est médicamenteuse et prédomine dans la plupart des pays occidentaux.

Les raisons probables de ces différences d'étiologies comparées à l'Ouest du globe comprennent la prévalence plus élevée de l'hépatite B et E ainsi qu'une exposition moins fréquente aux médicaments. En revanche, aux Etats-Unis et en Europe du Nord, l'intoxication au paracétamol est la cause la plus fréquente des IHA [10] (Tableau 4).

Plus de 65% des insuffisances hépatiques aiguës dans l'Ouest sont considérées comme dues à des médicaments et des toxines, avec le paracétamol comme grand favori aux Etats-Unis et au Royaume-Uni [2]. Selon le rapport (Tableau 4), les IHA sont dues au paracétamol à 42% en Suède, 57% au Royaume-Uni et 39% aux Etats-Unis. De même, ces résultats sont en adéquation avec la prévalence des transplantations hépatiques dues au paracétamol qui sont plus fréquentes au Royaume Uni et dans le Nord de l'Europe.

Dans un autre rapport de *Journal of Hepatology* [2], d'autres pays européens comme le Danemark signalent également des chiffres similaires. De même, en Australie où il a été signalé que plus de 30 % des cas vus dans les centres de transplantation sont dus à ce produit.

Tableau 4 Rapport sélectionné des causes de l'insuffisance hépatique aiguë [2]

	Drug		Viral			Unknown	Other
	Paracetamol	Non-paracetamol	HAV	HBV	HEV		
Spain 1992-2000 ¹⁸	2%	17%	2%	32%	--	35%	12%
Sweden 1994-2003 ¹⁹	42%	15%	3%	4%	--	11%	25%
UK 1999-2008 ²⁰	57%	11%	2%	5%	1%	17%	7%
Germany 1996-2005 ²¹	15%	14%	4%	18%	--	21%	28%
USA 1998-2001 ²²	39%	13%	4%	7%	--	18%	19%
Australia 1988-2001 ²³	36%	6%	4%	10%	--	34%	10%
Pakistan 2003-05 ²⁴	0%	2%	7%	20%	60%	7%	4%
India 1989-96 ²⁵	0%	1%	2%	15%	44%	31%	7%
Sudan 2003-04 ²⁶	0%	8%	0%	22%	5%	38%	27%

--not reported. HAV=hepatitis A virus. HBV=hepatitis B virus. HEV=hepatitis E virus.

Ces différences d'étiologies de l'IHA sont édifiantes, le paracétamol ressort comme le grand responsable des IHA dans les pays développés. En revanche, dans ces derniers des disparités subsistent. Comment expliquer qu'au Royaume-Uni le paracétamol est impliqué dans plus de 50% des cas d'IHA lorsqu'en Espagne celui-ci ne représente que 2% ? Nous tenterons d'expliquer ces divergences observées entre ces

différents pays, dans le chapitre 4. Nous avons vu que le paracétamol était à l'origine de nombreuses IHA mais que connaît-on aujourd'hui du paracétamol ?

II. Que connaît-on du paracétamol ?

II-1. Son Historique

Le paracétamol est aujourd'hui une molécule plus que centenaire. Son utilisation a connu un succès croissant au fil des années. La découverte de cette molécule populaire est pourtant née d'un heureux hasard.

Harmon Northrop Morse, synthétise en 1878, une molécule qu'il nommait l'acétylaminophénol, plus connu aujourd'hui sous le nom de paracétamol. Cependant, il ne testera pas cette molécule avant 1887 sur des patients et ne verra jamais sa commercialisation [15].

Huit ans plus tard, un professeur de l'université de Strasbourg, Adolf Kussmarl et ses deux étudiants, Arnold Cahn et Paul Hepp, décident d'analyser les effets du naphtalène sur les parasitoses intestinales. Leur réserve épuisée en naphtalène, ils décident de se réapprovisionner auprès d'une pharmacie de ville. A leur grande surprise le produit étudié ne révèle aucun effet antiparasitaire, en revanche la courbe de température de leur patient diminue de façon inhabituelle démontrant un effet antipyrétique très efficace. Une investigation fut alors menée, et ils découvrirent que le pharmacien avait délivré par erreur de l'acétanilide au lieu du naphtalène demandé [16]. Ils seront les premiers à commercialiser le premier antipyrétique non salicylique sous le nom d'antifébrine®.

L'acétanilide est un dérivé de l'aniline, une molécule clé à l'époque que l'on retrouvait dans l'industrie des colorants dont une grande partie des laboratoires pharmaceutiques actuels sont issus.

Cette découverte va faire sensation et susciter l'étude de nouveaux dérivés déjà synthétisés de l'aniline. De plus, l'acétanilide ne tardera pas à manifester ses effets

toxiques comme des méthémoglobinémies, encourageant d'autant plus de nouvelles recherches afin de produire des dérivés moins nocifs [15].

En 1887, la compagnie Bayer (Friedrich Bayer & Co) introduit la phénacétine dans la pharmacopée. Les tests démontreront que la phénacétine provoque moins d'effets indésirables et semble être plus puissant que l'antifébrine. Cependant, elle sera interdite en raison des effets néphrotoxiques observés lors de son utilisation chronique [16].

Un autre dérivé, le N-acétyl-para-aminophénol (APAP) est synthétisé par Morse en 1878 : c'est le paracétamol. En 1889, Karl Morner découvre que ce dérivé possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires. En 1893, un médecin allemand Joseph Von Mering publie une étude clinique dans la revue « *Therapeutische Monatsschrift* » dans laquelle il conclut de façon erronée que l'APAP est aussi voire même plus néphrotoxique que la phénacétine et n'encourage pas son utilisation malgré ses effets thérapeutiques [16] [17]. L'acétanilide continuera à être utilisé comme antalgique, on le retrouvera commercialisé associé à de l'alcool et également avec de la caféine sous le nom de Saridon®.

En 1898, un pharmacien de Francfort, E. Ritsert intervient dans cette découverte en éliminant de nombreuses impuretés générées par le processus de fabrication de l'acétanilide, le rendant ainsi moins toxique [17].

Ce n'est qu'à la toute fin des années 40, grâce au progrès de la pharmacocinétique et des études métaboliques menées par des chercheurs américains Brodie et Axelrod que l'innocuité du paracétamol sera démontrée. Dès 1947, des études métaboliques réalisées par Lester et Greenberg de l'université de Yale et en 1948 par Flinn et Brodie de l'université de New York, montreront que l'APAP est un dérivé déséthylié de la phénacétine et obtiendront ainsi une forme pure que l'on connaît aujourd'hui [17].

Les chercheurs américains Bernard Brodie et Julius Axelrod établissent que le paracétamol est un produit de dégradation de la phénacétine et que lui seul représente

la molécule active contre la fièvre et la douleur, contrairement aux autres produits de dégradation qui induisent des effets toxiques [17].

C'est ainsi qu'en 1955, après un regain d'intérêt pour le paracétamol, la FDA autorise la vente de ce médicament aux Etats-Unis. La compagnie Mc Neil Consumer Healthcare commercialisera le paracétamol sous forme de comprimés de 500mg, il en fera un blockbuster sur le marché des analgésiques, le Tynelol®².

En 1956, les comprimés de 500mg de paracétamol seront commercialisés par la compagnie GlaxoSmithKline sous la marque Panadol® [15]. Deux années plus tard (1958), des formes pédiatriques du paracétamol seront commercialisées : Tynelol Elixir® et Panadol Elixir® qui renforcera son image de « *safety drug* » et le placera comme l'antalgique le plus sûr du marché. De plus, les emballages ont été étudiés de façon à véhiculer une image rassurante du produit et promouvoir son utilisation (Figure 3) en représentant des bus scolaires pour les formes pédiatriques.



Figure 3 Tynelol Elixir Mc Neil avec emballage publicitaire pour les enfants [17]

En France, les laboratoires Bottu introduisent le paracétamol en 1957. Ensuite, le laboratoire Teraplix après accord, reprend la gamme thérapeutique du laboratoire Bottu et place ainsi le paracétamol en tant que leader français sur le marché des antalgiques, essentiellement sous les noms commerciaux de Doliprane® et Codoliprane®. En 1960, le paracétamol obtient aux Etats-Unis le statut de médicament OTC signifiant qu'il est alors disponible sans ordonnance [1].

² Nb : Tynelol® provient du nom de la molécule N-acéTYL-p-aminophENOL.

Les premiers cas d'intoxication au paracétamol témoignant d'un risque d'hépatotoxique sont publiés en 1966. Cependant, le nombre de cas d'intoxication au niveau mondial, ne cesse de croître, devenant aujourd'hui un enjeu de santé publique.

Aujourd'hui, le paracétamol est le médicament le plus consommé au monde et dépasse l'aspirine. En effet, l'utilisation de l'aspirine a soulevé plusieurs inquiétudes en causant des ulcères gastro-intestinaux, des hémorragies et un risque de syndrome de Reye permettant de placer le paracétamol comme traitement de choix par les praticiens. En France, il est l'antalgique de référence tant chez les jeunes enfants que chez les adultes. Ceci s'explique par un bon rapport bénéfice/risque du paracétamol associé à de moindres effets secondaires.

II-2. Sa structure

La molécule N- acétyl-*p*-aminophénol a donné deux noms « le paracétamol » (**para-acéthyl-amino-phénol**) et « *Acetaminophen* » (**N-acetyl-para-aminophenol**).

La formule brute du paracétamol est $C_8H_9NO_2$, sa formule développée le *p*-acétylaminophénol, *p*-acétamidophénol est présentée ci-dessous (Figure 4). On utilise également sa prodrogue, le proparacétamol en perfusion.

Chimiquement, le paracétamol est désigné sous le terme de 1-hydroxy 4-acétamidobenzène. Il est également désigné par d'autres noms, tous désignant la même molécule : N-(4-hydroxyphényl)-acétamide, N-acétyl-para-aminophénol (en abrégé NAPAP ou APAP), acétaminophénol, phydroxyacétanilide, 4'-hydroxy-acétanilide, acétaminophène, N-paraacétyl-aminophénol.

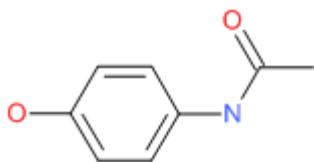


Figure 4 Le paracétamol sous forme semi-développée

Le paracétamol est un aminophénol. Sur le noyau benzénique de la molécule se substitue un groupement hydroxyle et un groupement amide en position *para*. La molécule de paracétamol ne contient pas de carbone asymétrique ni de stéréoisomère. On peut voir en revanche un système conjugué avec l'un des doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, les doublets du cycle benzénique, le doublet libre de l'atome de l'azote et la double liaison du carbonyle. Cette conjugaison va permettre de réduire la basicité des oxygènes et de l'azote et de ce fait rendre le groupement hydroxyle plus acide (comme les phénols) car la délocalisation des charges va s'effectuer sur un ion phénolate. Les deux groupes activants rendent le cycle hautement réactif et vont ainsi faciliter d'éventuelles substitutions électrophiles aromatiques en position *ortho* ou *para*. Cependant, dans le cycle toutes les positions (*ortho*, *méta*, *para*) sont activées de façon équivalente, en cas de substitution électrophile, il n'y aura pas de site privilégié [18].

L'histoire du paracétamol nous a démontré que le paracétamol était un dérivé actif de l'acétanilide et de la phénacétine. Il est en effet un produit de dégradation de ces deux derniers dans l'organisme. Ils ont donc une structure chimique très proche et appartiennent à la même famille. De ce fait, il a été mis en évidence que l'activité pharmacologique du paracétamol est liée à la portion aminobenzène, dérivé de l'aniline. (Figure5). L'introduction du groupement hydroxyle en *para* substitué d'un groupement alkyle ainsi que l'acétylation du groupement amine va diminuer les effets toxiques de l'acétanilide et de la phénacétine [18] (Figure 5).

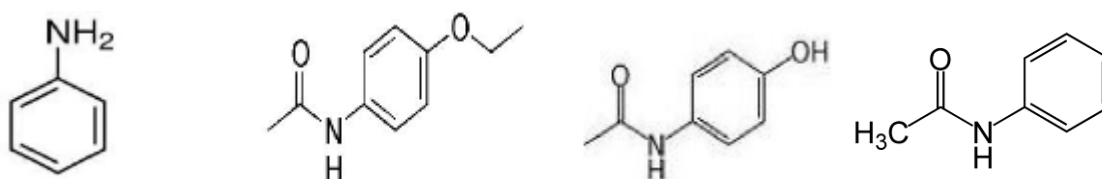


Figure 5 Schéma de l'aniline, phénacétine, paracétamol et acétanilide [19]

II-3. Sa pharmacologie

Le paracétamol agit comme un analgésique central et antipyrétique. Il est l'un des médicaments le plus utilisé dans le monde et pourtant son mécanisme d'action reste



encore incertain. Les scientifiques proposent régulièrement de nombreuses théories tentant d'élucider les causes et mécanismes d'action de ce vieux médicament.

II-3.1. Son action centrale

Depuis de nombreuses années, des études ont mis en évidence un effet analgésique central du paracétamol indépendant d'un développement opioïde endogène.

En effet, il semble que le paracétamol se distingue d'un agent analgésique à action centrale de référence, la morphine, dont la puissance est manifestement supérieure à celle du paracétamol, en ce qu'il n'est pas capable d'inhiber totalement mais partiellement l'activité nociceptive. Ceci pouvant être la raison, expliquant une meilleure efficacité de la morphine par rapport au paracétamol, pour réduire la sensation de douleur [20].

Selon un large consensus, l'action du paracétamol sur le Système Nerveux Central (SNC) renforce également les Contrôles Inhibiteurs Descendants (CID). Il s'agit de voies nerveuses provenant du tronc cérébral, plus précisément des noyaux du raphé sérotoninergiques, qui module la transmission du message de la douleur par l'intermédiaire d'un faisceau axonal descendant situé au niveau de la moelle épinière. En activant le CID, selon un mécanisme encore inconnu [21], le paracétamol diminue la transmission du message douloureux vers le SNC. Ces CID interviennent dans le contrôle de la douleur dans tous les segments spinaux : cervicaux, thoraciques, lombaires et sacrés. Néanmoins, l'activation du CID semble moins efficace chez des patients présentant une hypersensibilité à la douleur qui plus est dans certaines formes de neuropathies et de fibromyalgies. Cependant, le mécanisme d'action du paracétamol sur le CID reste inconnu à ce jour.

A ce stade, l'action analgésique du paracétamol comprend une composante d'activation des voies descendantes opioïdes et une synergie d'interaction au niveau de la moelle épinière, le CID [22].

II-3.2. L'implication des cyclooxygenases (COX)

Bien qu'il possède techniquement un mécanisme assimilé aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), le paracétamol contrairement aux AINS classiques (L'ibuprofène, le naproxène, l'indométacine) n'a que des effets mineurs sur l'activité cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) et n'est pas un AINS.

Dans un premier temps, le paracétamol est censé exercer ses effets par l'inhibition de la synthèse de prostaglandine dans certains tissus. Des études ont démontré que le paracétamol agit par l'intermédiaire de l'inhibition de la partie de la peroxydase de la cyclo-oxygénase (COX-2), en particulier la prostaglandine-H-synthétases 1 et 2 dans les cellules endothéliales et les neurones [12]. Qui plus est, le paracétamol est inactivé en présence de peroxydes, ce qui le distingue d'un AINS [15]. La formation de prostaglandines joue un rôle pronociceptif, ce qui explique que leur inhibition dans le SNC soit considérée comme responsable de la plupart des effets du paracétamol résultant en une élévation du seuil de la douleur, ainsi que l'action directe dans l'hypothalamus résultant dans ses effets antipyrétiques. Il produirait une analgésie en augmentant les seuils de douleur, peut-être par le biais de l'inhibition de la voie de l'oxyde nitrique qui est activé par de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs de la douleur [15].

Dans un second temps, l'efficacité du paracétamol est toutefois inférieure à celle des AINS classiques et de l'aspirine. En effet, selon des données cliniques, le paracétamol ne réduirait pas le mécanisme d'inflammation chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, mais diminuerait seulement la douleur. De plus, les concentrations de prostaglandines E2 dans le liquide synovial de ces patients ne seraient pas réduites lors d'un traitement par le paracétamol.

Des études réalisées *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* s'avèrent contradictoires, mais ont pu mettre en évidence que l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 par le paracétamol dépend du type cellulaire et/ou des conditions expérimentales [23]. Partant de l'hypothèse que le paracétamol agissait différemment en fonction du tissu étudié, l'existence d'une autre COX, la COX-3, pourrait expliquer l'affinité du paracétamol au

niveau du système nerveux central [24]. Cependant, l'existence de cette COX, nommée COX-3 fait débat. Selon les rapports de Davies (2004), il s'agirait « d'une théorie sans arguments expérimentaux ». De plus, depuis la publication émettant l'hypothèse de l'implication d'une COX-3 et de sa sensibilité au paracétamol, aucune étude n'est venue confirmer son activité. En 2008, l'hypothèse de cette possible interaction fut également écartée [25].

Les résultats d'une étude publiée en Mars 2013 [26] confirment que le paracétamol, lors d'une inflammation systémique, exerce son action antipyrétique en inhibant la COX-2. Les études *in vitro* ont démontré que le paracétamol n'agissait pas sur la transcription de la COX-2, à savoir l'expression de l'acide ribonucléique message (ARNm), mais que celui-ci exerce son effet en inhibant son activité enzymatique, ce qui à ce jour reste encore inexpliquée.

II-3.3. L'implication du système sérotoninergique

En 1991, une interaction entre les voies sérotoninergiques et l'effet analgésique du paracétamol est évoquée pour la première fois. En effet, après lésions des voies sérotoninergiques, une diminution de l'action antalgique du paracétamol a été mise en évidence [23] [27]. En 1997, une augmentation dose dépendante de la concentration tissulaire de sérotonine au niveau du cortex, de l'hypothalamus, du striatum, de l'hippocampe et du tronc cérébral est observé lors de l'administration de paracétamol par voie systémique. De plus, une libération de sérotonine a été mise en évidence sur des neurones dépolarisés issus de coupes de cortex postérieur d'hippocampe traité au préalable par du paracétamol. L'ensemble de ces observations appuie l'hypothèse de l'implication du système sérotoninergique dans le mécanisme antalgique du paracétamol, en considérant que le paracétamol agirait sur le système sérotoninergique central en libérant de la sérotonine au niveau médullaire et provoquerait ainsi son action antalgique. Ce mécanisme est d'autant plus compatible qu'une absence de fixation du paracétamol sur les récepteurs sérotoninergiques fut décrite en 1996 lors d'une étude [23].

En outre, des études ont démontré un antagonisme de l'effet analgésique du paracétamol lors de l'administration d'un antagoniste 5-HT₃ comme les sétrons, par exemple, soulevant l'hypothèse de l'intervention des récepteurs sérotoninergiques dans le mécanisme d'action du paracétamol [28] [29].

Cependant, ce mécanisme reste complexe. Le type du récepteur en cause s'avère varier en fonction de la nature du stimulus infligé. Ce qui n'est en somme peu surprenant dans la mesure où l'on admet que différentes voies neuronales pourraient être activées en fonction de la stimulation nociceptive exercée. La nature des récepteurs mis en jeu est la même que celle impliquée par la sérotonine elle-même, soutenant ainsi un argument supplémentaire dans le sens d'un renforcement de la voie sérotoninergique bulbo spinale par l'action du paracétamol et la mobilisation de sérotonine médullaire [23].

II-3.4. L'implication de la voie endocannabinoïde

Les résultats d'une étude menée en 2005 sur les rats, en utilisant le test de la plaque chaude, suggèrent que l'antinociception induit par le paracétamol implique le système cannabinoïde. En effet, l'action analgésique du paracétamol est empêchée par deux antagonistes des récepteurs cannabinoïdes CB₁ (AM281 et SR141716A) à des doses qui empêchent l'activité analgésique de l'agoniste cannabinoïde CB₁ HU210 [30]. Les données suggèrent un mécanisme jusqu'ici imprévu de l'effet analgésique du paracétamol qui pourrait expliquer les longues recherches sur le mécanisme d'action du paracétamol.

A été découvert récemment le para-aminophénol, produit issu du métabolisme du paracétamol dans l'organisme qui, par conjugaison, forme une molécule se rapprochant par sa structure des principes actifs du cannabis. Les études réalisées sur l'animal ont montré qu'en bloquant les récepteurs cannabinoïdes CB₁ cela supprimait l'action antalgique et antipyrétique du paracétamol. Cependant, ce type de substance ne pouvant être utilisé en recherche clinique sur l'homme son mécanisme d'action ne peut à ce jour être confirmé [21].

En 2005, un rapport scientifique paru dans *The Journal of biological chemistry* soulève l'hypothèse du paracétamol comme pro-drogue impliquant un métabolite actif le para-aminophénol [31]. En effet, le paracétamol serait soumis à une déacétylation formant ainsi le para-aminophénol lors d'une première biotransformation hépatique. Ce métabolite distribué dans le compartiment sanguin se conjuguerait spécifiquement au niveau cérébral à l'acide arachidonique par une hydrolase spécifique des acides gras à longue chaîne, la Fatty Amino Acid Hydrolase (FAAH), et formerait le conjugué AM404, le (5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(4-hydroxyphenyl)icosa-5,8,11,14-tetraenamide [32]. Ce dernier posséderait la capacité *in vitro* d'activer les récepteurs CB1 et les récepteurs sensibles aux endovallinoïdes, les TRPV1. Le conjugué AM404 a également fait l'objet de plusieurs tests où il représente un composé antalgique.

Grâce à ces éléments, l'hypothèse d'une implication des récepteurs CB1 et TRPV1 dans l'analgésie induite par le paracétamol est posée.

Cette hypothèse sera vérifiée en 2005 [33], puis en 2010 [31], confirmant ainsi l'action antalgique centrale du paracétamol par la formation d'AM404, et par l'activation du récepteur TRPV1 dans des zones cérébrales qui restent encore à localiser. Bien que le paracétamol lui-même n'ait pas d'effet sur les COX qui génèrent des prostaglandines inflammatoires, son produit l'AM404 inhibe ces enzymes [32].

Selon les conclusions d'une étude faite sur les canaux calciques Cav3.2 [34], ces derniers ont été identifiés comme une nouvelle cible pour l'analgésie induite par le paracétamol au niveau cérébral. Ces canaux possèderaient un lien avec deux facteurs déjà identifiés comme participant à l'action du paracétamol : l'AM404, son métabolite biologiquement actif, et les récepteurs TRPV1. L'étude a permis de compléter les résultats sur la séquence d'événements déjà proposés pour expliquer le mécanisme d'action du paracétamol. Ce dernier, par métabolisme hépatique forme du p-aminophénol qui est ensuite métabolisé en composé AM404 dans le cerveau, induisant l'activation des récepteurs TRPV1 cérébraux, qui à son tour induit l'inhibition des canaux Cav3.2, représenté comme participant à l'effet analgésique supra-spinal du paracétamol.

D'autres études sont nécessaires pour élucider le lien entre l'inhibition des canaux Cav3.2 de la région cérébrale et l'activation des voies inhibitrices bulbo-spinales impliquées dans l'effet analgésique du paracétamol. Cette étude a permis de souligner l'implication du canal Cav3.2 supra-spinal comme un facteur important dans la modulation de la douleur qui apparaît comme une cible prometteuse et intéressante pour le traitement de la douleur.

II-3.5. Résumé connu à ce jour du mécanisme d'action du paracétamol

Dans un premier temps, le paracétamol est déacétylé en p-aminophénol dans le foie qui est ensuite métabolisé dans le cerveau par les FAAH en AM404 [33].

Dans un second temps, l'AM404 renforce l'activité des récepteurs CB1 supra

spinaux qui à son tour vont augmenter l'activité des voies descendantes sérotoninergiques et provoquer la libération de sérotonine au niveau de la moelle épinière. L'AM404 inhiberait également l'activité enzymatique des COX-2 [32].

Dans un dernier temps, la sérotonine libérée va stimuler les récepteurs sérotoninergiques 5 HT₃ et 5 HT₄ et ainsi empêcher la transmission de stimuli douloureux vers des centres plus élevés et ainsi produire l'antinociception.

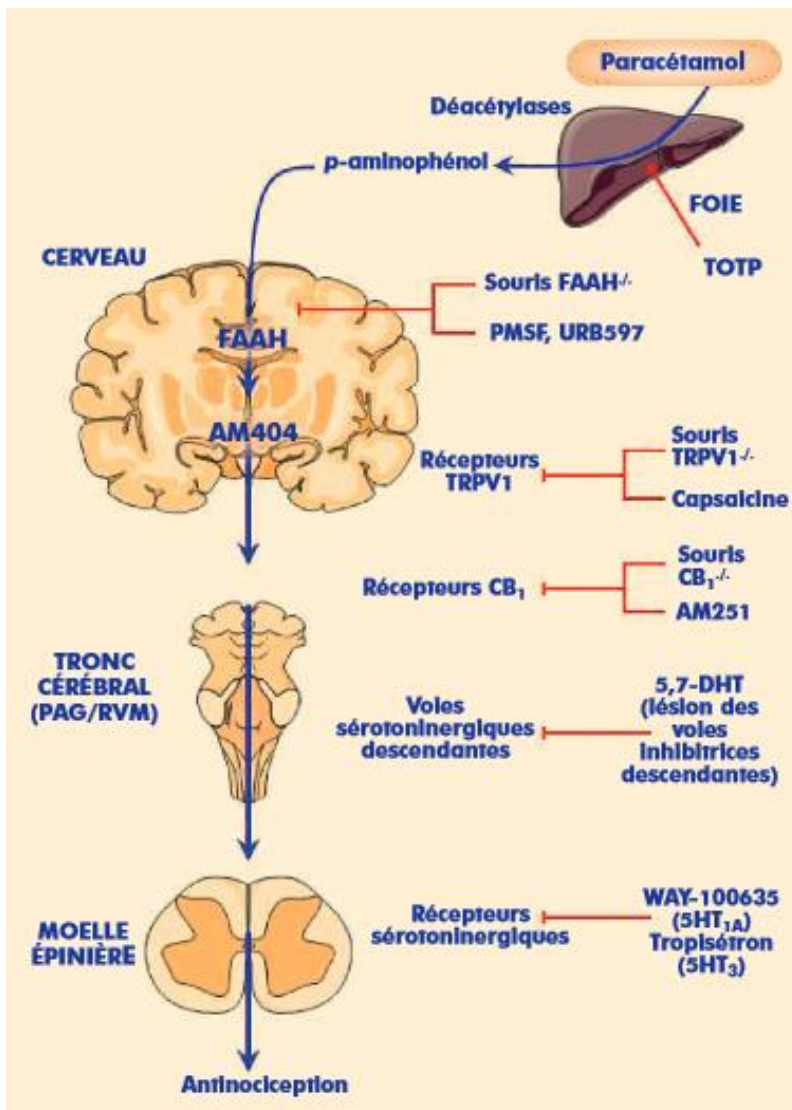


Figure 6 Représentation schématique de la séquence d'évènements proposées suite à la prise orale de paracétamol à son effet anti nociceptif [23].

Même si des recherches complémentaires sur le mécanisme d'action du paracétamol restent à approfondir, ces données récentes sont susceptibles d'amener à de nouveaux concepts antalgiques. Ces études ont confirmé son action antalgique centrale et ont également rendu obsolète la division habituelle « antalgiques centraux et antalgiques périphériques ». Cette vision de pro-médicament susceptible d'exercer un effet antalgique est également intéressante pour amener à des stratégies thérapeutiques ciblées et ainsi éviter les effets secondaires d'agonistes des récepteurs TRPV1 sur les organes périphériques.

Ces études démontrent également l'intérêt de ne pas dédaigner les recherches au niveau du mécanisme d'action des produits actifs, même s'il s'agit de molécules anciennes et largement utilisées. Des études s'intéressent également au fonctionnement du métabolite AM404 [35].

Malgré un regain d'intérêt pour la recherche sur le paracétamol, ce dernier n'a pas fini de dévoiler ses secrets à la science.

II-4. Ses indications

Son utilisation est multiple et en fait l'antalgique et l'antipyrétique de choix. Il est généralement recommandé pour soulager des maux et des douleurs mineures dues à un rhume, à des infections virales et bactériennes, à une sinusite ; des maux de tête, des douleurs dentaires, des douleurs lombaires et musculaires, des tendinites, des otalgies, des douleurs dues à l'arthrose, des traumatismes et également les douleurs des symptômes prémenstruels. Il est cependant moins efficace sur les douleurs viscérales et inflammatoires [36].

Selon les données cliniques, si le paracétamol est administré à heures régulières, cela permettrait d'éviter les oscillations de fièvre et de contrôler davantage la douleur en évitant sa réapparition [37].

De même, le paracétamol préconisé dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose, maladie chronique inflammatoire, permet de réduire les doses d'anti-inflammatoire et par conséquent leurs effets indésirables [38].

Dans le cas où la douleur persiste plus de 5 jours ou la fièvre plus de 3 jours, une consultation médicale est nécessaire.

II-5. Sa posologie

- Chez l'adulte et enfant de plus de 15 ans [39] :

Il faut adapter les doses en fonction de l'âge et du poids du patient.

Par voie orale, la dose recommandée par prise est de 500mg à 1g renouvelée à raison de 3 g par jour en respectant un intervalle minimum de 4 heures entre chaque prise. Toutefois, la dose maximale peut être de 4 g par jour sous réserve d'un avis médical.

Des études expérimentales ont montré que la relation « dose-effet » du paracétamol continuait au-delà de 1 g, faisant émerger ainsi l'idée d'administrer chez l'adulte des doses supérieures. Dans une première étude, une dose initiale de 2 g a été administrée chez 26 patients volontaires sains dans le cadre post-opératoire d'une extraction dentaire, suivie d'un renouvellement de 4 doses de 1g espacées toutes les 6 heures [29]. La concentration résiduelle plasmatique a été évaluée 4 heures après chaque administration. Celle-ci était inférieure au seuil de toxicité (150µg/ml) et n'aurait pas tendance à s'accumuler au fil des prises répétitives, montrant ainsi que le paracétamol pourrait être administré selon ce nouveau schéma thérapeutique. Une deuxième étude a été réalisée dans le même but, mais cette fois sur 297 patients en double aveugle, en dose unique contre placebo comprenant 3 groupes : le premier ayant pris 2g, le second 1g et le dernier le placebo. Aucune élévation des transaminases n'a été observée chez le groupe de 132 patients ayant reçu les 2g. Après extraction dentaire, ce schéma thérapeutique était d'une meilleure efficacité thérapeutique et ne révélait visiblement pas de risque de toxicité.

- Chez l'enfant :

Sa bonne tolérance fait du paracétamol, chez cette population, l'antalgique non opioïde le plus sûr. Par voie orale ou rectale, la dose recommandée est de 60mg/kg/jour

à répartir en 4 à 6 prises soit environ 15mg/kg toutes les 6 heures et 10 mg/kg toutes les 4 heures [39]. Selon les recommandations officielles, la dose maximale ne doit pas dépasser 80mg/kg/jour pour un enfant de moins de 37kg.

Afin d'améliorer la pratique officinale, le pharmacien dispose de différents outils d'aide à la délivrance afin d'éviter des erreurs de dosage lors de la délivrance du paracétamol pédiatriques. (Annexe 1) De même, le pharmacien devra adapter et vérifier les doses de paracétamol en fonction des différentes formes galéniques délivrées. En effet, qu'il s'agisse de forme sachets, suspension buvable avec système de pipette en dose poids (Doliprane®) ou pipette en ml (Dolstic®), les doses de paracétamol administrées seront différentes.

II-6. Ses effets indésirables

Le paracétamol est une molécule très ancienne, nous avons alors un bon recul sur ces effets indésirables et ils sont peu nombreux. Il a été observé quelques rares cas d'hypersensibilité de type choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire ainsi que des rashes cutanés [18]. Lors de l'apparition de ces effets, l'arrêt du traitement par le paracétamol s'impose.

Malgré l'existence d'anticorps IgE spécifiques au paracétamol, peu de réactions anaphylactoïdes sont rapportées dans le monde entier et elles ne peuvent être considérées comme significatives [40].

Des manifestations d'eczéma allergiques ont été rapportées chez le personnel soignant au cours de l'administration de proparacétamol sous forme injectable. La préparation des solutions injectables nécessite l'usage de gants et préconise l'utilisation d'un système de transfert afin d'éviter les projections [39].

Selon un cas de pharmacovigilance, le syndrome de Lyell au paracétamol a été observé chez une fillette de 5 ans. Ce cas est isolé et très rare, en effet peu de cas de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportée suite à la prise de paracétamol [41].

Des recherches ont été menées in vitro afin d'étudier d'éventuels effets secondaires antiagrégant plaquettaire, ces dernières ont conclu que le paracétamol et ses dérivés n'avaient aucune influence sur le temps d'agrégation des plaquettes [42].

Les récentes découvertes sur son mécanisme d'action mettant en jeu les récepteurs endocannabinoïdes soulèvent des interrogations sur le référencement d'éventuels effets périphériques similaires à ceux observés après la prise du cannabis. En effet, il semblerait que la prise de paracétamol à dose thérapeutique a été signalée, pour promouvoir un comportement social chez les souris [43], voir même impacter leurs concentration et mémorisation [44].

II-7. Ses contre-indications, interactions et précautions d'emploi

Les précautions d'emploi résident essentiellement dans les schémas posologiques. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie du paracétamol étant environ de 2h30, il faut espacer les prises de 6 heures et de 8 heures minimum en cas d'insuffisance rénale sévère, soit une clairance de la créatinine inférieure à 10mL/min [45].

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique ou de déshydratation ainsi que chez les patients de moins de 50kg, la dose à ne pas dépasser est de 3g/jour [46].

Au cours de la grossesse et de l'allaitement l'utilisation du paracétamol est possible et préconisée aux doses usuelles [45].

III. Le paracétamol : Médicament ou produit de grande consommation ?

III-1. Part de marché du paracétamol, quelques chiffres...

Sur le marché de l'automédication [47], on retrouve le paracétamol dans le top 10 des classes thérapeutiques des médicaments en libre-service les plus vendues en 2013 : les antalgiques sont en 2^{ème} position avec 455 millions d'euros de Chiffre d'Affaire (CA)

précédé de la classe thérapeutique « voies respiratoires » (538 M€ CA) vaste classe regroupant de nombreuses pathologies hivernales (rhume, toux, mal de gorge...)

En part de marché, en 2013, figurent deux spécialités à bases de paracétamol dans le top 10 des marques [47]. Doliprane® en 1^{ère} position à 4,6% et Efferalgan® à 1,8% représentant respectivement une augmentation de 17,5% et 2,3% par rapport à l'année 2012. On remarque également la présence de Fervex® une spécialité contenant du paracétamol et un antihistaminique qui représente 1,8% an part de marché et en hausse de 15,8%.

S'agissant de la vente en ligne [47] des spécialités à base de paracétamol au cours du mois d'avril 2013, Doliprane® a été de loin le médicament le plus demandé avec 90 500 requêtes et 19% des recherches, suivi d'Efferalgan vitamine C® à 5%.

Dans le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) relatif à l'analyse des ventes de médicaments en 2013 [48], diverses études faisant l'état des lieux des substances les plus vendues au cours de l'année 2013 sont référencées. Les résultats de ces études nous permettront par la suite d'analyser les conditions de vente du paracétamol.

Tableau 5 Extrait du tableau des trente substances les plus actives vendues en ville (en quantité) [48].

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 20,1%
2	Ibuprofène	Antalgique – Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
3	Codéine en association	Antalgique	PMO/PMF	
4	Tramadol en association	Antalgique	PMO	Les 6 premières: 24,1%
5	Amoxicilline	Antibiotique	PMO	
6	Colécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	PMO/PMF	
7	Acétylsalicylique acide	Antithrombotique	PMF	Les 9 premières: 27,5%
8	Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	PMO	
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	PMF	
10	Paracétamol en association	Antalgique	PMO/PMF	Les 12 premières: 30,0%
11	Metformine	Antidiabétique	PMO	
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
13	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	PMO	Les 15 premières: 32,2%
14	Zolpidem	Hypnotique	PMO	
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

Le paracétamol domine largement le classement et représente 500 millions de nombre de boîtes vendues en 2013. Le paracétamol apparaît clairement en 10^{ème} position où il est associé à d'autres molécules.

Maintenant si nous analysons les 30 substances actives les plus vendues en ville en part de marché, nous obtenons ces résultats :

Tableau 6 Extrait du tableau des 30 substances actives les plus vendues en ville en part de marché (valeur) [48]

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 5,9%
2	Ranibizumab	Médic. contre les troubles oculo-vasculaires	PMO	
3	Adalimumab	Immunosuppresseur	PMO	
4	Rosuvastatine	Hypolipémiant	PMO	Les 6 premières: 10,0%
5	Salmétérol et autres médicaments	Médic. pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	PMO	
6	Etanercept	Immunosuppresseur	PMO	
7	Formotérol et autres médicaments	Médic. pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	PMO	Les 9 premières: 12,7%
8	Insuline glargine	Antidiabétique	PMO	
9	Imatinib	Antinéoplasique	PMO	
10	Simvastatine et ézétimibe	Hypolipémiant	PMO	Les 12 premières: 15,1%
11	Clopidogrel	Antithrombotique	PMO	
12	Interféron beta-la	Immunostimulant	PMO	
13	Atorvastatine	Hypolipémiant	PMO	Les 15 premières: 17,4%
14	Ténofovir disoproxil et emtricitabine	Antiviral	PMO	
15	Escitalopram	Psychoanaleptique	PMO	
16	Prégabaline	Antiépileptique	PMO	Les 18 premières: 19,7%
17	Abiratérone	Thérapeutique endocrine	PMO	
18	Darbépoétine alfa	Préparation antianémique	PMO	
19	Pegfilgastrim	Autres immunostimulants	PMO	Les 21 premières: 21,8%
20	Enoxaparine	Héparine	PMO	

Il faut noter que 29 spécialités sur 30 sont des substances à Prescription Médicale Obligatoire (PMO) et que seul le paracétamol présent est à Prescription Médicale Facultative (PMF).

Sur le marché des médicaments à PMF, le paracétamol se retrouve également en tête du classement :

Tableau 7 Les spécialités de PMF les plus vendues en France (en valeur) [48]

Rang	Spécialité	Classe	% croissance moyen annuel 2013/2010	Cumul	Unités 2013 en millions	% Marché officinal
1	Doliprane	Antalgique	11,4%	Les 5 premières spécialités:	517	25,7%
2	Dafalgan	Antalgique	8,6%			
3	Efferalgan	Antalgique	-7,7%			
4	Kardegic	Anti-agrégant plaquettaire	4,1%			
5	Spasfon	Antispasmodique	2,4%			
6	Gaviscon	Traitement symptomatique du RGO	3,6%	Les 10 premières spécialités:	581	28,9%
7	Dexeryl	Emollient et protecteur	1,4%			
8	Météospasmyl	Antispasmodique	1,1%			
9	Biseptine	Antiseptique	21,6%			
10	Eludril	Antibactérien à usage local	94,1%			
11	Piasclédine	Médicament de l'arthrose	-6,0%	Les 15 premières spécialités:	630	31,3%
12	Bétadine	Antiseptique	2,9%			
13	Codoliprane	Antalgique	11,4%			
14	Hélicidine	Antitussif	1,7%			
15	Humex	Expectorant	3,4%			
16	Donormyl	Sédatif	0,5%	Les 20 premières spécialités:	668	33,2%
17	Lysopaine maux de gorge	Préparation pour la gorge	10,3%			
18	Smecta	Antidiarrhée	1,7%			
19	Diffu k	Traitement des hypokaliémies	1,9%			
20	Aspégic	Antalgique	-3,3%			
21	Nurofen	Antalgique - Antiinflammatoire	-5,1%	Les 25 premières spécialités:	703	34,9%
22	Strepsil	Préparation pour la gorge	5,4%			
23	Maxilase	Préparation pour la gorge	6,0%			
24	Tardyferon	Traitement carences en fer	-1,2%			
25	Nurofenflash	Antalgique - Antiinflammatoire	81,0%			

En effet, Doliprane®, Dafalgan® et Efferalgan® sont toutes les trois des spécialités à base de paracétamol et dominent le marché en occupant les 3 premières places du classement.

Toutes ces études nous amènent à la même conclusion : le paracétamol est la molécule la plus vendue en France et c'est de cette conclusion qu'il est perçu comme un

produit de grande consommation. Il est même étonnant de retrouver le paracétamol en première place du classement des 30 substances actives les plus vendues (tableau 6) lorsque l'on sait que le prix de vente public de cette molécule s'élève à quelques euros et que le ranibizumab (Lucentis®) molécule onéreuse coûte pour une boîte 819,35 euros. Cela s'explique par le fait que le paracétamol est la substance la plus vendue en France en quantité, démontrée par les classements des tableaux 5 et 7 et qu'il est fortement présent dans les plus grosses parts de marché des pharmacies. De plus, le chiffre d'affaires du paracétamol repose sur plusieurs laboratoires pharmaceutiques exploitant cette molécule quand le ranibizumab est réalisé exclusivement par une seule spécialité commercialisée.

Aux Etats-Unis, en 2007 plus de 24 milliards de doses de paracétamol sont vendues chaque année et environ 70% du paracétamol est en vente libre. La spécialité Tynelol® à base de paracétamol, la plus connue aux US équivalente à notre Doliprane® français représente à elle seule plus d'un milliard de dollars de CA annuel. Le paracétamol est disponible depuis plus de 40 ans et utilisé par plus de 100 millions d'américains chaque année avec en moyenne plus de 50 millions d'américains prenant du paracétamol en une semaine [15].

Malgré une population comptant environ 320 millions d'habitants aux Etats-Unis contre environ 65 millions en France, la différence de population ne peut pas expliquer à elle seule un écart aussi probant de consommation.

Nous tenterons de répondre à cette question dans le chapitre 4.

III-2. Les différentes spécialités commercialisées en France

Afin de répondre au plus grand nombre et soigner les différentes catégories d'âge du nourrisson à la personne âgée, de nombreuses formes galéniques sont commercialisées. En effet, la forme orale, forme la plus vendue, regroupe les formes : comprimé, gélule, sachet, lyophilisat oral, solution buvable. Il existe également la forme rectale (suppositoire) plus souvent prescrit chez les nourrissons et les enfants et la

forme injectable, plus souvent utilisée dans les services hospitaliers. Une nouvelle forme, la forme transmuqueuse [49] est actuellement étudiée.

Dans un but économique, le paracétamol est disponible sous son nom générique et exploité également sous le nom de spécialité donné par différents laboratoires pharmaceutiques.

De même, dans un but d'améliorer la prise en charge de la douleur et pour des raisons économiques, on le retrouve souvent associé à d'autres molécules actives. (Annexe 2).

Nous étudierons dans le chapitre 4 les conséquences de ces nombreuses spécialités commercialisées en France.

III-3. Statut légal du paracétamol

Comme nous l'avons vu précédemment, l'indication et la prise du paracétamol est due à son effet antalgique, substance capable de lutter contre la douleur. Ce produit couramment utilisé suit une législation particulière, la législation pharmaceutique. En effet, il est qualifié de « médicament » et répond à l'article L511-1 du Code de la Santé Publique [50]. En conséquence, il va suivre un circuit de distribution (Annexe 3) différent de celui de produit dit « de grande consommation ». Nous répondrons à l'enjeu de ce produit dit « de grande consommation » au cours des chapitres suivants.

Nous avons vu de nombreux cas d'intoxications au paracétamol, comment le paracétamol est-il toxique ? Comment sont prises en charge les intoxications au paracétamol ?

Chapitre 2 : Les intoxications médicamenteuses au paracétamol par Voie Orale

I. Généralités de l'intoxication

I-1. Qu'est-ce qu'une intoxication grave ?

La gravité d'une intoxication médicamenteuse ou substances illicites est définie comme telle, lorsqu'une surveillance rapprochée s'avère indispensable, aux vues de la quantité importante d'une ou plusieurs substances auxquelles le sujet fut exposé, de la dose supposée ingérée, de la formulation (libération prolongée), des symptômes manifestés (troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, instabilité hémodynamique, hypoventilation alvéolaire, convulsions, coma) ou du terrain sous-jacent (âges extrêmes de la vie, lourdes comorbidités) [51]. Une intoxication grave peut être directement liée aux effets du toxique ou aux complications non spécifiques qui en découlent [52]. Un patient peut s'avérer asymptomatique mais être gravement intoxiqué.

Afin d'apprécier la gravité de l'intoxication, il faut également prendre en compte l'association de toxiques. En effet, certaines associations peuvent entraîner des effets additifs ou synergiques [52]. Actuellement, des scores physiologiques polyvalents (IGS II, Apache, échelle d'Edinbourg, *reaction level score* [RLS]) permettent d'évaluer la gravité d'une intoxication. Cependant, selon les recommandations d'experts [52], ces scores ne sont pas adaptés pour établir un pronostic individuel ou pour prendre des décisions cliniques chez les sujets intoxiqués. Il en est de même pour des scores plus spécifiques comme le *toxscore* ou *poisoning severity score* qui ne sont pas suffisamment validés en toxicologie.

I-2. Les différents types d'intoxications rencontrés

Comme nous l'avons vu précédemment le paracétamol est utilisé en première intention dans la prise en charge de la douleur et son utilisation se veut très rassurante. Pourtant, les intoxications sont nombreuses et les causes multiples.

I-2.1. Intoxications aiguës

La toxicité aiguë d'un produit regroupe l'ensemble des troubles observés peu de temps après l'administration de ce dernier et habituellement après une seule dose.

I-2.1.1. Les intoxications volontaires

Il s'agit le plus souvent d'intoxications à but suicidaire ou d'un « appel à l'aide » sans intention de mourir. Il est important de souligner que quelque soit la situation une prise en charge psychiatrique devra être envisagée pour ces patients. Ces intoxications ont principalement lieu au domicile du patient et représentent la première cause d'intoxication aiguë prise en charge aux services des urgences, même si les intoxications volontaires ne comptent que pour 25 % des appels aux centres antipoison et de toxicovigilance [53]. Les femmes sont concernées à hauteur de 60% environ. Les IMV sont impliquées dans 90% des cas d'intoxications et 2/3 d'entre elles sont polymédicamenteuses. Les médicaments retrouvés le plus souvent dans les IMV sont les benzodiazépines, les antidépresseurs et les analgésiques dont le paracétamol. Les deux critères souvent recherchés dans le choix des produits utilisés à but suicidaire sont la facilité d'obtention et le souhait d'une mort douce [53].

Il convient de noter que les formes effervescentes peuvent être dissuasives en cas de tentative de suicide. En effet, elles nécessitent un grand volume de liquide pour faire dissoudre le principe actif et peuvent ainsi décourager l'acte [39].

I-2.1.2. Les intoxications accidentelles, involontaires

En outre, il existe une forte incidence de cas d'intoxications involontaires au paracétamol, qui pourrait être évitée. Dans une étude sur une population adulte souffrant d'IHA menée aux États-Unis, 45% des cas étaient associés à la prise de paracétamol et parmi eux 55% étaient liés à un surdosage involontaire [8]. Par ailleurs, dans une autre étude, environ la moitié des cas observés d'IHA induites par le paracétamol étaient dus à la prise involontaire de doses excessives. Selon une étude menée par Larson *et al* [8], 63% des intoxications étaient involontaires et 18% des sujets avaient volontairement pris une overdose de paracétamol sur ordonnance de produits combinés.

L'intoxication accidentelle ou involontaire peut être due à la prise concomitante de différentes spécialités contenant chacune du paracétamol ou à un dépassement des doses recommandées lors d'une tentative pour soulager la douleur. En effet, la commercialisation de formes pharmaceutiques associant le paracétamol avec des opiacés [54] ou autres antalgiques réglementées (la codéine, le tramadol, l'oxycodone aux Etats-Unis) vont favoriser ce type d'intoxications. De même, avec ces associations médicamenteuses qui peuvent créer de la dépendance et de l'accoutumance, la prise journalière va excéder les doses recommandées sur plusieurs jours pour tenter de contrôler la douleur ou de palier à des symptômes de sevrage. En effet, aux Etats-Unis contrairement au Royaume-Uni, la moitié des cas de surdosage seraient apparemment involontaire, avec une consommation simultanée de nombreux produits contenant du paracétamol pour un effet analgésique [10].

Selon les données du *National Poison Data System* (NPDS), centre national de surveillance d'exposition des toxiques aux Etats-Unis, 30% de tous les appels associés à une demande concernant le paracétamol, adressés aux centres antipoison en 2005 impliquent la prescription de produits combinés (41 999 de 138 602 appels). Environ 44% des appels ont fait état de blessures graves (1470 de 3310 appels) et 48% (161 de 333 appels) d'une issue fatale [8].

Toutefois, les intoxications involontaires peuvent s'expliquer par une erreur médicale provenant des acteurs impliqués dans la délivrance du médicament : le médecin, le pharmacien et l'infirmier. Les situations suivantes illustrent différentes possibilités d'erreurs. Le médecin peut faire une erreur en prescrivant plusieurs médicaments à base de paracétamol par exemple, le pharmacien peut faire une erreur de délivrance notamment vis-à-vis du dosage. L'infirmier, lorsqu'il distribue les médicaments, peut être amené à faire une erreur de posologie.

I-2.2. Les intoxications chroniques

Elles sont dues à un surdosage moindre en paracétamol que lors d'une intoxication aiguë mais le surdosage est étalé sur une longue période et la dose est dite «cumulative ». L'intoxication peut se produire avec des doses thérapeutiques de

paracétamol données sur plusieurs jours pour le traitement de la douleur. Cette forme d'hépatotoxicité due au paracétamol est considérée comme un surdosage accidentel ou involontaire, et survient généralement chez les patients possédant des facteurs modifiant le seuil de toxicité : patient souffrant de malnutrition, d'une maladie concomitante, d'alcoolisme chronique, d'insuffisance rénale sévère, ou d'une maladie hépatique chronique préexistante.

II. Mécanisme d'action du paracétamol : sa pharmacocinétique et sa toxicocinétique

II-1. Pharmacocinétique

II-1.1. Absorption

La substance active est rapidement absorbée à 90-98% au niveau de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 min après l'ingestion [55].

L'absorption du paracétamol est diminuée avec la prise concomitante du bol alimentaire. La forme galénique intervient également dans l'absorption : les formes effervescentes et lyophilisées vont augmenter la vitesse d'absorption [18].

II-1.2. Distribution

La concentration plasmatique est maximale 1h à 1h30 après la prise orale de comprimés contre moins de 30 min pour la forme effervescente. Le temps de demi-vie plasmatique est rapide de 2h à 2h30 aux doses thérapeutiques [56]. La demi-vie augmente lors d'intoxication au paracétamol avec une concentration maximale atteinte 4h après l'ingestion [57].

La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible de 10 à 25% à des concentrations thérapeutiques et est de 8 à 43 % à des concentrations toxiques. Cette capacité de fixation peut avoir une incidence lors d'une intoxication polymédicamenteuse ou d'un traitement en cours, en augmentant la fraction libre d'un produit se liant fortement aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est de l'ordre de 1L/kg à des doses thérapeutiques [39].

II-1.3. Métabolisation [55]

Aux doses thérapeutiques habituelles, 90% du paracétamol subit une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes [12]. Cette conjugaison s'effectue sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique [36], le paracétamol est ainsi transformé en dérivés glucuro- ou sulfoconjugués non toxiques qui seront éliminés dans les urines. Les 10% restant sont métabolisés par les cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP3A4) en un intermédiaire électrophile fortement réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI) [54]. En conditions normales d'utilisation, ce dernier est neutralisé par conjugaison avec le glutathion et rapidement inactivé en cystéine non toxique et en métabolite de l'acide mercapturique (Figure 7).

II-1.4. Elimination

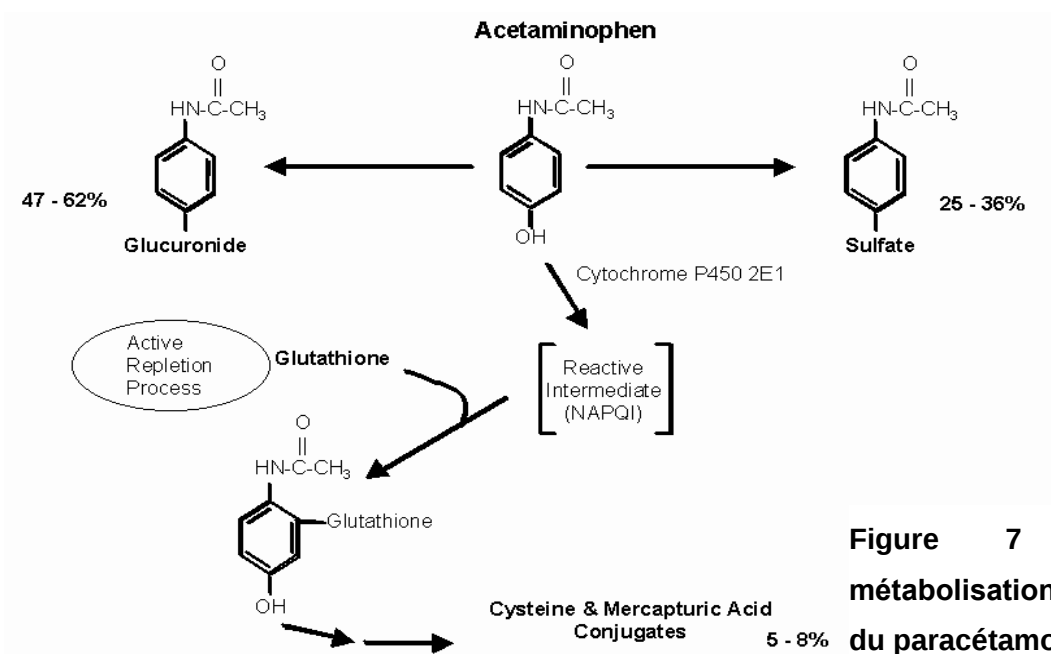


Figure 7 Schéma de métabolisation et d'élimination du paracétamol [58]

90% des métabolites inactifs sont éliminés par voie rénale en 24 heures [39]. L'élimination des métabolites du paracétamol se fait par voie urinaire, à savoir : moins de 5% du paracétamol sous forme inchangée, 47% à 62% sous forme de métabolites glucuronides, 25% à 36% sous forme de métabolites sulfates, et 5 à 8% sous formes de cystéine et de métabolites de l'acide mercapturique [58].

La demi-vie d'élimination est prolongée suivant la dose toxique pouvant occasionner la survenue d'une insuffisance rénale organique [56]. De plus la demi-vie est également fonction du sujet concerné (Tableau 8).

Tableau 8 Demi-vie d'élimination du paracétamol en fonction de l'âge du patient

	Demi-vie d'élimination	Variable
Nouveau-nés	7 heures	4-10 heures
Nourrissons	4 heures	1-7 heures
Enfants	3 heures	2-5 heures
Adolescents	3 heures	2-4 heures
Adultes	2 heures	2-3 heures 2-5 heures si insuffisance rénale sévère (Clcr < 30mL/min)

II-1.5. Variation du métabolisme [57]

Il a été constaté chez les femmes une augmentation de la sulfoconjugaison du paracétamol et à l'inverse une diminution de la glucuroconjugaison par rapport à l'homme.

Il est bien évident que chez un nouveau-né et un adulte le métabolisme n'est pas le même et cela s'explique en partie par une activité enzymatique moindre chez le

nouveau-né et particulièrement une diminution de l'activité du cytochrome P450. Lors de l'administration de paracétamol aux doses thérapeutiques chez le jeune enfant, les dérivés sulfoconjugués seraient formés en quantité plus importante que chez l'adulte.

Le sujet de race noire aurait quant à lui une glucuronoconjugaison plus élevée qu'un sujet caucasien et la sulfoconjugaison resterait identique. Le métabolisme du paracétamol chez un sujet de race noire serait également moindre du fait de proportions d'acide mercapturique et de conjugués avec la cystéine diminués par rapport à celles observées chez un sujet caucasien.

Le métabolisme varie également selon la dose ingérée. Cependant, les quantités de paracétamol inchangé, d'acide mercapturique et de conjugués avec la cystéine, restent inchangées. C'est la formation de dérivés sulfoconjugués et glucuroconjugués qui est dépendante de la dose ingérée. En effet, la sulfoconjugaison diminue avec l'augmentation de la dose ingérée et de ce fait augmente la glucuronoconjugaison. Cette variation de métabolisme est à l'origine des conséquences cliniques et biologiques de l'intoxication au paracétamol.

II-2. Toxicocinétique

II-2.1. Hépatotoxicité

Le mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol a été analysé chez l'homme et chez l'animal. La toxicocinétique d'un médicament diffère de sa pharmacocinétique. Le paracétamol est largement converti en glucuro- et sulfoconjugués non toxiques puis excrétés dans les urines. Une petite quantité de paracétamol est métabolisée par les cytochromes P450 en produit intermédiaire toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine. Ce métabolite intermédiaire fortement électrophile est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit.

Lors d'un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques conduisant à des lésions cellulaires provoquant l'apoptose, et aboutissant à une nécrose hépatocyttaire centrolobulaire [59] (Figure 8).

D'autres mécanismes, souvent associés, sont à l'origine de la toxicité hépatique [60]. En effet, la forte présence de NAPQI provoque la dégradation des lipides membranaires à l'origine d'altérations de la membrane des hépatocytes. Ces derniers perturbent également l'homéostasie calcique responsable de l'activation d'enzymes cytolytiques.

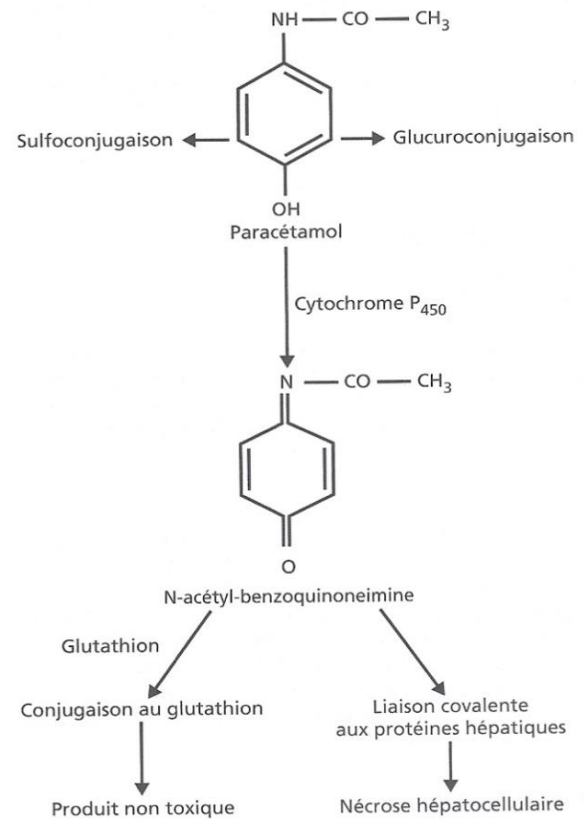


Figure 8 Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol [61]

Concernant le mécanisme lésionnel retardé du paracétamol, cela est peu documenté à ce jour. La synthèse de cytokines et la présence d'espèces réactives de l'oxygène, activent les cellules inflammatoires *in situ* présentes, les cellules de Küpfer (macrophages hépatiques) et macrophages,

jouant certainement un rôle essentiel dans le processus d'apoptose [59] (Figure 9). Une hypothèse soulèverait un lien entre la toxicité hépatique retardée du paracétamol et la production d'Interleukine 1(IL-1) et de Facteur de Nécrose Tumorale α (TNF α) [59].

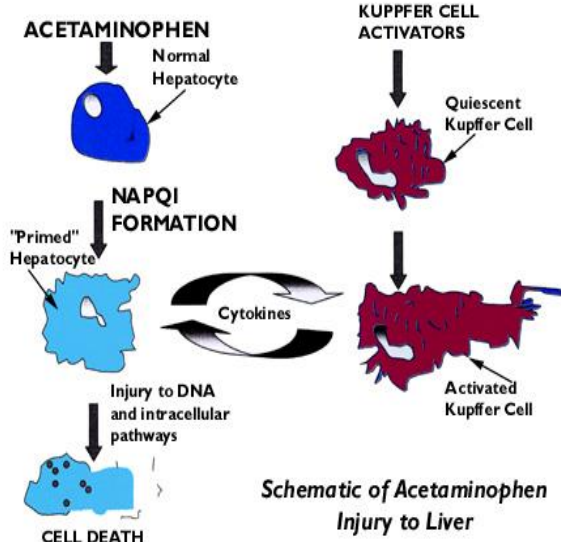


Figure 9 Schéma du processus d'hépatotoxicité due au paracétamol [62]

Les facteurs qui augmentent le métabolisme du paracétamol par le système du cytochrome P450 (certains médicaments, l'éthylisme chronique) ou qui diminuent la disponibilité du glutathion (jeûne, malnutrition) peuvent prédisposer à la toxicité du paracétamol. Les facteurs qui influent sur la toxicité en aval des intermédiaires métaboliques du paracétamol peuvent aussi influencer sur la toxicité. Ces facteurs sont importants dans la conception de thérapies pour l'hépatotoxicité du paracétamol.

II-2.2. Néphrotoxicité

Le métabolisme hépatique est la principale voie de transformation du paracétamol. Cependant des expérimentations faites chez le rat montrent que le métabolisme rénal aboutit à la production des mêmes composés réactifs NAPQI fortement électrophiles, qui se fixent par liaison covalente aux cellules tubulaires, expliquant ainsi l'atteinte rénale [63]. Néanmoins, la néphrotoxicité peut être d'origine fonctionnelle (hypovolémie), iatrogène (association de médicaments néphrotoxiques) ou intégrer le cadre d'un syndrome hépato-rénal (hépatite fulminante) [60].

L'atteinte rénale est observée dans moins de 2 % des cas d'intoxication au paracétamol, et dans 50% des cas chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Elle peut être dans de rares cas isolée mais elle est le plus souvent associée à une atteinte hépatique.

III. Toxidrome de l'intoxication et signes biologiques associés

III-1. Toxidrome et signes cliniques

La plupart des patients prenant une surdose de paracétamol seront initialement asymptomatiques [60]. En effet, les signes cliniques témoignant de la défaillance des organes cibles ne sont souvent pas visibles dans les 24 à 48 heures après une ingestion aiguë. Pour déterminer si un patient est en danger, le médecin doit déterminer le ou les moment(s) de l'ingestion, la quantité et la formulation de paracétamol ingérée.

La toxicité hépatique est proportionnelle à la dose ingérée. L'exemple exposé ci-dessous a été observé chez un adulte ingérant en une seule prise 150mg/kg de

paracétamol, soit environ 12 grammes (1 boîte et demi), une évolution des signes cliniques et biologiques se découpant en 4 phases.

Phase 1 : Les premières 24 heures

Les premiers signes du surdosage ne sont pas spécifiques et n'informent pas d'un risque d'hépatotoxicité. Dans les 2 à 12 heures suivant l'ingestion, des troubles digestifs apparaissent sous forme de nausées, vomissements [56], douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, et d'une perte de l'appétit [64]. L'examen clinique peut révéler pâleur, sueurs, sensation de malaise et de fatigue [56]. Dans la majorité des cas, l'état de conscience est normal et la symptomatologie est rassurante mais elle ne préjuge pas d'une évolution secondaire défavorable [63].

Phase 2 : Après 24 heures

Les nausées et vomissements perdurent et peuvent s'accompagner d'une anorexie. Une tachycardie et une hypotension indiquent les pertes de volume en cours, certains patients peuvent présenter un débit urinaire diminué (oligurie).

Les premières manifestations de l'hépatotoxicité sont surtout biologiques avec au bilan enzymatique hépatique une forte élévation des aminotransférases³ l'aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) supérieures à 1000 UI/L, signes d'une lyse des hépatocytes. Cette dernière provoque ainsi des douleurs localisées dans l'hypochondre droit du sujet [56].

Le Temps de Prothrombine (TP) est quant à lui augmenté traduisant une baisse des facteurs de coagulation et il a également été observé une augmentation de la bilirubinémie [64].

3 Nb : Il a été observé des élévations des transaminases mineures au cours du traitement chronique au paracétamol. Elles sont rarement symptomatiques, passent généralement inaperçues, et sont résolues rapidement à l'arrêt du traitement et parfois même en poursuivant le traitement à la même dose. Ces élévations transitoires des transaminases ne semblent pas avoir d'effets durables sur le foie [65].

A partir de 48 heures, le patient peut manifester des syndromes confusionnels et l'ictère est habituellement absent ou modéré à ce stade.

Des signes neurologiques ou respiratoires ont été constatés lors de la prise du paracétamol associé à de la codéine [66].

Phase 3 : 3^{ème}-4^{ème} jour

Les patients peuvent avoir des nausées continues et des vomissements, des douleurs abdominales, et présentent un bord hépatique tendre lors de l'examen clinique. Le pic maximal des transaminases est atteint le 3^e jour, et l'activité des ASAT est généralement plus importante que celle des ALAT [60]. La mort par défaillance multiviscérale peut se produire à ce stade.

La défaillance hépatique est caractéristique de cette phase 3 : la nécrose hépatique et son dysfonctionnement sont associés généralement à un ictère, une hypoglycémie, une encéphalopathie, une hyperammoniémie et un syndrome hémorragique [66]. Une baisse des facteurs de la coagulation est marquée en dessous de 50% de la normale [60]. Ces signes observés sont témoins d'une insuffisance hépatique avérée et peuvent faire l'objet d'une transplantation hépatique.

Une acidose métabolique, des hémorragies et une hypertension intracrânienne ont également été décrites lors de cette phase. L'insuffisance rénale aiguë par tubulopathie se développe chez certains patients gravement malades, elle est due au métabolisme rénal du paracétamol et à la formation de radicaux libres [63].

Les patients qui survivent à une maladie grave en phase 3 ont une résolution complète des symptômes.

Phase 4 : Après le 5^{ème} jour

A ce stade, dans certains cas, les lésions hépatiques peuvent encore être rétablies.

Il a été observé par ailleurs des nécroses hépatiques fulminantes associées à des convulsions, une défaillance cardiovasculaire, une dépression respiratoire et la mort survient à la suite d'un coma hépatique [66].

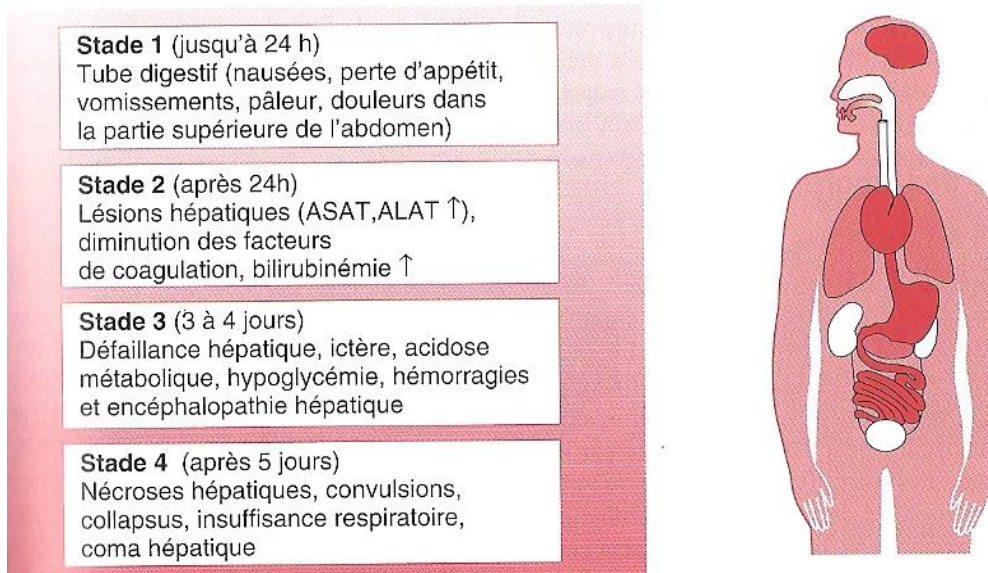


Figure 10 Schéma récapitulatif du toxidrome [64]

Dans quelques cas d'intoxications au paracétamol, certains symptômes ont été exceptionnellement rapportés [55] mais leurs mécanismes restent encore mal élucidés : une pancréatite aigüe, une acidose lactique, une péricardite, une myocardite, des troubles de la conduction, de la repolarisation ou de l'excitabilité myocardique [60], une thrombopénie, une Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD) [59].

Dans les cas graves, une insuffisance rénale organique toxique s'associe à l'atteinte hépatique, caractérisée par des lombalgies bilatérales, diagnostiquée le plus souvent sur la créatinémie. Ces formes compliquées peuvent être associées également à une hématurie, une protéinurie, une hyperazotémie et une augmentation de la créatinémie [56].

La toxicité hépatique est proportionnelle à la dose ingérée. L'apparition des signes cliniques et des signes biologiques sont variables en fonction des doses ingérées. Le tableau complet d'insuffisance hépatocellulaire grave peut apparaître en 3 à 6 jours [55].

III-2. Facteurs pronostiques généraux

Afin d'évaluer assez rapidement le pronostic, les deux arguments toxicologiques les plus informatifs sont la Dose Supposée Ingérée (DSI) et la paracétamolémie interprétée à l'aide d'un abaque : le nomogramme de Prescott (Rumack-Matthew) [63].

III-2.1. La dose toxique

La DSI est le facteur prédominant de l'intoxication au paracétamol, il déterminera le degré de gravité de celle-ci et influencera la prise en charge du patient.

En règle générale, cette DSI est exprimée en grammes et pour les enfants en milligrammes/kilogrammes de poids.

Pour un adulte, dans un contexte d'intoxication aiguë, on considère qu'une dose supérieure à 6g représente un risque d'hépatite cytolytique [63] et que le risque léthal est estimé à une dose supérieure à 10 g [54].

Tableau 9 Dose toxique [55].

Enfant	100 mg/kg
Adolescent	125-150 mg/kg
Adulte	5-15 g < 125mg/kg pas d'hépatotoxicité 250 mg/kg (risque hépatique sévère : 50%) 300 mg/kg (risque hépatique sévère : 100%)

III-2.2. La paracétamolémie

Pour toute suspicion d'intoxication au paracétamol ou en absence d'informations sur le toxique ingéré, une paracétamolémie doit être effectuée [52]. Il s'agit d'un dosage quantitatif de la concentration sérique en paracétamol.

Cette analyse est un outil diagnostic toxicologique mais les valeurs de la paracétamolémie possèdent un intérêt pronostique permettant d'estimer le risque et la gravité de l'atteinte hépatique [56].

Cet examen est le meilleur indicateur de la gravité potentielle de l'intoxication. Pour interpréter la paracétamolémie et la dose ingérée, il faut prendre en compte différents facteurs diminuant le seuil de toxicité. Seulement, la demi-vie plasmatique brève du paracétamol, 2h à 2h30, rend cette molécule indétectable après 24 à 36 heures, même lors d'une ingestion importante : il faut ainsi réaliser la paracétamolémie dans les 4 à 16 heures suivant l'ingestion du paracétamol [55].

Pour calculer la probabilité d'atteinte hépatique du paracétamol, les cliniciens ont recours au diagramme de Prescott. Il trace en ordonnée les concentrations plasmatiques du paracétamol et en abscisse le nombre d'heures après l'ingestion [1]. Il nous montre également qu'environ 60% des patients ayant des valeurs au-dessus de la ligne "probable" développent une hépatite. Ce nomogramme connu de tous les cliniciens est donc un outil indispensable pour évaluer le risque hépatotoxique et est surtout utilisé dans la pratique pour la prise en charge du patient.

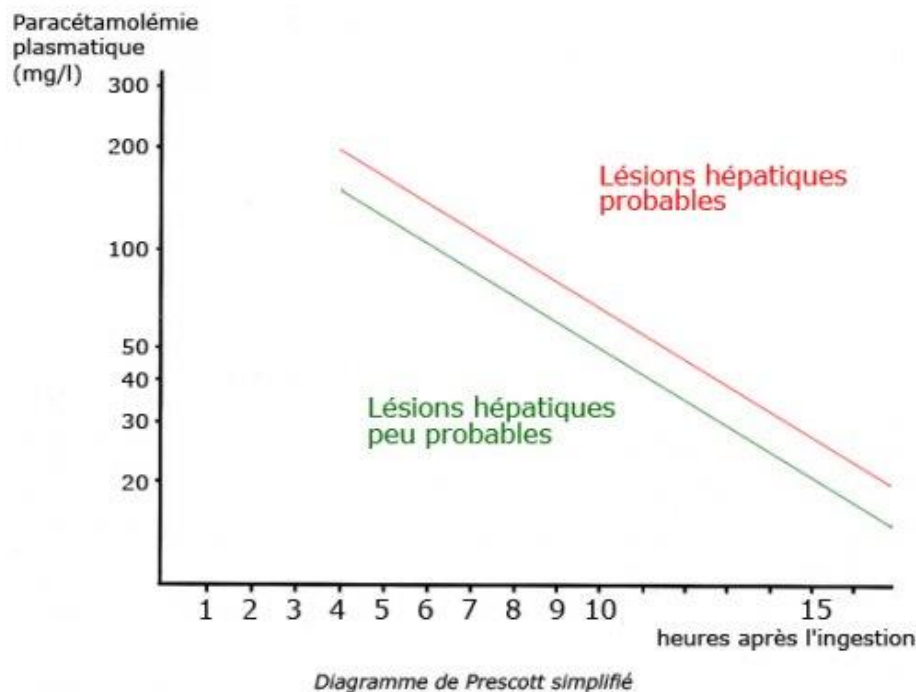


Figure 11 Nomogramme de Prescott [67]



- Si les concentrations sont situées au-dessous de la ligne verte, inférieures à 150 mg/L à la 4^e heure ou à 25 mg/L à la 15^e heure, le risque d'atteinte hépatique est peu probable.
- Si les concentrations sont au-dessus de la ligne rouge, supérieures à 200 mg/L à la 4^e heure ou à 30 mg/L à la 15^e heure, il existe un risque important d'hépatite sévère.

Afin d'interpréter les résultats, il convient toujours de garder une marge de sécurité car le moment de l'ingestion reste souvent inconnu. Lorsque l'heure d'ingestion n'est pas renseignée, il est recommandé de répéter le dosage 2 heures plus tard afin d'apprécier la demi-vie plasmatique d'élimination. La demi-vie du paracétamol, normalement de 2 à 3 heures, est augmentée en cas d'intoxication, l'hépatite est donc probable lorsqu'elle dépasse 4 heures [68]. Cependant, une paracétamolémie supérieure à 150mg/L signe une réelle intoxication.

Cependant ce nomogramme comporte des limites [68] qui sont malheureusement moins bien connues. Il n'est valide qu'entre les 4^e et 24^e heures [53] dans une situation analogue à celle où il a lui-même été validé : une prise aiguë de paracétamol en comprimés, à un moment précisément connu et chez un sujet en bonne santé. Il ne peut pas être une référence lors d'une intoxication aiguë par prise répétée de doses toxiques de paracétamol, lors d'un surdosage chronique, lors de prise de préparation à libération prolongée (non commercialisée en France) ou lorsque le sujet est susceptible de risque hépatotoxique (éthylisme chronique, traitement inducteur). De même, s'il s'agit d'une intoxication avec des formes liquides ou associées à d'autres substances qui peuvent modifier la cinétique d'absorption, conduisant ainsi à la prudence [68].

III-3. Les facteurs influençant le seuil de toxicité

L'intoxication poly médicamenteuse et/ou éthylique ainsi que la présence de pathologies sous-jacentes ou la prise de traitement à dose thérapeutique, peuvent potentialiser l'intoxication au paracétamol.

III-3.1. Ethylisme chronique et excessif

La consommation excessive et chronique d'alcool va modifier le métabolisme hépatique du paracétamol par rapport à celui d'un sujet normal. Le cytochrome P450 (CYP 2 E1 et CYP 1 A2) est induit, entraînant ainsi une augmentation de la synthèse du métabolite toxique. De plus, leurs réserves en glutathion sont également diminuées [55].

Ces deux modifications abaissent le seuil de toxicité hépatique et rénale dues au surdosage en paracétamol. La prise de cet antalgique à dose thérapeutique peut également s'avérer toxique chez ces patients. Une dose de 75 mg/kg est considérée comme potentiellement toxique [69]. Ainsi une dose de 3 g de paracétamol peut déjà causer une hépatotoxicité importante [63].

A l'inverse, l'intoxication alcoolique aiguë associée à l'intoxication au paracétamol ne constitue pas un facteur aggravant. Elle s'avère en revanche plutôt protectrice, liée à la compétition métabolique au niveau du cytochrome P450, en réduisant la production de métabolites toxiques [55].

III-3.2. Anorexie, dénutrition, malnutrition

Ses pathologies induisent une baisse de la réserve disponible en glutathion ce qui entraîne une diminution du seuil de l'hépatotoxicité [52] [63].

III-3.3. Inducteurs enzymatiques

Ils vont réduire le seuil de toxicité par induction enzymatique. Les antiépileptiques (le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne), la rifampicine, l'isoniazide, les antirétroviraux et le millepertuis vont induire les cytochromes P450 et ainsi augmenter la synthèse de métabolites toxiques (NAPQI) [52] [55]. De même de nombreux inducteurs sont eux-mêmes hépatotoxiques (la rifampicine, les antirétroviraux...) [70].

Lors d'une IHA, la mortalité sans traitement inducteur est de 60% et en cas de traitement inducteur préexistant la mortalité s'élève à 98% [60].

III-3.4. Triméthoprine, sulfaméthoxazole et zidovudine

Le seuil de toxicité est abaissé lors de la prise de ces médicaments⁴ en association à un surdosage au paracétamol [52]. Ces principes actifs majorent le métabolisme par les cytochromes 450 en entrant en compétition au niveau de la voie de glucuroconjugaison, entraînant l'augmentation de la synthèse de NAPQI, qui augmente la toxicité hépatique [55].

III-3.5. Prise chronique de paracétamol

Une prise répétée de paracétamol réduirait le seuil de toxicité du paracétamol [52].

Cependant, il semblerait qu'une dépendance aux antalgiques opiacés associés à du paracétamol, serait à l'origine d'une meilleure tolérance hépatique chez ces patients dépendants. Le mécanisme à l'origine de cette bonne tolérance est à élucider. Toutefois, des résultats expérimentaux mettent en évidence une meilleure tolérance hépatique suite à la prise progressive et croissante de doses de paracétamol. La Dose Létale 50% (DL50) chez les souris serait multipliée par 4 et d'après l'examen histologique, l'atteinte hépatique serait plus diffuse et située dans les régions centrolobulaires et périportales [54].

« Une auto-induction des voies de conjugaison au détriment de la voie oxydative qui préserve ainsi les réserves en glutathion, une variabilité interindividuelle de l'activité du cytochrome CYP2E1, une vitesse de vidange gastrique et/ou une résorption intestinale du paracétamol avec une Concentration Maximale (Cmax) retardée, une capacité régénérative intacte des hépatocytes » [54] est une hypothèse pouvant expliquer cette meilleure tolérance.

Cette bonne tolérance n'est néanmoins pas constante et les facteurs supposés ne sont pas identifiés. Il est donc nécessaire de pratiquer un bilan hépatique dans toutes les situations d'une prise chronique à dose excessive de paracétamol.

⁴ Nb [45]: Spécialités contenant Triméthoprine-sulfaméthoxazole : Bactrim®
Spécialités contenant la zidovudine : Retrovir®, Combivir®, Trizivir®

III-3.6. Substances modifiant les mesures de la paracétamolémie

Certaines substances⁵ associées à la prise de paracétamol, ou des formes à libération prolongée de paracétamol, vont ralentir la vidange gastrique, rendant difficile l'interprétation de la paracétamolémie (les antitussifs à base de dextrométhorphan et la doxylamine par exemple).

III-4. Facteurs pronostiques de l'hépatite sévère

➤ Troubles de la coagulation

Le taux de prothrombine et le taux de facteur V sont significatifs lors d'une hépatite sévère. Si le facteur V est inférieur à 10% il signe une évolution défavorable pour le patient avec une sensibilité de 95% [55].

➤ Acidose métabolique

Il a été observé dans une évaluation que seulement 15% des patients ayant un pH inférieur à 7,30 survivent 24h après l'intoxication [55].

➤ Créatininémie

La créatininémie est un indicateur de la fonction rénale. Si celle-ci est supérieure à 300µmol/L associée à l'hépatite, la survie du patient est estimée à 25% [55].

➤ Age et degré de l'encéphalopathie

L'âge, supérieur ou égal à 40 ans, et le degré de l'encéphalopathie sont inversement liés au pourcentage de survie [59].

⁵ Nb [45] : antitussifs à base de dextrométhorphan : Pulmodexane®, Dextrocidine®, Nodex®, Dexir®, Drill®, Tussidane®
Doxylamine : Donormyl®

IV. Prise en charge des intoxications au service des urgences

La première prise en charge dans le parcours de soin d'une intoxication est d'appeler le Service d'Aide Médicalisé d'Urgence (SAMU) en lien avec le centre antipoison. Il est possible que le centre anti poison soit appelé en premier mais la régulation sera faite par le SAMU.

IV-1. Régulation par le SAMU [71]

La régulation médicale est une réponse à une demande faite généralement par téléphone (appel du 15 ou 112) et relative à une urgence médicale. Elle a pour mission de déterminer et de déclencher la réponse la mieux adaptée dans un délai le plus court possible. L'organisation de l'aide médicale urgente en France et qui plus est la prise en charge des IMV repose sur un maillon central que constitue le médecin régulateur. Les intoxications médicamenteuses sont généralement des situations difficiles à évaluer. En effet, hormis quelques cas de détresse vitale manifeste, les informations saisies par le centre d'appel sont peu précises et peu idiopathiques. Par ailleurs, le médecin régulateur doit prendre en considération le caractère évolutif des IMV, afin de mobiliser la prise en charge adaptée lorsque le patient est éloigné de la structure de soin.

Les signes cliniques permettent d'évaluer la gravité de l'IMV mais d'autres items toxicologiques doivent être pris en compte (recherche de toxiques à haut risque, quantité, heure d'ingestion, de toxidromes) et mettent en garde le médecin régulateur face au risque d'évolution potentiel de certaines IMV.

Les décisions prises d'envoyer une équipe Service Mobile d'Urgence et de réanimation (SMUR) sont le résultat complexe de nombreux facteurs à prendre en considération (détresse vitale, mise en danger, pertinence d'un médecin et infirmière sur l'intervention, délai de prise en charge, caractère urgent...).

En pratique, lors d'une intoxication unique suspectée au paracétamol, les patients sont orientés vers le SAU par leurs propres moyens ou une ambulance prendra en charge le transport vers la structure. Lors d'une intoxication unique au paracétamol l'envoi d'un SMUR manque de pertinence quant à l'apport d'un bénéfice directe sur la

prise en charge du patient intoxiqué. En effet, le traitement antidote n'est souvent pas référencé dans les véhicules du SAMU et le temps d'un transport au SAU reste un délai convenable n'altérant pas l'issue de la prise en charge.

IV-2. Prise en charge au service d'accueil des urgences

Lors de l'admission aux urgences, un patient asymptomatique peut s'avérer être gravement intoxiqué (particulièrement dans les cas d'ingestion de formes à libération prolongée ou de toxiques lésionnels). L'intoxication au paracétamol est à craindre dans la mesure où le patient peut rester asymptomatique pendant plus de 24 heures avant de développer une hépatite mortelle marquant la gravité de l'intoxication.

Néanmoins, l'hypothèse d'une intoxication médicamenteuse volontaire est à envisager face à un patient comateux ou présentant des troubles hémodynamiques inexpliqués ou encore devant une défenestration ou un accident de la voie publique sans corrélation clinico-traumatologique [71]. De plus, le manque d'informations sur la notion d'intervalle libre en toxicologie d'urgence est à l'origine de défauts de surveillance et de retards de traitement pouvant impacter sur le pronostic d'une IMV. En cas d'incertitude, il est préférable de toujours retenir l'option la plus pessimiste ce qui limite ainsi le risque de sous-estimation de l'état du patient, préoccupation constante du médecin urgentiste. C'est pour cela, que chaque cas d'intoxication justifie une prise en charge spécifique prenant en compte la nature du toxique, l'intoxiqué et l'importance de l'intoxication. En bref, le diagnostic d'intoxication doit être posé lorsque toutes les causes non toxiques ont été écartées [71].

Face à un cas d'intoxication non spécifique, l'anamnèse du patient, le toxidrome, un électrocardiogramme, un monitoring invasif ou non invasif (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, score de glasgow, pression artérielle, température, SpO2) et une biologie de base sont également indispensables et vont permettre au clinicien d'évaluer rapidement la gravité de l'intoxication [72].

Lorsque les médicaments en cause sont connus, systématiquement le clinicien recherche une concordance toxicoclinique (pour mémoire, Vidal n'est en aucun cas un

ouvrage de toxicologie et il n'existe pas de relation directe entre la pharmacocinétique et la toxicocinétique). Pour l'intoxication au paracétamol, le partenariat avec le centre anti-poison se résumera essentiellement à la déclaration de l'intoxication.

Dans un premier temps, les cliniciens rechercheront systématiquement des signes de perturbations des fonctions vitales, celles-ci pouvant être directement liées à l'intoxication ou liées à une complication de l'intoxication [71]. Ensuite, il leur sera indispensable d'établir une anamnèse complète en déterminant le(s) toxique(s) incriminé(s), la DSI, l'heure et les circonstances de l'intoxication : quel(s) produit(s) ont été ingérés ? A quelle dose ? A quelle heure ? Pendant combien de temps ? Quelle forme a été ingérée ? Le motif du passage à l'acte sera également à étudier lors d'un suivi psychologique [53].

La plupart des patients ayant pris une dose supposée toxique en paracétamol seront initialement asymptomatiques, par ailleurs, des signes cliniques de toxicité d'organe cible se manifestent rarement dans les 24-48 heures après une ingestion aiguë. La toxicité du paracétamol est une cause fréquente d'hépatite aiguë iatrogène chez les enfants et les adultes. Pour déterminer si un patient est en danger, les informations recueillies par l'anamnèse vont être indispensables [1]. L'analyse toxicologique et notamment la paracétamolémie est effectuée, même en l'absence de symptômes, en raison du retard dans l'apparition des signes cliniques de toxicité. Elle sera, en effet, une base pour le diagnostic, le pronostic et le traitement. L'interprétation sera effectuée à l'aide du nomogramme de Prescott décrit précédemment.

Cependant, « Le bilan biologique prime toujours sur l'analyse toxicologique » [52]. Des perturbations biologiques sont également à rechercher. Elles peuvent avoir une valeur d'orientation étiologique, une valeur pronostique ou encore une forte incidence thérapeutique.

Les examens le plus souvent effectués devant une intoxication au paracétamol, sont les suivants :

- Alanine aminotransférase [ALAT], et aspartate aminotransférase [ASAT]

L'ASAT et l'ALAT sont des enzymes hépatiques, leurs concentrations dans le sang nous permettent d'évaluer la fonction hépatique.

Les hépatocytes contiennent des protéines appelées enzymes indispensables pour assurer les fonctions hépatiques. Lorsque ces cellules hépatiques sont lésées ou détruites, les enzymes contenues dans ces dernières s'échappent dans le sang, où elles peuvent être mesurées par des tests sanguins. Plus leur concentration dans le sang est élevée, plus la défaillance hépatique est importante.

- Le temps de prothrombine, International Normalized Ratio (INR)

Le TP mesure l'activité de la voie extrinsèque et commune de la coagulation et est donc dépendant de l'activité fonctionnelle des facteurs VII, X, V, II (prothrombine) et le fibrinogène.

- La créatininémie, permet d'évaluer la fonction rénale
- Gaz du sang artériel (GDS)

La recherche des GDS dans le cas d'une intoxication au paracétamol est effectuée pour rechercher un trouble de l'équilibre acidobasique.

- Electrocardiogramme (ECG)

L'Electrocardiogramme évalue la fonction cardiaque. Il n'est pas nécessaire pour une intoxication isolée au paracétamol mais il peut être prescrit lors d'une poly-intoxication médicamenteuse.

- Hormone Gonadotrophine Chorionique Humaine (HCG)

Ce test est effectué chez les femmes en âge de procréer lors d'une suspicion de grossesse. Il mesure le taux d'HCG dans le sang ou l'urine.

Le praticien, après avoir diagnostiqué et évalué les risques de l'intoxication, prendra en charge le traitement du patient.

IV-3. Cas particulier de la femme enceinte intoxiquée au paracétamol

Bien que le paracétamol traverse la barrière placentaire sous sa forme non conjuguée, son utilisation occasionnelle à doses thérapeutiques chez les femmes en bonne santé n'est pas associée à une augmentation de la prévalence des anomalies congénitales et n'a pas démontré d'effet tératogène [73].

Lors d'un surdosage, la diffusion du NAPQI, fortement réactif au niveau hépatique, est peu probable. Le paracétamol est présent dans le placenta, et les concentrations fœtales sont semblables aux concentrations plasmatiques maternelles. Le mécanisme de biotransformation hépatique du paracétamol chez le fœtus est encore incertain. A partir de la 18^{ème} semaine *in utero*, les isoenzymes du cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme du paracétamol sont présents. En revanche, leur capacité enzymatique insignifiante (moins de 10% de celle de l'adulte) et de 20% à la 23^{ème} semaine [74] ne permettent seulement qu'une production limitée de NAPQI. Le risque d'hépatotoxicité théorique est alors amoindri chez le fœtus.

Une étude rétrospective a été réalisée pour étudier l'incidence d'un surdosage de paracétamol chez 300 femmes intoxiquées au cours de leur grossesse [75]. Cette étude regroupe les cas d'intoxications intervenant lors des différents trimestres de la grossesse. La caractéristique la plus marquante de cette étude est que la majorité des grossesses avait des résultats normaux. L'incidence des avortements spontanés et des morts fœtales tardives correspondent à celles observées à la gamme de fréquence de base de ces complications au Royaume-Uni.

De même, une étude de cohorte prospective de la « *National Birth Cohort* » danoise a évalué le risque relatif de malformations congénitales sur 88142 femmes enceintes ayant pris de fortes doses de paracétamol [76]. Dans cette étude, l'exposition au paracétamol au cours des différents stades de la grossesse n'est pas associée à une prévalence plus élevée de toutes anomalies congénitales.

Selon les résultats de ces deux études, les malformations observées ne seraient donc pas directement associées à l'exposition au paracétamol et en cas d'intoxication au paracétamol cela ne constitue pas une indication d'interruption de grossesse.

Un fait clinique d'intoxication aiguë (24g) au paracétamol a été rapporté chez une mère en fin de grossesse à 30 semaines d'aménorrhée [74]. Hospitalisée 18 heures après son ingestion, elle reçut le traitement antidote. La mère présentait une atteinte hépatique et régressive, avec à 48h des signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépatocellulaire (Stade 1 de l'encéphalopathie, TP : 21%, facteur V : 20%). Au 6^{ème} jour, une césarienne est pratiquée à cause d'une suspicion de chorio-amnionite. Le nouveau-né présentait un ictère néonatal ne nécessitant pas de photothérapie et aucune atteinte hépatique néonatale n'a été objectivée.

Par ailleurs, il aurait été démontré que l'utilisation de paracétamol à dose thérapeutique au cours du troisième trimestre de la grossesse augmenterait le risque d'accouchement prématuré chez les femmes qui ont souffert de pré-éclampsie [77]. Cependant, une association entre l'exposition au paracétamol, la pré-éclampsie, et l'accouchement prématuré, peut être fausse en raison de l'utilisation du paracétamol pour traiter les maux de tête liés à la pré-éclampsie. De plus, fréquemment le clinicien, dans le cadre de la gestion de la pré-éclampsie, prend la décision clinique d'effectuer l'accouchement prématuré, faussant ainsi l'idée que l'accouchement prématuré serait dû au paracétamol [76].

Dans une moindre mesure, à dose thérapeutique la prise de paracétamol aurait également un impact sur le système immunitaire au cours de la grossesse. Des preuves émergentes résultant d'essais humains révéleraient clairement une corrélation significative entre l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse et un risque accru de développement de l'asthme chez les enfants [77].

V. Traitement de l'intoxication au paracétamol

Dans un premier temps, il est possible d'administrer un traitement immédiat par décontamination digestive si le patient se présente 2 heures suivant l'ingestion. Les patients pourront également recevoir l'antidote de référence, la N-acétylcystéine (NAC). Dans les cas où l'hépatotoxicité s'aggrave la transplantation hépatique sera le derniers recours.

Lors d'une IMV, le recours d'un avis psychiatrique est systématique afin de prévenir d'éventuelles récives [71].

V-1. Traitement immédiat par décontamination digestive

Chez l'adulte, le traitement initial pour un surdosage de paracétamol est la décontamination gastro-intestinale. L'absorption du paracétamol par voie digestive s'effectue dans les deux heures dans des circonstances normales, de sorte que la décontamination soit efficace [66].

Il est possible de réaliser une décontamination digestive par lavage gastrique ou par l'administration de charbon activé.

V-1.1. Lavage gastrique

Un lavage gastrique peut être envisagé que si la quantité ingérée est potentiellement mortelle. Dans ce cas, la procédure peut être effectuée dans un délai inférieur à 2 heures suivant l'ingestion. Le lavage gastrique consiste à vider l'estomac de son contenu et à évacuer le toxique ingéré avant sa résorption digestive.

Cette technique est rarement pratiquée de façon systématique aucune évidence n'a été démontré sur l'influence favorable de l'évolution clinique [52].

V-1.2. Charbon actif

Le charbon actif est la procédure la plus courante de décontamination gastro-intestinale car il adsorbe le paracétamol, réduisant son absorption gastro-intestinale. Ce dernier est préconisé lors de l'ingestion de substances carbo-adsorbables à dose

toxique dans un délai inférieur à 2 heures. Ce dernier doit être administré à fortes doses car l'adsorption est d'autant plus efficace que le rapport charbon/toxique est élevé. Administré dans les 5 minutes de l'ingestion du toxique, le charbon peut adsorber 90% de la dose ingérée [60].

Cependant, en pratique les secours n'interviennent jamais avec un délai aussi réduit et il est également rare de connaître l'heure exacte d'ingestion de l'intoxication.

L'administration de charbon activé pose par ailleurs moins de risques que l'aspiration par le lavage gastrique. De plus, il s'agit d'un produit atoxique et peu coûteux [60].

Passé le délai de 2 heures, l'administration de charbon activé peut être envisagée chez les patients ayant pu retarder la vidange gastrique lors d'une co-ingestion de médicaments ou après l'ingestion de formes à libération prolongée de paracétamol (non disponible en France). Cependant, l'efficacité du charbon activé n'ayant pas été démontrée après ce délai, le charbon activé devra également être administré si les médicaments co-ingérés représentent un risque pour le patient et s'ils sont carbo-adsorbables. Son administration ne doit pas être systématique mais discutée au préalable dans la perspective bénéfice-risque [52]. Les doses à administrer de charbon actif sont de 50g chez l'adulte et de 1g/kg chez l'enfant sans dépasser 50g.

Le charbon actif et le lavage gastrique sont contre-indiqués notamment si le sujet intoxiqué manifeste des troubles de la conscience, des vomissements, une défaillance hémodynamique ou respiratoire non stabilisés.

V-1.3. Autres méthodes

Les techniques de décontamination digestive par vomissements provoqués, notamment par l'administration de sirop d'Ipéca, ont été abandonnées. En effet, aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence quant au traitement de l'intoxication par le paracétamol [52].

V-2. Traitement symptomatique

Dans un premier temps, il est nécessaire de traiter les manifestations digestives initiales en particulier de corriger les pertes hydroélectrolytiques [63].

L'apport de glucose est administré en traitement symptomatique en cas d'insuffisance hépato-cellulaire. En cas d'insuffisance rénale organique, il faut proscrire les médicaments néphrotoxiques, le furosémide et la compensation des pertes urinaires évitent l'emploi de l'épuration extrarénale [60].

En cas d'intoxications très graves et surtout en cas d'insuffisance rénale une hémofiltration peut être une mesure additionnelle du traitement raisonnable [66] corrigeant ainsi l'atteinte en une à quatre semaines selon les cas [55].

V-3. L'antidote : La N-acétylcystéine

L'hépatotoxicité due à un surdosage de paracétamol peut être évitée ou atténuée par l'administration de NAC. Il faut savoir que les patients qui guérissent de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol retrouvent généralement une santé normale, sans signes de lésion hépatique chronique. Le NAC a été utilisé durant plusieurs décennies et s'est avéré être l'antidote de choix dans le traitement de l'hépatotoxicité du paracétamol. Il existe des preuves cliniques significatives pour soutenir que par voie orale et intraveineuse, le NAC est également efficace dans la prévention de l'hépatotoxicité [5] [52].

Cependant, la prise en charge de l'intoxication en particulier le délai et l'administration de l'antidote seront des éléments clés quant à l'issue de cette intoxication.

V-3.1. Mécanisme d'action

L'hépatotoxicité due à un surdosage de paracétamol peut être évitée ou atténuée par la réplétion des niveaux de glutathion qui peut être accompli avec le NAC.

Le NAC va produire de la cystéine, un précurseur du glutathion, ce dernier va apporter des groupements sulfhydryles (ou appelé thiols -SH) qui suppléent à l'insuffisance du système glutathion. Ils vont se lier directement aux métabolites réactifs (NAPQI) et les piéger. Ils peuvent également neutraliser les radicaux libres dans les hépatocytes expliquant ainsi l'efficacité même lorsque l'hépatite est déclarée [63]. Le NAC produit « une protection virtuelle » et complète contre le risque de nécrose hépatique, l'insuffisance rénale et le décès dès lors que ce dernier est administré au cours des 8 heures suivant le surdosage. L'efficacité protectrice diminue si l'administration s'effectue 15 heures après l'intoxication médicamenteuse, probablement du fait que le système enzymatique doit rester intact pour utiliser la cystéine et ainsi produire le glutathion [68].

V-3.2. Protocole d'administration et posologies

Un facteur important dans l'évaluation de l'efficacité du NAC est le moment de l'initiation de la thérapie par rapport à l'ingestion. S'il est administré dans les 8 premières heures après l'intoxication l'antidote sera efficace. Il doit être administré immédiatement après le diagnostic de surdosage en paracétamol ou en cas de suspicion d'intoxication au paracétamol dans l'attente des résultats d'analyse [1].

Selon diverses analyses, les patients intoxiqués par le paracétamol bénéficiant d'un traitement au NAC ont montré une baisse de la mortalité de 6% à 0,7% et une baisse de l'hépatotoxicité de 58% à 18% [78]. En effet, l'administration de NAC apportera une hépato protection proche de 100% quand elle est donnée dans les 8 heures après une ingestion de paracétamol aiguë, mais peut être bénéfique chez les patients qui se présentent plus de 24 heures après l'ingestion. Les patients qui ingèrent chroniquement des doses excessives de paracétamol et / ou qui ont un traitement au NAC administré plus de 8 heures après un surdosage aiguë ont une incidence d'environ 8 à 50% d'hépatotoxicité. Contrairement aux scénarios cliniques dans lesquels la thérapie au NAC est initiée très tôt, les patients qui ont retardés l'administration risquent de développer une insuffisance hépatique fulminante et courent au risque de décès.

Cependant, en plus du délai, les deux critères qui vont conditionner l'administration du NAC sont les facteurs pronostiques, la dose supposée ingérée et les résultats de la paracétamolémie.

Tout d'abord, si la dose supposée ingérée est supérieure à ≥ 125 mg/kg [52] ou à 8 grammes [67], soit l'équivalent d'une boîte entière de comprimés de 1g ou de 500mg, on administre immédiatement le NAC sans attendre les résultats de la paracétamolémie qui confirmera et permettra également d'évaluer le degré du risque d'hépatotoxique.

Si le moment de l'ingestion n'est pas connu [67], il convient de réitérer une paracétamolémie 4h plus tard afin de mesurer la demi-vie plasmatique d'élimination. Normalement le temps de demi-vie est de 2 à 3h, mais il peut être augmenté en cas d'intoxication. Si la demi-vie dépasse les 4h, alors, la probabilité d'une hépatite est augmentée significativement.

En revanche, si la dose supposée ingérée est inférieure à 8 grammes, l'administration de NAC est fonction de la paracétamolémie obtenue et le délai écoulé depuis la prise de paracétamol et si le sujet possède des facteurs de risques (éthylisme chronique, une hépatite sous-jacente, présence de toxiques hépatiques associés (Tableau 10). Si le premier dosage est supérieur à ces valeurs, le traitement par NAC est initié.

Tableau 10 Résultats de paracétamolémie. [79]

Délai après ingestion	Paracétamolémie (mg/L) Sujet normal	Paracétamolémie (mg/L) Alcoolique, cirrhotique, toxiques hépatiques associés
4 heures	150	100
5 heures	124	74
6 heures	100	60

7 heures	82	47
8 heures	67	40
9 heures	55	32
10 heures	45	26
11 heures	36	21
12 heures	30	17
13 heures	24	14

Ensuite, le clinicien va effectuer une deuxième paracétamolémie (4 à 6 heures après) et étudier les deux résultats sur le nomogramme de Prescott pour déterminer s'il doit continuer le traitement antidote. Sa décision va dépendre de la concentration plasmatique en paracétamol par référence au nomogramme tracé en semi-log qui relie les points de 200 mg/l à 4h et 30mg/l à 15h (tracé rouge). Si le résultat obtenu est au-dessus du tracé rouge, appelé « ligne de 200 », il continue le traitement. De même, pour les patients avec des facteurs de risques tels qu'une association avec des médicaments inducteurs enzymatique, un éthylisme chronique, un déficit en glutathion (malnutrition), le clinicien se base sur la « ligne de 100 » (tracé pointillé vert reliant 100mg/l à 4h et 15mg/l) [80].

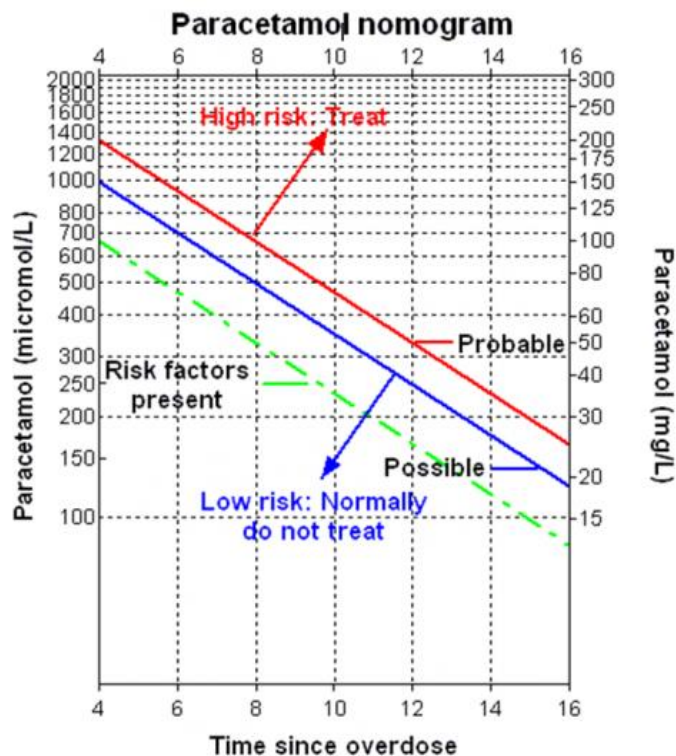


Figure 12 Nomogramme de Prescott [81]

Dans la plupart des cas, il est recommandé d'administrer le NAC jusqu'à ce que le patient est un bilan hépatique rassurant et dans certains cas, atteindre l'objectif d'une paracétamolémie quasiment indétectable (<10 µg/ml).

En cas d'hépatotoxicité, le traitement par le NAC doit être poursuivi jusqu'à ce que:

1) les transaminases hépatiques sériques tombent à moins de 1000 UI/L, la bilirubine et les valeurs des tests de la coagulation sont normaux, et le patient soit cliniquement bien.

2) le patient reçoive une greffe du foie;

3) le patient décède.

En ce qui concerne la voie d'administration de l'antidote, il s'agira soit de la voie orale ou de la Voie Intraveineuse (IV), le clinicien prendra en compte divers éléments [1] rapportés dans le tableau 4. Il est à noter les deux voies sont efficaces à proportion équivalente, exceptées dans le cas d'une hépatite fulminante où seule la voie IV est retenue [82].

Tableau 11 Tableau récapitulatif de l'administration du NAC

	Administration par voie IV	Administration par voie orale
Indications	- Altération de la vigilance - Si Insuffisance hépatique fulminante déclarée - Présence de troubles digestifs : Saignements gastro-intestinaux et / ou obstruction - Administration préalable de	- Absence de troubles de la conscience - Absence de troubles digestifs - Pas d'administration de

	charbon activé - Toxicité Potentielle du paracétamol fœtale chez une femme enceinte - Incapacité à tolérer NAC par voie orale en raison de vomissements réfractaires à la bonne utilisation des antiémétiques - Dose absorbée $\geq 5g$ chez l'adulte - $\geq 0,10mg/kg$ chez l'enfant - Dosages impossibles	charbon activé - Pas d'administration par voie intraveineuse possible
Dose administrée [52]	<u>Dose de charge :</u> 150 mg/kg dans 250 mL de G5% en 30 min à 60 min.	<u>Dose de charge :</u> 140 mg/kg
	<u>Réinjections :</u> 50mg/kg dilués dans 500 mL de soluté glucosé en 4 heures puis 100 mg/kg dans 1000 mL de G5% en 16 heures	<u>Doses d'entretien :</u> 70 mg/kg à renouveler toutes les 4 heures jusqu'à une posologie totale de 1,330 mg/kg soit 17 doses.

S'il s'avère que le patient est vu au-delà des 24h ou si des signes d'hépatite cytolytique sont déjà présents, le NAC est administré en IV selon le même protocole et sera suivi de 300mg/kg par 24heures jusqu'à la guérison [52].

L'administration par voie orale est longue et s'effectue sur 72 heures tandis que par voie IV elle n'est que sur 20 heures [60].

Remarque :

- Afin d'atténuer le goût désagréable de la forme orale, il est conseillé de l'administrer avec un jus de fruit.
- Une formulation d'administration par voie IV sera modifiée pour les patients pesant moins de 40 kg afin d'éviter un excès de liquide d'administration.

V-3.3. Contre-indications, Précautions d'emploi et Effets indésirables

Tant par voie orale que par voie intraveineuse, les traitements au NAC sont bien tolérés [67]. Les principaux effets secondaires recensés sont des troubles digestifs : stomatites, épigastalgies, nausées, vomissements, diarrhées. L'administration par voie IV a été associée à un risque de réactions anaphylactoïdes (environ 15%) [80] surtout au cours de l'administration de la dose de charge de NAC et en particulier chez l'asthmatique. Cela est lié, le plus souvent, à une administration trop rapide de l'antidote [52]. Pour éviter cet effet indésirable, il est conseillé d'administrer la dose de charge sur 1 heure et non sur 15 min [60]. L'hypersensibilité à la N-Acétylcystéine est la seule contre-indication absolue connue à ce jour. Des réactions inflammatoires locales en cas d'extravasation sont à craindre lors de l'administration par voie IV.

Il a également été observé des bronchospasmes, des œdèmes angiotoniques et plus généralement des réactions cutanées avec des crises d'urticaire légères [5] répondant généralement aux antihistaminiques. En cas de cirrhose, il est proposé de réduire la posologie à administrer [67].

Lors d'une prise en charge tardive, pour laquelle où l'insuffisance hépatique est déclarée, la pratique courante consiste à administrer le NAC jusqu'à amélioration de la fonction hépatique. Cependant, compte tenu d'un effet vasodilatateur du NAC, la prudence est de rigueur en cas d'encéphalopathie sévère accompagnée d'un œdème cérébral [68].

Le NAC est administré lors de l'intoxication au paracétamol chez la mère et ne présente pas d'effet néfaste pour le fœtus. De plus, dans certains cas, il est administré chez la mère dans la prévention de lésions hépatiques chez le fœtus hypoxique [83].

Certaines associations médicamenteuses avec le NAC, non expliquées à ce jour, sont incompatibles telles que la tétracycline, l'ampicilline et l'érythromycine [66].

V-4. Traitement de l'hépatite fulminante

Lorsque les signes d'une hépatite fulminante sont déclarés (encéphalopathie, un TP <30% avec un facteur V<30%, acidose lactique et insuffisance rénale), un contact avec un centre de transplantation hépatique doit être mis en place rapidement [52]. De plus, avant ce stade, le contact avec le centre de transplantation peut être établi dès les premiers signes d'une insuffisance hépatique : un ictère, une glycémie basse, une hyperammoniémie, une altération de la coagulation [68].

Lors de la phase tardive en complément du traitement par la NAC, il est indispensable lors de l'attente pour un transfert de greffe de surveiller d'autres paramètres tels que la glycémie, la phosphorémie, le pH, le TP, les facteurs de coagulation et une éventuelle CIVD. Au cours de cette phase, il convient de corriger une hypoglycémie ou une hypophosphorémie ; des plasmas frais congelés seront à administrer en cas de saignements ; l'encéphalopathie peut être traitée par administration de mannitol (0,5-1mg/kg). Enfin, en cas d'insuffisance rénale, une dialyse ou une hémofiltration est initiée [55].

V-5. Transplantation hépatique

Chez les patients développant une insuffisance hépatique fulminante ou étant en voie de décéder d'une insuffisance hépatique, le dernier recours reste la transplantation hépatique. Les greffes de foie sont réalisées dans des centres spécialisés, dit centre de référence.

Les paramètres de surveillance du patient développant une hépatite cytolytique retenus sont les suivants [55] :

- le taux de prothrombine
- la créatinine plasmatique
- la glycémie
- la réserve alcaline
- la lactatémie
- la phosphorémie

Les critères suivants sont les plus couramment utilisés en France pour la transplantation hépatique et ont été développés par des médecins du « *King's College hospital* » de Londres [66]. Une transplantation hépatique est nécessaire si le pH artériel est inférieur à 7,25 malgré un remplissage liquidien et administration de bicarbonates et/ou si un patient est au grade III ou IV de l'encéphalopathie, et s'il possède un temps de prothrombine supérieur à 100 secondes et une créatinine sérique supérieure à 300 $\mu\text{mol} / \text{L}$ dans une période de 24 heures. Un transfert en réanimation hépatologique est envisagé si le TP est inférieure à 20%. Le taux de survie d'un patient ayant une hépatite associée à une créatininémie $\geq 300 \mu\text{mol} / \text{L}$ est de 25 %. De même, un patient avec une acidose métabolique et un pH $< 7,3$ est à 15 % de survie [59].

D'autres formes de soutien du foie ont été utilisées, y compris des greffes de foie partielles. Ces techniques ont l'avantage de soutenir le patient pendant que leurs propres cellules hépatiques régénèrent.

L'évaluation chirurgicale de transplantation hépatique est indiquée généralement pour les patients qui présentent une hépatotoxicité ou qui présente un risque potentiel d'une évolution vers une insuffisance hépatique sévère. Si le patient présente des signes cliniques, même discrets, d'encéphalopathie et que son TP est inférieur à 40%, il sera transféré vers une unité de greffe. Dans ce contexte, l'administration de sédatifs, de vitamine K1 ou de facteurs de coagulation est dans la mesure du possible proscrite car ils faussent les critères d'indication de la transplantation.

L'utilisation des facteurs de coagulation est restreinte dans ce cas à des situations critiques telles qu'une hémorragie engageant le pronostic vital ou le résultat d'un TP inférieur à 10%.

Il est préférable d'indiquer la transplantation hépatique précocement, à savoir avant le 3^e ou le 4^e jour qui suit l'intoxication au paracétamol. En effet, plus la transplantation est retardée plus le risque de chance de survie diminue et les risques de complications augmentent (œdème cérébral, hémorragies, collapsus cardiovasculaire, insuffisance rénale).

Dans certains cas, la transplantation est contre indiquée. Les raisons sont variables d'un centre à l'autre, mais parmi celles-ci, elles incluent généralement, une sérologie VIH positive, un éthylisme actif, un état septique grave, une toxicomanie par voie IV, une pathologie psychiatrique grave [55].

Il existerait des alternatives à la greffe [55].

En effet, d'autres formes de soutien du foie ont été utilisées, y compris des greffes de foie partielles, autrement appelée la transplantation hépatique auxiliaire ou encore MARS étudiée à Lille en 2013 [84]. Ces techniques ont l'avantage de soutenir le patient pendant que leurs propres cellules hépatiques régénèrent et leur permettent d'éviter les traitements immunosuppresseurs à vie. Les patients jeunes, stables sur le plan hémodynamiques et sans hypertension intracrânienne seraient de bons candidats à cette alternative.

Cependant, si le foie artificiel a assisté transitoirement le foie natif déficient, il n'a que rarement permis d'éviter la transplantation complète.

Après avoir étudié la prise en charge des intoxications au paracétamol au SAU, que peut-nous apprendre une étude statistique sur les admissions au SAU de ces intoxications au paracétamol ?

Chapitre 3 : Etude rétrospective multicentrique au cours de l'année 2012 sur les intoxications médicamenteuses volontaires non grave admises au service d'accueil des urgences

L'intoxication médicamenteuse volontaire est une cause fréquente d'admission au service des urgences ou de réanimation pour les cas les plus graves, elle est en constante augmentation depuis une trentaine d'années pour atteindre 4/1000 habitants [85]. Les IMV sont la cause la plus fréquente de tentative de suicide chez les 15-19 ans, et diminue progressivement avec l'âge [86]. Le suicide est reconnu depuis les années 90 comme un enjeu de santé publique, malheureusement il apparaît comme la 2^{ème} cause de mortalité chez les 15 à 44 ans et la 1^{ère} cause chez les 30-39 ans en France [87].

Comme nous l'avons vu précédemment de nombreuses études sur les intoxications médicamenteuses sont faites aux Etats unis et au Royaume Uni contrairement en France où il n'existe pas de registre pour les intoxications médicamenteuses. Il nous est donc difficile d'en évaluer l'impact. Cependant, la grande tendance des intoxications est une hausse du nombre d'admissions dans les services d'accueil des urgences (200 000 par an, 2 à 4% des consultants) et des intoxications moins graves [88].

Généralement, les patients admis pour intoxication nécessitent principalement des soins psychiatriques après un examen clinique, écartant l'hypothèse d'une défaillance organique et peu souvent le pronostic vital est engagé [89]. Il est important de diagnostiquer un risque vital pour le patient et de prévenir ou traiter une éventuelle défaillance organique. L'évaluation du risque permet également d'orienter le patient vers des structures de soins adaptés.

Les examens complémentaires non toxicologiques dans les IMV sont très utilisés, seulement la fréquence des prescriptions de ces examens n'est pas connue et aucunes recommandations n'existent pour les examens de routine.

C'est dans ce contexte que l'élaboration d'une étude prospective a été lancée pour permettre d'évaluer les prescriptions d'examens complémentaires biologiques faites aux patients admis pour IMV, la fréquence des examens réalisés, la proportion de résultats biologiques anormaux en lien avec le ou les thérapeutiques utilisées, les toxiques ingérés, et mettre en avant des arguments détectant des défaillances organiques.

I. Déroulement de l'étude et ses objectifs

Face à ces prises en charge récurrentes d'intoxication médicamenteuses volontaires non graves, la première étude Excotox 1.0 bicentrique prospective (CHU d'Angers et CH du Mans) qui avait inclu 300 patients, a été initiée en 2011 pour évaluer la pertinence des examens complémentaires prescrits et à terme essayer de les standardiser. Les résultats ont démontré une grande hétérogénéité des examens prescrits, et les éventuelles anomalies, c'est-à-dire prescrire un trop grand nombre d'examens, non pertinents, pour l'intoxication mise en jeu, n'ont pas eu de conséquences en termes de prise en charge.

Afin de confirmer ces résultats à plus grande échelle, l'étude Excotox 2.0 est lancée et devient multicentrique avec l'intervention du CHU d'Angers, centre instigateur de l'étude en partenariat avec le Centre Hospitalier du Mans (CHM, SAU), l'hôpital Cochin à Paris, le CH de Brest, et le CH de Saint Malo. Le projet de cette étude a été validé lors du comité d'éthique le 3 Octobre 2011 et autorisé le 7 décembre 2011 par la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Au cours de cette période, j'effectuais mon premier trimestre de stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire au SAU du CHM, où j'effectuais un travail sur les antidotes. Mon intérêt pour ce service et l'encadrement par les médecins m'ont permis d'intégrer ce projet à la demande du chef de service.

Cependant, mon objectif, sur cette étude était différent de l'objectif principal, à savoir évaluer les intoxications au paracétamol au sein des IMV. L'utilisation des

données recueillies par l'étude Excotox m'a été accordée pour mon étude par Nicolas Lerolle, instigateur du centre d'Angers.

Mon objectif principal sur cette étude est de déterminer la place des intoxications au paracétamol parmi les différentes intoxications rencontrées et de faire l'état des lieux des intoxications au paracétamol dans la prise en charge.

II. Matériels et méthodes

II-1. Matériel

Les attachés de recherche du CHU d'Angers, avaient fourni les feuilles de recueil à remplir (Annexe 4) accompagnées d'un guide reprenant les différentes modalités de remplissage du recueil. (Annexe 5)

La feuille de recueil est divisée en 9 parties (1 page recto/verso) :

- 1) Elle concerne le médecin et n'est pas informative pour mon étude
- 2) Le patient : on y trouve les données démographiques et la durée de son hospitalisation
- 3) Les toxiques supposés : plusieurs catégories de toxiques y sont référencés. La dose supposée ingérée et l'heure d'ingestion n'ont pas été renseignées dans l'étude.
- 4) L'examen clinique : on y inscrit les résultats du score de glasgow (GCS), la fréquence cardiaque (FQ) et respiratoire (FR), la saturation en oxygène (SpO₂) et la pression artérielle (PA).
- 5) Les thérapeutiques utilisées : dont la décontamination digestive (charbon, lavage gastrique) et l'antidote NAC qui vont être pertinent pour l'intoxication au paracétamol
- 6) L'orientation initiale du patient
- 7) Le bilan demandé par le médecin
- 8) Le type de bilan de suivi réalisé et dans quel bilan délai
- 9) L'évolution après orientation initiale

II-2. Méthode

Les différents attachés de recherche clinique du CHU d'Angers ont informé les différents référents des centres hospitaliers des démarches à suivre pour le bon déroulement de l'étude. Le docteur Callahan, référent de l'étude au CHM, a retransmis aux médecins du service et moi-même, l'enjeu de cette étude et nous a présenté les feuilles de recueil de données à remplir et expliquer les modalités de remplissage ainsi que les critères d'inclusions et d'exclusions.

Tous les patients de 18 ans et plus, admis au SAU pour une IMV non grave étaient inclus. Les critères d'exclusions étaient les suivants : intoxication non médicamenteuse, intoxication non volontaire, et patients possédant des critères de gravité tels qu'un $GSC < 8$, $FR > 25/\text{min}$ ou $< 10/\text{min}$, $SpO_2 < 90\%$, $PA < 90\text{ mmHg}$ sur deux mesures consécutives.

Les premiers recueils ont débuté en décembre 2011, avec un objectif de 200 patients par centre, et se terminaient en mai 2012. Malgré notre objectif, inclure 200 patients, atteint avant la date de fin d'étude, nous avons continué le recueil de données jusqu'à la fin de l'étude. En effet, plus il y a d'inclusions, plus pertinente est l'étude.

Au cours de mon dernier mois de stage au SAU, je remplissais les recueils avec les médecins référents de l'étude, le Dr Callahan et le Dr Fonsegrive. Les différents médecins recevant des IMV au SAU étaient tenus de joindre au dossier du patient la feuille de recueil, qu'ils pouvaient également remplir. Le Dr Callahan, le Dr Fonsegrive et moi-même, vérifions et/ou remplissions les feuilles de recueil *a posteriori*. En effet, le dossier du patient contenait en grande majorité les informations nécessaires pour remplir la feuille de données. Dans quelques cas, certaines données ont été non renseignées, principalement, par manque de temps du médecin en charge du patient. Lorsque les dossiers étaient incomplets, un médecin du service ou un interne m'aidait à finaliser le recueil.

Enfin, pour rendre anonyme les feuilles de données, et pouvoir retrouver le dossier du patient si besoin de rechercher des données supplémentaires, un nombre

était accolé aux feuilles de recueil et ce nombre était reporté sur une feuille avec les noms des patients que nous gardions.

Les feuilles de recueils ont été rassemblées dans chaque centre et recueillies à Angers qui était chargé de saisir les données permettant de finaliser les résultats sous une base de données de type Excel, me permettant de traiter les informations de cette étude.

III. Résultats

III-1. Résultats généraux de l'intégralité de l'étude

Au total, 1053 inclusions ont été référencées pour l'étude Excotox 2.0. Certaines données n'ont pas été renseignées dans l'étude et les résultats qui suivent tiennent compte des dossiers incomplets. Les résultats des intoxications au paracétamol seront étudiés que sur l'échantillon des patients intoxiqués au paracétamol.

III-1.1. Répartition des différentes intoxications

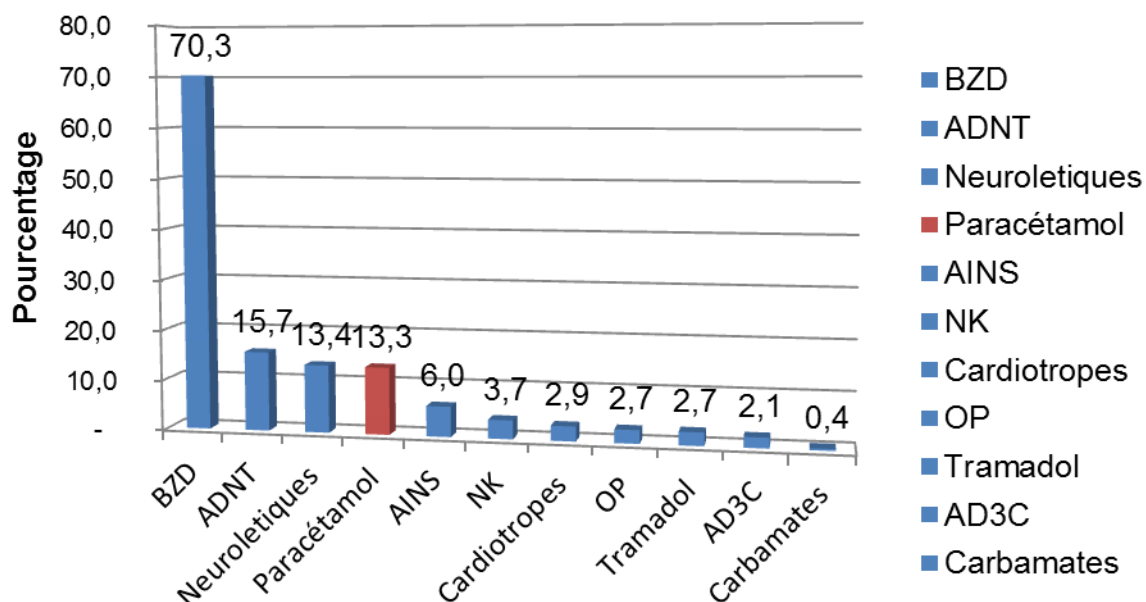


Figure 13 Répartition des différentes intoxications, place du paracétamol. (n=1053)

Parmi les 1053 patients admis, 140 patients étaient intoxiqués par le paracétamol ce qui représente 13,3%.

III-1.2. Répartition selon le sexe

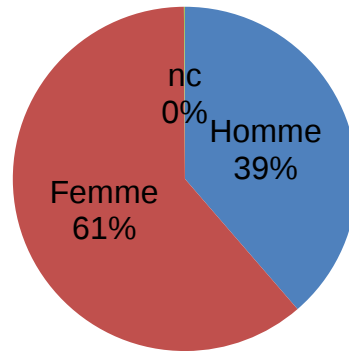


Figure 14 Répartition des patients selon le sexe (n=1053)

La majorité des intoxications se retrouvent chez la population féminine à 61% contre 39% chez les hommes.

III-1.3. Répartition selon l'âge

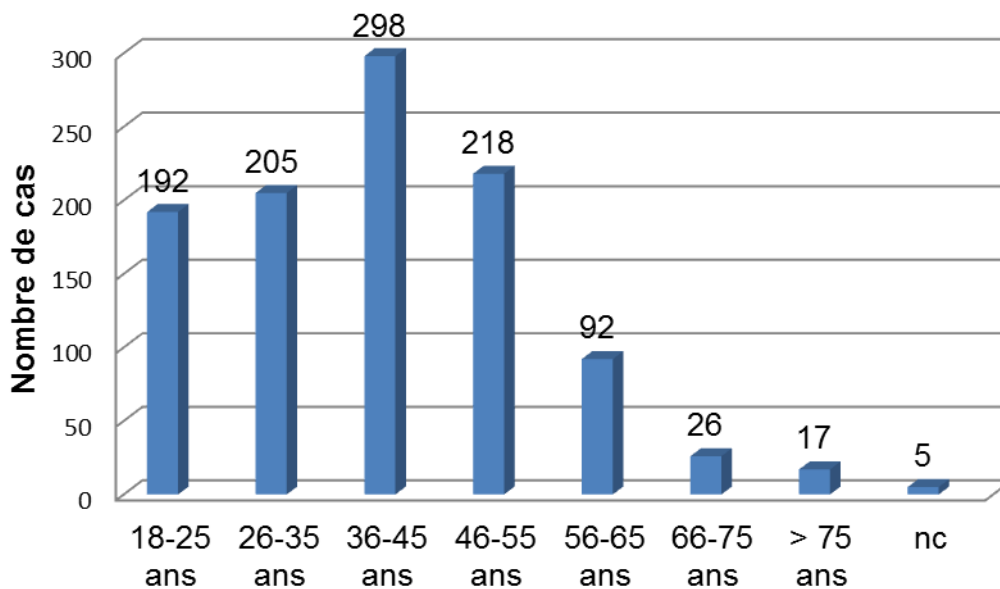


Figure 15 Répartition des patients intoxiqués par tranche d'âge (n=1053)

La moyenne d'âge est de 40 ans et la médiane de 40 ans également. La plupart des personnes intoxiquées ont entre 18 et 45 ans, cela correspond à 66% de la population de patients intoxiqués.

III-2. Résultats des intoxications au paracétamol

Sur les 1053 patients, 140 étaient intoxiqués au paracétamol. Le sujet de cette thèse portant sur les intoxications au paracétamol, cet échantillon a servi de référence pour la suite de nos résultats. Il nous permettra d'analyser le profil de cette population, les traitements spécifiques de l'intoxication au paracétamol et les résultats toxicologiques et biologiques qui en découlent.

III-2.1. Identité du patient

III-2.1.1. Répartition selon le sexe

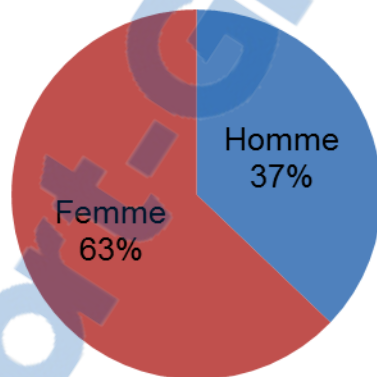


Figure 16 Répartition des intoxications au paracétamol en fonction du sexe (n=140)

Les femmes sont beaucoup plus nombreuses que les hommes à s'intoxiquer au paracétamol, elles correspondent à peu près aux 2/3 de ces intoxications.

La majorité des IMV est représentée par la population féminine et celle par le paracétamol n'est pas une exception.

III-2.1.2. Répartition selon l'âge

Tous les âges sont concernés par l'intoxication au paracétamol. Dans les 140 patients inclus dans l'étude, la plus jeune avait 18 ans et la plus âgée 92 ans soit un écart d'âge de 74 ans entre les deux.

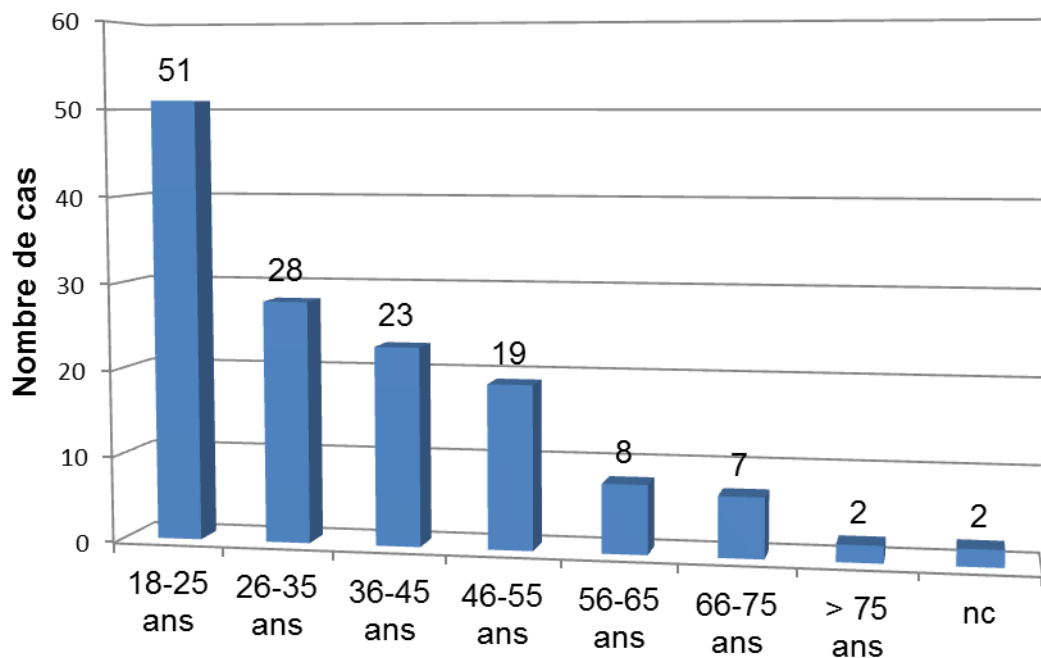


Figure 17 Répartition des intoxications au paracétamol par tranche d'âge (n=140)

La moyenne d'âge est de 36 ans et la médiane de 31 ans. La majorité des patients a entre 18 et 35 ans, cette catégorie d'âge regroupe 79 patients et correspond à elle seule 56% des patients intoxiqués. Les patients entre 36 et 55 ans sont assez représentés également dans les IMV au paracétamol. Passés les 55 ans, un faible pourcentage de patients intoxiqués au paracétamol est mis en évidence.

III-2.2. Toxiques ingérés

III-2.2.1. Association de molécules

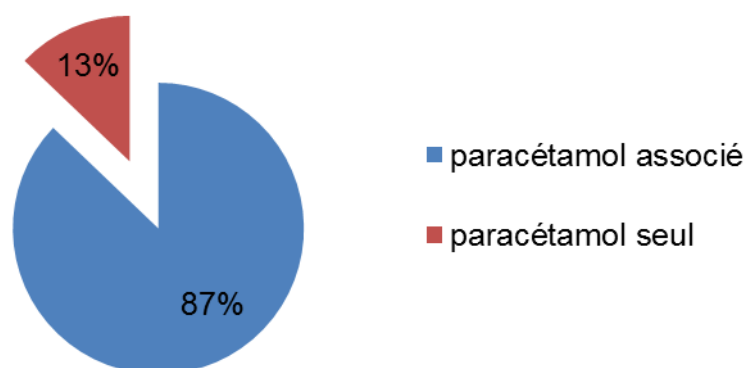


Figure 18 Association avec le paracétamol (n=140)

Lors de l'intoxication, le patient peut avoir pris du paracétamol puis d'autres produits, médicamenteux ou autres (stupéfiants, alcool). Parmi les intoxications au paracétamol, 87% patients (122 patients) étaient polyintoxiqués.

III-2.2.2. Médicaments associés au paracétamol

Tableau 12 Tableau Prise concomitante de médicaments associés au paracétamol chez les patients.

Médicaments associés	Nombre de cas
Benzodiazépine	57
AINS	25
Tramadol	19
ADNT	16
Neuroleptique	11
OP	9
AD3C	2
NK	2
Autres(antalgiques, antibiotiques...)	59



Parmi les 122 patients, quasiment la moitié d'entre eux (57 patients), avaient pris parallèlement au paracétamol, des benzodiazépines, classe pharmacologique la plus utilisée dans les IMV (Figure 13). La prise d'un autre antalgique soit d'un AINS ou de tramadol est également fréquemment associée.

Dans la catégorie « autres », 16 patients ont pris un autre antalgique qui peut être soit Lamaline®, Ixprim®, de la codéine, du dextropropoxyphène. A noter que Lamaline® et Ixprim® contiennent du paracétamol.

III-2.2.3. Association de la prise de paracétamol à la prise d'alcool

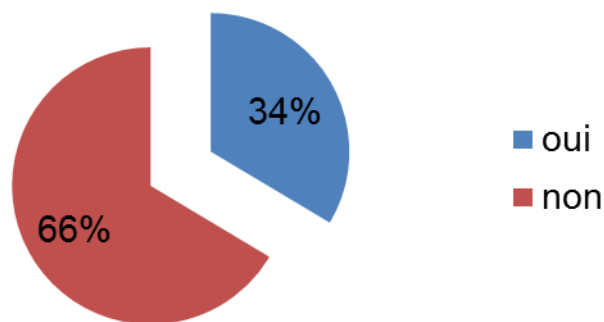


Figure 19 Présence d'alcool ou non chez les patients (n=140)

Environ un tiers des patients intoxiqués au paracétamol avaient pris de l'alcool.

III-2.3. Traitement et examens

III-2.3.1. Thérapeutiques utilisées

Tableau 13 Thérapeutiques utilisées

Thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage
Lavage gastrique	1	0,7
Charbon activé	17	12,1
NAC	48	34,2
Autres	2	1,4

Le traitement par antidote concerne 34,2% des patients admis pour une intoxication au paracétamol. A noter que parmi les 48 patients ayant reçu l'antidote, 8 d'entre eux avaient également été traités par du charbon, et ont donc bénéficié de deux thérapeutiques.

III-2.3.2. Examen clinique

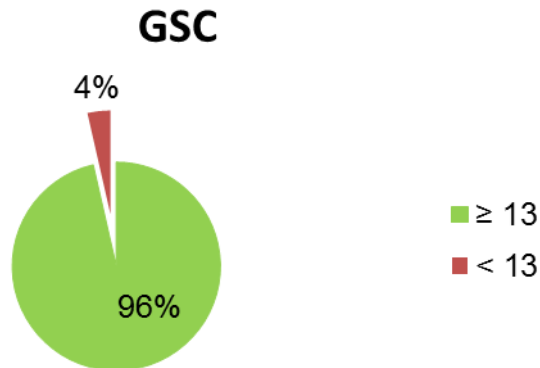


Figure 20 Score de Glasgow (n=140)

Sur l'ensemble des 140 patients, l'état neurologique est conservé (supérieur à 13) dans 96% des cas.

III-2.3.3. Bilans biologiques

Tableau 14 Bilans complémentaires réalisés chez les patients

Bilans	Réalisés	Résultats normaux	Résultats anormaux	Résultats non renseignés
Bilan hépatique	102	87	14	1
TP	98	90	29	1
Ionogramme	121	91	29	-
NFS	84	65	18	1
ECG	72	69	2	1
GDS	2	1	1	-
Lactate	2	1	1	-

NFS : Numération Formule Sanguine

III-2.3.4. Paracétamolémie

Sur les 140 patients intoxiqués au paracétamol, 74 dosages de la paracétamolémie ont été réalisés. Nous pouvons signaler que les valeurs obtenues varient entre 0 et 217 mg/l.

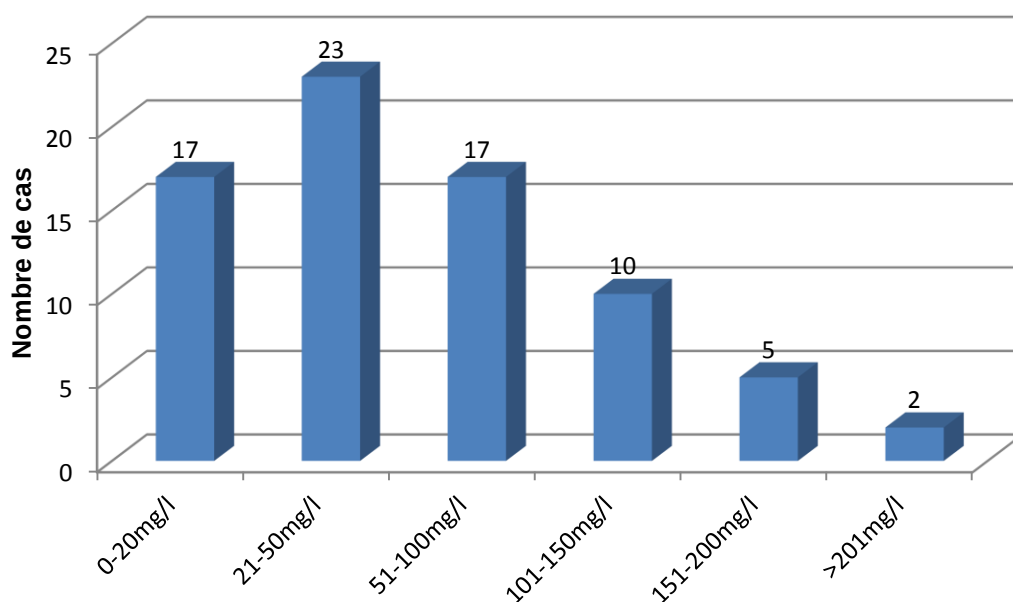


Figure 21 Répartition de la paracétamolémie (n=140)

7 patients ont une paracétamolémie supérieure à 150 mg/l, seuil où l'on considère la présence d'un risque réel d'hépatotoxicité. Pour les 17 patients ayant une paracétamolémie supérieure à 101 mg/l, un seul patient n'a pas reçu de traitement antidotique.

III-2.4. Hospitalisation et devenir du patient

Tableau 15 Répartition des patients après le SAU

	Nombre de cas	%
Sortie direct	7	5
TransfertUSIC	16	11,4
Transfert Hopital	34	24,3
Transfert Réanimation	3	2,1
Transfert autre (psy)	3	2,1
UHCD	76	54,3
Non renseigné	1	0,7

USIC : Unité de soins intensifs en cardiologie ; UHCD : Unité d'hospitalisation de courte durée

Plus de la moitié des patients sont gardés en UHCD et la plupart sont transférés dans d'autres unités de soins de l'hôpital. Seulement 5% des patients sortent après leur passage au SAU.

IV. Discussion

La première étude, initiée en 2011, Excotox 1.0 était bicentrique. Il s'agit d'une étude observationnelle. Elle avait pour but d'évaluer la pertinence des examens complémentaires prescrits dans les IMV et à terme essayer de les standardiser. L'étude Excotox 2 a été réalisée afin de confirmer les résultats de la première à plus grande échelle en sélectionnant cinq centres. La contrainte pratique ne permettant pas de réaliser l'étude sur la population, l'étude a été réalisée sur un échantillon plus important que le précédent pour obtenir un échantillon plus représentatif de la population. Dans cette même contrainte, la sélection de cinq centres au lieu de deux nous permet d'avoir un échantillonnage plus aléatoire. En effet, les cinq centres possèdent des caractéristiques différentes, ils sont de tailles différentes et se trouvent soit en milieu rural ou urbain et ont par conséquent des populations différentes.

IV-1. Nombres d'intoxications

Cette étude observationnelle que j'ai prise dans le cadre de mon étude sur les intoxications au paracétamol comporte plusieurs biais. L'étude est réalisée sur les IMV volontaire non graves, elle n'inclue donc pas les intoxications graves au paracétamol et les intoxications involontaires. De plus, elle inclue seulement les cas d'intoxications au paracétamol qui ont été admis au SAU puisque l'étude a été réalisée exclusivement dans ces services hospitaliers.

Les intoxications médicamenteuses volontaires au paracétamol de 13,3% restent moindres si on les compare à la prise de benzodiazépines s'élevant à 70,3%. Cependant, ce chiffre n'est pas négligeable. En effet, il est le premier médicament vendu sans ordonnance pris dans les IMV quand les benzodiazépines, antidépresseurs et neuroleptiques sont sur prescription médicale.

Des études similaires ont été réalisées en France dans d'autres centres hospitaliers. En effet, de 1992 à 1993, les intoxications au paracétamol [6] représentaient 5,4% des intoxications contre 7,3% en 2001-2002.

En 2007, une étude monocentrique réalisée au SAU du CHU de Montpellier [90] comptait 9% d'intoxications au paracétamol parmi les intoxications médicamenteuses admises et parmi celles-ci 88% d'entre elles étaient volontaires, 7% accidentelles et les 5% restant d'origine inconnue.

De 2008 à 2010 [7], les IMV au paracétamol étaient de 11,7% parmi les IMV admises au SAU de Grenoble.

De même, en 2010, une autre étude monocentrique réalisée aux admissions du SAU du CHU de Dijon [91] recensait 14% d'intoxications au paracétamol parmi les admissions d'intoxications médicamenteuses dont 96% étaient d'origine volontaire et 4% d'origine accidentelle.

Les études citées ont recensé toutes les admissions au paracétamol au cours d'une période donnée, elles ne comportent pas notre biais, puisque sont incluses les

intoxications au paracétamol qu'elle soit grave ou non, et volontaire ou non. Cependant, l'échantillon de ces études ne se limite qu'à un seul centre géographique.

Selon les résultats de notre étude multicentrique réalisée en 2011-2012, les IMV au paracétamol représentaient 13,3% des IMV non graves admises au sein des SAU. Les résultats de notre étude confirment les données déjà connues des autres études statistiques réalisées dans d'autres centres.

Selon les résultats de toutes ces études, on estimerait une augmentation du nombre d'intoxications de 1992 à 2012, qui aurait plus que doublé en 20 ans. Ces données justifient l'intérêt de conserver le paracétamol dans le monopole pharmaceutique et confirment que sa vente ne peut être envisagée en grande ou moyenne surface (GMS). Ce sujet étant l'intitulé du chapitre 4 sera développé de manière approfondie.

Malgré diverses études monocentriques ou multicentriques réalisées, il serait intéressant de créer un registre national des intoxications, comme celui existant au Royaume Uni, afin de pouvoir contrôler l'évolution des intoxications. Ce registre qui plus est national serait représentatif de la population et supprimerait les contraintes dues à l'échantillonnage biaisant les résultats.

IV-2. Identité des patients

La majorité des intoxications médicamenteuses volontaires au paracétamol se retrouvent chez les femmes plutôt que chez l'homme dans une proportion proche de 40- à 60%. Cette répartition est bien corrélée avec les chiffres obtenus pour les intoxications médicamenteuses volontaires de l'étude et aux données du programme national d'action contre le suicide [92] où les moyens privilégiés par les hommes sont les suicides par pendaison ou arme à feu.

Concernant la répartition d'âge, les intoxications médicamenteuses volontaires par le paracétamol sont plus fréquentes chez une population jeune de 18-25 ans avec 51 cas parmi les 140 patients (36,4%). Si l'on regroupe les 18-35 ans, plus de la moitié (56%) sont représentés par cette tranche d'âge. Les personnes de plus de 55 ans ne

représentent qu'une faible partie des IMV au paracétamol. Pour ce qui est de toutes les IMV, 66% des intoxications sont représentés chez les 18-45ans.

Ces observations sont en adéquation avec celles des intoxications médicamenteuses en général qui représente la première cause de mortalité chez les 25-34 ans.

Si l'on se préoccupe de la population jeune, population touchée par le fléau du suicide, il n'est pas étonnant de la voir largement représentée dans les IMV par le paracétamol. Les jeunes adultes se tourneraient plus facilement vers des médicaments facile d'accès et qu'ils leur sont familiers plutôt que vers des médicaments de prescriptions qu'ils n'ont pas chez eux.

Dans les IMV, le choix de la molécule est préférentiellement une benzodiazépine. Cela peut s'expliquer par le recours, pour des personnes dépressives, à une IMV impliquant leur traitement chronique, à portée de main, par des benzodiazépines, molécules considérées, par le grand public, à tort, comme plus toxiques que le paracétamol. C'est également pour cette raison que l'on retrouve des antidépresseurs dans les molécules de choix.

IV-3. Toxiques ingérés

Environ 9 personnes sur 10 ont pris un ou plusieurs produits associés au paracétamol. Pour 57% d'entre eux la prise a été associée à une benzodiazépine, chiffre peu surprenant et cohérent avec les données générales de l'intégralité de l'étude des IMV, où les benzodiazépines sont présentes à plus de 70%. De plus, ce nombreuses personnes ayant des idées suicidaires ont souvent un traitement chronique par benzodiazépine, il est donc facile d'absorber les deux.

On remarque, également que la prise de plusieurs antalgiques est présente dans les associations. La prise de paracétamol est associée aux AINS (25 cas), au tramadol (17 cas), aux opioïdes (9 cas) et également à d'autres médicaments antalgiques contenant du paracétamol. Même si les psychotropes dominent largement les IMV, de

part ces résultats, les médicaments antalgiques font également partie d'une classe thérapeutique de choix dans les IMV [6] [93].

La prise d'alcool associée au paracétamol est de 34%. Il faut noter que la prise d'alcool associée dans l'étude ne spécifie pas s'il s'agit d'une prise aiguë ou d'une prise chronique.

La présence d'alcool associée au paracétamol dans les IMV pourrait être également expliquée par les raisons suivantes liées à la tentative de suicide :

- Dans l'intention de mettre fin à leur jour, et selon les croyances populaires, les personnes pensent souvent que les médicaments et l'alcool « ne font pas bon ménage » et augmenterait ainsi le risque léthal. Cela est vrai pour l'éthylisme chronique qui est un facteur aggravant de la toxicité du paracétamol. Or, la prise d'alcool aiguë d'alcool ralentit le métabolisme du paracétamol et diminue sa toxicité.

- La prise d'alcool même à faibles doses est bien connue pour provoquer des modifications du comportement [94], en exerçant un effet psychostimulant excitant qui entraîne une désinhibition du comportement. Cet effet peut être un élément moteur du passage à l'acte. L'alcool est populairement considéré comme le remède du « mal-être » pour oublier les soucis.

IV-4. Traitements et examens

IV-4.1. Thérapeutiques utilisées

L'antidote, la N-acétylcystéine, a été administré dans plus de 34% des cas d'intoxications au paracétamol recensés dans les SAU. Bien que dans de nombreux cas, l'intoxication ne se conclut pas à une intoxication grave. Il est préférable de prévenir l'hépatotoxicité préjudiciable à la survie du patient en administrant l'antidote dans l'attente des résultats sachant qu'il est toujours possible d'arrêter le traitement antidotique après le résultat de la paracétamolémie. De plus l'antidote, par son innocuité, possède un bon rapport bénéfice/risque et est largement préconisé dans les protocoles de prise en charge.

Le charbon activé (12,1%) et le lavage gastrique (0,7%) sont moins utilisés que l'antidote. En effet, ces derniers sont préconisés dans les 2 premières heures après l'ingestion. Or, souvent le délai entre l'ingestion et la prise en charge du patient n'est pas connu ou dans certains cas supérieur à 2 heures. Cela explique la faible utilisation de la décontamination digestive et le lavage gastrique, méthode dite « invasive », peut être mal vécu par les patients.

IV-4.2. Examen clinique

Dans la majorité des cas, le score de Glasgow est supérieur à 13 à 96%. En effet, une altération de l'état neurologique n'est pas significative d'une intoxication au paracétamol. Les cas ayant un score de Glasgow inférieur à 13 sont des cas d'intoxications polymédicamenteuses. De plus, il faut noter que l'étude est basée sur des cas non graves d'IMV et dans les critères de non-inclusion apparaissait le score de Glasgow inférieur à 8.

IV-4.3. Bilans biologiques

Les principaux bilans biologiques ont été réalisés avec majoritairement des résultats normaux. Dans plus de 70% des cas (102 cas pour 140 patients) le bilan hépatique a été demandé, malgré le moindre nombre d'intoxication grave au paracétamol. On suit le même raisonnement que l'antidote à savoir le risque est trop important pour laisser passer une hépatotoxicité, le bilan hépatique est indispensable devant toute suspicion d'intoxication au paracétamol. De plus, « le bilan biologique prime toujours sur l'analyse toxicologique » [52]. Sur les 14 résultats anormaux du bilan hépatique, 10 cas ont été recontrôlés ultérieurement et 1 cas a été affecté en Unité de Soins Continu.

IV-4.4. Paracétamolémie

Un peu plus de la moitié des patients ont eu un dosage sérique du paracétamol. Elle est réalisée dans les 4 heures après l'ingestion du paracétamol. Avant ce délai, la mesure n'est pas interprétable. Pour pouvoir interpréter ces valeurs de paracétamolémie en les confrontant au nomogramme de *Prescott, Rumack-Matthew*, il nous manque l'heure d'ingestion. Cela, nous aurait permis de faire une distribution des résultats de

paracétamolémie sur le nomogramme. Néanmoins, le nomogramme comportent des limites, notamment dans le cas de polyintoxications qui nous l'avons vu est présente pour 9 cas sur 10, et serait ici peu informative. Dans ce cas, les données de paracétamolémie peuvent nous permettent d'apprécier la gravité de l'intoxication.

Si l'on se réfère au nomogramme de Prescott (Figure 12) et au tableau de résultats de paracétamolémie (Tableau 10) du chapitre 2. Seulement 7 cas sont au-delà de 150 mg/l et représentent un risque réel d'intoxication. De plus, on a noté que pour 17 patients ayant des valeurs supérieures à 101 mg/l, un seul n'a pas reçu le traitement antidote. Or, selon les protocoles de traitement (Tableau 10), 4h après l'ingestion, si le patient a une paracétamolémie supérieure à 100 mg/l, cela témoigne d'un risque potentiel d'hépatotoxicité et il reçoit donc l'antidote. De même pour un sujet normal, seulement si l'heure d'ingestion est supérieure à 6h. On peut donc conclure que sur ces 17 patients, 16 avaient un risque potentiel d'hépatotoxicité.

Les autres résultats de paracétamolémie ne peuvent être interpréter qu'en connaissant l'heure du dosage et de l'ingestion de la dose potentiellement toxique. C'est une des raisons qui confirme que le bilan hépatique est indispensable pour la prise en charge.

De même, il aurait été intéressant de connaître la dose supposée ingérée qui est également très pertinente pour la prise en charge et c'est sûrement de cette DSI que le médecin urgentiste a pris la décision d'effectuer ou non la paracétamolémie. Nous aurions pu confronter également les données de cette DSI par rapport aux résultats de la paracétamolémie.

IV-5. Hospitalisations

Rare sont les patients qui à l'issue de leur passage aux urgences pour une intoxication au paracétamol sortent directement. Ils sont, en effet, plus de la moitié à être transférés en UHCD ou dans d'autres services hospitaliers. 11,4% des patients ont été transférés en unités de soins intensifs de cardiologie et 2,1% en réanimation pour un suivi plus intensifs. Ces chiffres s'expliquent, le plus souvent, par des cas de polyintoxications.

Souvent le transfert en UHCD permet de continuer la prise en charge du patient et de « désengorger » le service d'urgence. Au centre hospitalier du Mans, lors d'une IMV, il est proposé systématiquement au patient une consultation psychiatrique. Cette consultation n'apparaît pas sur les chiffres de l'étude puisqu'il ne s'agit pas d'un transfert mais d'une consultation au sein des services.

V. Conclusion de l'étude

Le paracétamol est un médicament couramment utilisé dans les IMV. Il est d'ailleurs le premier médicament sans prescription retrouvé dans les IMV, et fortement présent dans les populations adultes jeunes où les taux de suicide sont fréquents et en augmentation. Les risques d'hépatotoxicité des cas de notre étude n'ont pas pu être clairement analysés. Le délai d'ingestion et le nombre de facteurs individuels aggravant, manquant dans les données de l'étude, nous auraient permis de conclure sur ce point.

Bien que généralement peu grave lorsqu'elles sont prises en charge rapidement et lorsque les quantités ingérées restent moindres. La vigilance reste de mise car les comportements à risque s'intensifient de plus en plus. La mise en place d'un registre national des intoxications serait intéressante pour contrôler l'évolution des intoxications.

Le nombre d'intoxications au paracétamol risque également de s'amplifier si la France décide de suivre des modèles économiques similaires à d'autres pays en ouvrant le marché pharmaceutique et permettant ainsi la vente du paracétamol sans contrôle pharmaceutique.

Chapitre 4 : Les risques de la libéralisation du paracétamol, conséquence de l'automédication ?

I. Qu'est-ce que l'automédication ?

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [95], en 2000, « l'automédication responsable consiste pour les patients à soigner certaines maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées ».

En d'autres termes, l'automédication signifie une prise médicamenteuse de sa propre initiative en l'absence de consultation/prescription médicale et de dispensation par un pharmacien, si les médicaments sont disponibles en dehors des pharmacies.

Les usagers peuvent se constituer un stock de médicaments, par le biais des « surprescriptions » des médecins, qui excèderait les normes de 30 à 70% [96] et des médicaments restants des conditionnements des laboratoires contenant parfois plus d'un traitement. L'automédication consiste également à se procurer des médicaments dont il ne dispose pas dans son armoire familiale.

Cependant, l'OMS met l'accent sur l'automédication dite responsable. Elle entend par « responsable » une automédication permettant de traiter des symptômes courants et bénins, pour une durée limitée, sans l'intervention du médecin mais avec le conseil du pharmacien. Ceci correspond à une vision normative qui s'appuie sur des pratiques concrètes.

Le marché de l'automédication était pourtant peu présent avant 2005, mais son attractivité s'est renforcée, notamment grâce aux vagues de déremboursement de médicaments au cours de ces périodes. En effet, selon une étude [97], le secteur a crû de 9% à 410% dans certaines de 2007 à 2008, et en 2008 sept français sur dix déclarent avoir recours à l'automédication.

Cet engouement pour l'automédication, va peu à peu modifier les organisations et voir émerger de nouveaux types de marché permettant une facilité d'accès à ces

médicaments sans ordonnances. En 2008, la vente en libre accès dans les officines est autorisée. Le paracétamol est alors disponible devant le comptoir mais reste sous contrôle pharmaceutique. A partir de 2010, la vente en ligne va se développer dans certaines pharmacies de France, et sera légiféré en début 2013 [95]. En 2014, les politiques proposent de soumettre un projet de réforme préconisant la fin du monopole pharmaceutique sur les médicaments à prescriptions facultatives [98].

II. Les enjeux de la libéralisation du paracétamol

Dans le rapport de l'ANSM relatif à l'analyse des ventes de médicaments en 2013 [48], parmi les trente substances actives les plus vendues en ville, le paracétamol s'affiche comme celle **la plus vendue en France**, seule ou en association. Cette analyse comprend les spécialités à PMO et les spécialités à PMF.

Au regard de ces chiffres, le paracétamol apparaît comme un produit de consommation courante, plus de **500 millions de boîtes** ont été vendues en 2013. La France comptant environ 65 millions d'habitants cela représente un peu plus de 7 boîtes/habitants. Une banalisation du paracétamol s'installe du fait de la consommation grandissante de ce produit et d'une image de produit sûr qu'il véhicule au public. En effet, le paracétamol est prescrit toutes les catégories d'âge de la population y compris chez les nourrissons, et il fait partie des produits que l'on retrouve le plus fréquemment dans les armoires à pharmacie familiales.

C'est ainsi que le paracétamol s'affiche comme le grand leader du marché de l'automédication. Ce marché « juteux » réservé aujourd'hui exclusivement aux pharmacies attire les convoitises.

Le marché de l'automédication n'est pas simplement encouragé par les grandes distributions qui y voient un nouveau type de service à offrir à leur clientèle et qui plus est un profit inéluctable pour leur entreprise. Il est également motivé par les consommateurs, adeptes de l'automédication, qui déclarent y voir plus d'autonomie, un gain de temps et d'argent. Dans ce cas, il n'est pas surprenant de voir des

consommateurs sensibles à l'argument d'une baisse de prix des médicaments, avancé par les GMS.

Les pouvoirs publics encouragent également cette pratique afin de réaliser des économies substantielles. En effet, pour chaque automédication faite, cela allègerait la charge du médecin, l'Association Française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable (Afipa) estime l'allègement en moyenne à 17 consultations par semaine, soit environ 49 millions par an [99] dont la sécurité sociale n'aurait pas à s'acquitter. Les laboratoires profitent également de l'automédication en multipliant les produits en libre-accès [100], notamment des associations de molécules, où le paracétamol est largement présent (doli état grippal® par exemple...).

Les mutuelles profitent également de ce marché lucratif, pour promouvoir, des options de remboursements sur des produits non remboursés, incitant indirectement à la consommation et à l'automédication. C'est ainsi que chaque année, le pharmacien est amené à voir des patients, désirant bénéficier de ces forfaits, acheter des médicaments non remboursés.

En libéralisant les médicaments non remboursés dont le paracétamol, on augmenterait soi-disant le pouvoir d'achat et diminuerait les dépenses publiques. Ce volet économique est pourtant indissociable du volet de la santé, puisqu'il s'agit de la commercialisation de médicaments. Les pharmaciens en connaissent les risques et se positionnent alors dans le rôle qu'ils connaissent le mieux celui de professionnels de santé afin d'exercer ainsi leur cœur de métier : prévenir et soigner.

III. Les risques encourus par la libéralisation

Cette libéralisation du paracétamol est effective dans d'autres pays occidentaux. En reprenant les résultats des études vus dans le chapitre 1, nous pouvons clairement identifier les risques.

Aux Etats-Unis et en Europe du Nord, le paracétamol est l'analgésique qui est le plus couramment surdosé [10], soit par inadvertance ou dans l'intention de se suicider.

Aux Etats Unis, pays où la libéralisation du paracétamol s'est largement démocratisée, le paracétamol, qui plus est en grand conditionnement (100 à 500 comprimés), est disponible en libre service dans les supermarchés, les drogueries, les stations services... Cette facilité d'accès du paracétamol n'est néanmoins pas sans conséquences où l'on peut voir un nombre inquiétant d'intoxications au paracétamol.

Après la fin des années 1990, les recherches ont montré que l'intoxication au paracétamol était la première cause majeure responsable des IHA aux Etats-Unis [101]. Dans la moitié des cas elle serait due à un surdosage involontaire. Un rapport édifiant paru en 2005 [3] relatif aux hépatites fulminantes induites par le paracétamol, met toujours en évidence l'importance des intoxications au paracétamol et fait de cette problématique un véritable enjeu de santé publique. Les résultats des études nous montrent que l'hépatotoxicité due à un surdosage en paracétamol dépasse de loin les autres causes de l'insuffisance hépatique aigüe aux Etats-Unis [3].

La FDA [101] essaie pourtant de limiter le problème des intoxications au paracétamol. En 1998, elle conclut un règlement exigeant la mise en place d'un label sur les conditionnements pour mettre en garde sur l'utilisation de l'alcool. En 2002, pour mettre l'accent sur l'hépatotoxicité des produits OTC, elle rajoute sur les conditionnements un avertissement des risques hépatotoxiques et sensibilisent les fabricants et les professionnels de santé sur les risques de lésions hépatiques. En 2004, elle a lancé une campagne d'éducation publique pour sensibiliser les consommateurs à comprendre comment utiliser le paracétamol. Elle demande également de l'aide au conseil d'Etat des pharmacies pour ajouter de nouvelles exigences : générer des étiquetages sur les produits de prescriptions contenant du paracétamol et enseigner aux patients la dose maximale recommandée et d'éviter les boissons alcoolisées pendant la durée du traitement.

En 2007, un groupe multidisciplinaire est mis en place afin d'envisager des mesures supplémentaires pour diminuer le nombre d'intoxications. En 2009, un renforcement de l'étiquetage des produits en vente libre contenant du paracétamol est institué. La FDA étend également ses programmes d'éducation au grand public et aux professionnels de santé. En 2014, la FDA annonce le retrait de la vente de la

dispensation de produits contenant une association de molécules dont le paracétamol est supérieur à 325 mg [102].

En Europe, le Royaume-Uni ferait également état de ce même constat [6]. Il fut le précurseur de la libéralisation des médicaments en Europe, en permettant il y a plus de cent ans l'automédication en dehors des pharmacies. La vente en ligne est également disponible, mais contrairement à la France, le secteur est dominé par des « pure players », des investisseurs, n'ayant aucun lien avec la pharmacie et où il n'est pas nécessaire d'être pharmacien.

La disponibilité du paracétamol a contribué à sa popularité comme le médicament pris le plus souvent délibérément pour se suicider.

Comme nous l'avons vu, le Royaume Uni a connu des épidémies d'auto intoxications au paracétamol des années 1980 à 1990. Une législation a été instituée par le gouvernement britannique en 1998 visant à restreindre les ventes et les stocks nationaux de paracétamol et à réduire la dose consommée des surdosages impulsifs [10]. La vente serait limitée à 32 comprimés par boîtes en pharmacies et 16 comprimés en dehors des pharmacies. Les mesures de restrictions auraient permis de réduire le nombre de comprimés pris lors d'un surdosage, et par conséquent une baisse des admissions dans les centres de transplantation. Cependant, cela n'aurait cependant pas diminué l'incidence de l'hépatite sévère [103]. De 1999 à 2008 [10], on comptait encore 57% des IHA dues à un surdosage en paracétamol. En 2010-2011, plus de dix ans après les mesures de restriction, le NPIS [11] classe le paracétamol en tête de liste des molécules pharmaceutiques les plus impliquées dans les intoxications.

Le nombre édifiant d'intoxications au paracétamol n'est pas la seule conséquence de la vente en libre-service. Les chaînes de pharmacies, dont les plus connues comme Boots et Llyods, sont localisées dans des villes de taille relativement importante privant ainsi la population des pharmacies de proximité. Pour remédier à cette désertification officinale, 6000 médecins exercent le rôle du pharmacien dans ces zones.

En Suède, pays qui avait pourtant déclaré 42% d'intoxications au paracétamol de 1994 à 2003, il a été décidé en 2009 d'autoriser la vente de paracétamol dans les bureaux de tabac, les stations-services et supermarchés. Le constat ne s'est pas faire attendre : entre 2009 et 2013 les ventes en paracétamol ont explosé avec une progression de 60% en dehors des officines et de 7% dans ces dernières [104]. Parallèlement, le nombre d'hospitalisations suite à un surdosage en paracétamol a doublé depuis qu'il est en vente libre et le centre d'information antipoison a enregistré une augmentation de 36% du nombre d'appels au cours de cette même période. Face à cette situation alarmante, l'Autorité du médicament suédoise a demandé le retrait de la vente du paracétamol en dehors du monopole pharmaceutique. Ainsi, au 1^{er} mars 2015, le paracétamol sera de nouveau disponible uniquement en pharmacie d'officine.

Comme nous avons pu le voir, dans le chapitre 1, dans d'autres pays occidentaux, le nombre d'intoxications au paracétamol est considérable. En Suisse [12], le nombre d'appels concernant les intoxications au paracétamol a doublé entre 1995 et 2008. L'Australie [10] compte 36% des IHA dues au paracétamol.

En revanche, à l'échelle mondiale, les différences d'étiologies dans les pays en voie de développement s'expliquent par une médication moindre que dans les pays occidentaux. L'intoxication au paracétamol est nulle dans ces pays.

Cependant, l'Espagne, se démarque des autres pays occidentaux par des résultats très faibles, de l'ordre de 2% d'IHA causées par le paracétamol. Cette faible incidence de surdosage en paracétamol dans ce pays est probablement due au fait que le paracétamol est rarement utilisé à visée suicidaire, et de plus ce n'est pas un médicament vendu en vente libre, comme il l'est dans d'autres pays [14].

L'Allemagne et la France, qui possèdent un système similaire, sont en train de voir une augmentation progressive d'intoxications au paracétamol.

Le système allemand détient encore son monopole pharmaceutique que ce soit pour les médicaments délivrés sur ordonnance et d'automédication. Cependant, la vente en ligne possède un temps d'avance sur la France, puisqu'elle a été autorisée en 2004. Ce type de marché connaît un succès croissant outre-Rhin. L'incidence des

intoxications au paracétamol sur les IHA en Allemagne était de 15% de 1996-2005. Il serait intéressant de voir si ce chiffre a augmenté depuis la vente en ligne.

La France, pays qui maintient certaines restrictions sur les ventes de paracétamol, révèle relativement peu de cas comparée aux USA et au pays Anglo-Saxons. Cependant le nombre d'intoxications augmente [6] en conjonction avec une augmentation globale des ventes [48].

Comme nous l'avons constaté dans le chapitre 3, le nombre d'intoxications a plus que doublé en 20 ans. Il faut également noter que toute augmentation du nombre d'intoxications a pour corollaire une augmentation du nombre d'hospitalisations qui représente un coût à l'assurance maladie.

Dans les axes prioritaires de prévention du suicide, on trouve l'approfondissement de la connaissance épidémiologique, les IMV en font donc partie [92]. Parallèlement à l'augmentation du nombre de suicides, les recours aux services d'urgences pour intoxication médicamenteuse sont fréquents et tendent même à l'augmentation [6]. Le paracétamol est la première molécule prise sans ordonnance dans les IMV. Il ne serait ainsi pas surprenant de voir une explosion de cas d'hépatites iatrogènes dues au paracétamol, comme nous le constatons au Royaume-Uni par exemple, si ce dernier devenait disponible en libre accès en dehors des officines.

De plus, si le marché des médicaments sans prescriptions devait être partagé et entraîner, comme au Royaume-Uni, la fermeture des officines de proximité, obligeant alors les médecins à combler le déficit d'activité pharmaceutique. Il serait difficile, en France, d'imaginer un tel recours lorsque l'on sait qu'une pénurie de médecins est déjà présente dans les campagnes.

Pour conclure, nous tenterons de répondre à la question suivante : Pourquoi devoir acheter en pharmacie son paracétamol, établissement de santé sous le contrôle d'un professionnel de santé diplômé habilité à vendre des médicaments ?

En première réponse à cette question, les précédents résultats nous permettent de conclure que le nombre d'intoxications au paracétamol est plus important lorsque le paracétamol est disponible en dehors des officines.

La présence d'un pharmacien dans la délivrance du paracétamol a donc un rôle essentiel que nous allons étudier.

IV. Le rôle du pharmacien

Le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge des pathologies chroniques et/ou aiguës, aussi bien bénignes que graves. Ses connaissances acquises au cours de six années d'études universitaires et son expérience professionnelle officinale, lui permettent de gérer de nombreuses pathologies dites « de comptoir » notamment lors du conseil pharmaceutique. Ce dernier n'est autre qu'un échange entre le patient et son pharmacien, ressemblant fortement à l'anamnèse médicale. Il s'intéressera aux symptômes du patient, ses pathologies chroniques (insuffisance hépatique, rénale...), son traitement en cours, son poids, ses antécédents... Le pharmacien est le seul professionnel de santé habilité à proposer un médicament adapté à la pathologie d'un patient sans avis préalable du médecin. Le pharmacien connaît le patient : son mode de vie, ses antécédents, son traitement et peut ainsi lui délivrer un conseil personnalisé et adapté.

Il est vrai que le patient se connaît toujours mieux lui-même qu'une tierce personne. Cependant, des outils, en plus de la communication et de l'interrogatoire au comptoir, sont à la disposition du pharmacien pour accéder à ces informations. En effet, le pharmacien dispose de l'historique informatique de son logiciel informatique lorsque le patient est connu de la pharmacie. Ou il dispose encore du dossier pharmaceutique (DP), correspondant à un historique national du dossier patient. C'est un outil informatisé professionnel propre aux pharmaciens, dont le contenu est rattaché à la carte vitale du patient. Le DP est une extension de l'historique du patient avec les médicaments délivrés dans différentes pharmacies. Les informations du DP sont la propriété du patient et il peut refuser au pharmacien d'y inscrire les médicaments qu'il ne souhaite pas renseignés. Toutefois, cet outil permet de sécuriser la délivrance du

paracétamol au comptoir. Grâce à ces outils et l'interrogatoire du patient sur sa « consommation » de médicaments en général, le pharmacien est à même de repérer un éventuel surdosage dû à une association de médicaments contenant du paracétamol ou encore un traitement diminuant le seuil de toxicité du paracétamol. L'offre OTC, aussi pléthorique soit elle, abonde de médicaments contenant du paracétamol en association (Annexe 2). L'œil averti du pharmacien connaissant ses produits permet de sécuriser la délivrance et peut également empêcher une automédication injustifiée.

C'est d'ailleurs grâce à ces outils informatiques et les connaissances qu'ils apportent, dont le pharmacien dispose, que la vente en ligne reste à minima contrôlée et encadrée par le pharmacien. De plus, la vente en ligne, réservée exclusivement aux pharmaciens, permet d'assurer le contrôle de la provenance des produits pharmaceutiques via le circuit de distribution des médicaments (Annexe 3) et éviter ainsi la contrefaçon. En revanche, celle-ci peut connaître des dérives et subir des piratages, expérience malheureuse d'une pharmacie girondine parue dans les faits divers [105].

De même, pour les formes pédiatriques il existe différents dosages adaptés à l'âge et au poids de l'enfant. Le pharmacien se doit de vérifier la concordance du poids et de l'âge par rapport au dosage. Quand bien même, tout est valide sur l'ordonnance par exemple, le pharmacien doit prendre la boîte correspondant au dosage préconisé. Ce geste en apparence simple, n'est pas anodin, une erreur de délivrance de boîte et il y a risque de surdosage. Les laboratoires pharmaceutiques contribuent à améliorer la délivrance des formes pédiatriques par le moyen d'un code couleur correspondant aux différents dosages (Annexe 1) permettant aux pharmaciens de les différencier lors de la délivrance. Mais il avertit également les patients, avec plusieurs enfants d'âge différents, d'associer une couleur à un enfant, évitant les surdosages. En effet, le patient retient plus souvent la couleur de la boîte que le dosage. Une nouvelle forme de paracétamol pour les enfants est disponible (Annexe 1). Il est également du rôle du pharmacien d'expliquer et d'informer le patient sur le mode d'administration du médicament aussi bien sur le dosage que sur la forme. En effet, le marché abonde de formes différentes, vu dans le chapitre 1, afin de répondre à la demande et au plus grand nombre. Il convient alors de rappeler les voies d'administration de chaque spécialité.

Le pharmacien a pour mission de déclarer les cas de pharmacovigilances. Lorsque ce dernier observe un effet indésirable non référencé, il est de son devoir de le reporter, comme par exemple le cas isolé et rare du syndrome de Lyell chez une fillette de 5 ans que nous avons cité dans le chapitre 1.

Le pharmacien de par son savoir-faire est un expert du médicament, il est donc légitime qu'il connaisse les posologies du paracétamol, ses indications, ses précautions d'emploi, sa toxicité... En revanche, avec l'automédication, cette responsabilité est déléguée au patient. Une étude prospective [90] a été menée dans une officine sur les connaissances des patients sur le paracétamol. L'étude montre que sur la connaissance de la dose maximale à prendre par prise, plus de la moitié avait des réponses positives. De même, le constat des connaissances sur la dose maximale journalière, l'intervalle minimal entre deux prises, la quantité de paracétamol par boîte, la prise chez la femme enceinte et surtout la toxicité du paracétamol, était insuffisant. On comprend alors que mettre en vente libre le paracétamol, sans contrôle pharmaceutique, a pour effet de banaliser davantage l'utilisation du paracétamol comme un produit de consommation courante, rendant ainsi le produit plus dangereux du fait de la méconnaissance des risques par les consommateurs.

Nous avons vu que des études montraient qu'une administration de 5 grammes de paracétamol contrôlé et prescrit par le médecin pouvait être envisageable pour soigner la douleur d'extraction dentaire. Ce « nouveau schéma posologique » pourrait perturber les patients sur leurs connaissances. De plus, la posologie journalière de 4 grammes journalière est réservée sur avis médical. Sachant qu'il existe des risques de toxicité augmentés par les facteurs aggravants (alcoolisme chronique, association médicamenteuse...), la posologie journalière recommandée est de 3 grammes. Le pharmacien s'avère donc indispensable dans ce type de situation au comptoir où des schémas posologiques doivent être contrôlés par un œil expert et pour réorienter si nécessaire le patient vers son médecin. Il aura également pour rôle essentiel d'informer et de rassurer le patient.

L'automédication, encadrée par le pharmacien, est essentielle. Le système actuel garanti une certaine sécurité évitant ainsi l'explosion de cas iatrogènes au paracétamol comme ceux décrits, en particulier, au Royaume Uni.

Cependant, le système actuel infantilise le patient, et tant que cette fausse illusion d'autonomie lui sera donné, le système sera toujours remis en question. La seule véritable autonomie dont disposent les patients aujourd'hui c'est la prise en charge financière de leurs traitements. Or, la finalité de tout commerce même s'il s'agit de la santé doit satisfaire le principal intéressé, le patient. C'est alors que le pharmacien devra s'adapter et se positionner pour garantir la sécurité de l'usage des médicaments tout en satisfaisant sa patientèle.

L'idée que le patient n'est pas assez compétent pour choisir son médicament au lieu de le lui apprendre, revient, entre autre, à lui prescrire sans qu'il soit remboursé. L'autonomie englobe trois paramètres : l'action, la volonté et la pensée. Cela suppose un savoir faire, une connaissance, un esprit critique, une compréhension et enfin une décision. Ces compétences acquises par le pharmacien et comme nous l'avons vu insuffisante chez le patient, bloque ainsi l'autonomie du patient. Néanmoins, le pharmacien peut accompagner le patient en lui fournissant des moyens intellectuels lui permettant d'acquérir un savoir sur les médicaments. Cela passe par l'éducation du patient et de l'information. Aujourd'hui, on observe que le patient à défaut de se tourner vers le pharmacien, va aller chercher les informations sur Internet, dans les forums de discussion pour y trouver des conseils et des avis autour de lui. Les gens ont conscience qu'il existe des risques avec les médicaments, ils n'ont d'ailleurs pas attendu l'affaire du médiateur pour s'en rendre compte, mais pour la plupart ils ne savent pas lesquels.

Des outils d'aide et d'information à l'automédication sur le paracétamol sont déjà mis en place et à la disposition du pharmacien tel que la fiche d'aide à la délivrance pour le paracétamol édité par l'ANSM (Annexe 6). L'idée d'apposer des labels d'avertissements (sur la toxicité hépatique, la vigilance avec d'autres produits contenant du paracétamol, l'alcoolisme...) sur les conditionnements du paracétamol, comme aux Etats-Unis, serait également un outil d'aide à l'automédication.

Afin d'améliorer les connaissances des patients sur les dangers du paracétamol, il serait intéressant de renforcer les mesures d'encadrement et de formation faite par le pharmacien au comptoir. Ce renforcement reposerait essentiellement sur la communication en proposant par exemple des animations d'ateliers d'éducation thérapeutique menées par le pharmacien sur « Comment bien se soigner tout seul ? avec l'aide de mon pharmacien » en y incorporant des outils de réflexions qui sensibiliseraient le patient sur les risques de l'automédication et lui apporter des connaissances globales sur le paracétamol. Cela pourrait être communiquer en créant une journée consacrée à l'automédication. Ce rôle du pharmacien éducateur, renforce la confiance des patients pour leur pharmacien. Les nouvelles missions d'éducation thérapeutique pour les pathologies chroniques (traitement sous AVK), difficiles à mettre en place ont finalement trouvées leur place dans la pratique officinale.

L'automédication est amenée à évoluer dans les années à venir « le rôle du pharmacien est de faire évoluer le cadre légal et réglementaire, en faisant prendre conscience aux politiques les enjeux, en bousculant parfois les acteurs car la communication peut se développer de façon anarchique [106]. L'autonomie du patient devra être encadrée en préconisant le pragmatisme. » Il serait intéressant pour cela de clarifier le système de soins : en redonnant « le rôle au médecin de soigner les pathologies lourdes et sévères, le pharmacien en opérant le tri du premier recours et traiter lui-même les pathologies quotidiennes et laissant aux urgences, au bout de la chaîne, le traitement des pathologies urgentes » [106].

Le pharmacien dans son rôle de professionnel de santé de proximité, participe aux soins de premier recours, au dépistage, et accompagne le patient. Son rôle est fondamental dans le conseil et la dispensation du médicament où il y trouve d'ailleurs pleinement sa place dans l'automédication.

Conclusion

Le paracétamol est un médicament largement prescrit et utilisé. Cependant, l'image de produit sûr qu'il véhicule n'en fait pas pour autant un produit de grande consommation. En effet, comme nous l'avons vu, pris à mauvais escient en surdosage, les conséquences peuvent s'avérer dramatiques malgré une prise en charge des intoxications du paracétamol par les services de soins très bien optimisée.

Comme nous l'avons constaté la répartition des intoxications au paracétamol est inégale dans le monde. La France, qui paraît épargnée par ce « fléau » d'augmentation du nombre d'intoxications au paracétamol par rapport aux Etats Unis ou au Royaume Uni, pourrait ainsi être contrainte aux mêmes problèmes dans les années à venir. L'expérience de la libéralisation du paracétamol faite en Suède, est un exemple édifiant de la progression nette du nombre d'intoxications au paracétamol dès sa mise en vente en dehors des officines.

La vente en officine encadrée par le pharmacien assure la protection contre ce risque d'augmentation du nombre d'intoxications au paracétamol. En effet, le pharmacien est le dernier « garde-fou » encadrant la délivrance de médicament à l'heure actuelle. Bien que la vente en ligne et la vente en libre accès au sein des officines restent encadrées, il est important que cette réglementation n'évolue pas défavorablement, dans l'intérêt de la santé publique.

A l'heure où le nombre d'intoxications ne cesse de croître et où le désastre médical généré par la vente en libre-service des médicaments dans d'autres pays n'est plus à démontrer, il semble important de mesurer l'impact en termes de santé publique sur la question de la vente libre du paracétamol. De même, il est important de s'attarder sur la question des limites de l'automédication, et de s'interroger sur la capacité de chaque français à se soigner tout seul tout en limitant les risques d'effets indésirables, aujourd'hui, évités par le conseil pharmaceutique. Ces doutes pourront être levés en renforçant le rôle de conseil et de vigilance du pharmacien d'officine mais également en développant l'éducation thérapeutique des patients.

Bibliographie

- [1] FARRELL S. [11/07/2013] - *Acetaminophen toxicity*. [En ligne]. – Adresse URL : <http://emedicine.medscape.com/article/820200-overview#aw2aab6b2b4/>
- [2] POLSON J., LEE W. - Etiologies of Acute Liver Failure: Location, Location, Location! - *American Association for the Study of Liver Diseases*. 2007. p. 1389
- [3] LARSON A., POLSON J., FONTANA R.J., *et al.* – Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: Results of a United States Multicenter, Prospective Study. - *Hepatology*. 2005. 42, p. 1364-1372
- [4] BURNS M.J, FRIEDMAN S.L., LARSON A. [12/08/2013] - *Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis*. [En ligne]. – Adresse URL: <http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-diagnosis>
- [5] POLSON J., LEE W.M. – AASLD position Paper: The Management of Acute Liver Failure. - *Hepatology*. 2005. 41, p.1179-1181
- [6] STAIKOWSKY F., THEIL F., CANDELLA S. - Évolution des médicaments utilisés dans les intoxications médicamenteuses volontaires examinées aux urgences. - *La Presse Médicale*. 2005. 34, p. 842-846
- [7] ROUYER F. - *Prise en charge des intoxications au paracétamol dans la structure d'urgences du Centre Hospitalier Universitaire nord de la Réunion : étude descriptive.*- 2014. Doctorat Méd: Générale: Bordeaux. 46p.
- [8] FDA. – Prescription Drug Products Containing acetaminophen; Actions To Reduce Liver Injury From Unintentional Overdose. - *Federal Register*. 2011. 76, p. 2691-2697
- [9] OSTAPOWICZ G., FONTANA R., SCHIØDT F., *et al.* - Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Care Centers in the United State. - *Ann Intern Med*. 2002. 137, p. 947-954
- [10] BERNAL W., AUZINGER G., DHAWAN A., *et al.* - Acute liver failure. - *The Lancet*. 2010. 376, p. 190-201

- [11] NPIS Units. [11/04/2014] - *National Poisons Information Service*. [En ligne]. - Adresse URL : http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317130944236
- [12] FABER K., RAUBER-LUTHY C., KUPFERSCHMIDT H., *et al.* [19/11/2013] - *Intoxication aiguë au paracétamol*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2010/2010-38/2010-38-120.pdf>
- [13] WEI G., BERGQUIST A., BROOME U., *et al.* - Acute liver failure in Sweden : etiology and outcome- *Journal of internal medicine*. 2007. 262, p. 393-401
- [14] ESCORSELL A., MAS A., DE LA MATA M. - Acute Liver Failure in Spain: Analysis of 267 cases. - *Liver transplantation*. 2007. 13, p. 1389-1395
- [15] AMAR P.J., SCHIFF E.R. - Acetaminophen safety and hepatotoxicity- where do we go from here? – *Expert Opin drug Saf.* 2007. 6, p. 341-355
- [16] TREMBLAY PY. [03/06/2014] - *Historique de l'acétaminophène*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/historique-de-lacetaminophene.aspx>
- [17] LE MAREC C. - Histoire du paracétamol. - *Le praticien en anesthésie-réanimation* 2005. 9, p. 321-328
- [18] CRAIG R.C., STITZEL R. - *Modern pharmacology*. - 4^{ème} éd. - Boston: Little Brown and company, 1994. Chap.39, Opiod and nonopioid analgesics. p. 431-437
- [19] WIKIPEDIA, [03/10/2014] – *Paracétamol*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Parac%C3%A9tamol>
- [20] CARLSSON K.H., JURNA I. – Central analgesic effect of paracetamol manifested by depression of nociceptive activity in thalamic neurones of the rat. – *Neuroscience Letters*. 1987. 77, p. 339-343
- [21] DUBRAY C. [07/04/2014] – *Pourquoi le paracétamol a-t-il un tel succès ?* [En ligne]. - Adresse URL : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2010/06/13/10269-pourquoi-paracetamol--t-il-tel-succes?position=1&keyword=parac%C3%A9tamol>
- [22] RAFFA R., WALKER E., STERIOUS S. - Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol) - *European Journal of Pharmacology*. 2004. 209, p. 209-210

- [23] BARRIERE D., MALLET C., ESCHALIER A. - Le paracétamol de nouvelles cibles pour un vieux médicament – *La lettre de l'institut UPSA de la douleur*. 2010. 33, p. 1-8
- [24] BOTTING R., AYOUB S. - COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. - *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005. 72, p. 85-87
- [25] LI S., DOU W., TANG Y, *et al.* – Acetaminophen: Antipyretic or hypothermic in mice? In either case, PGHS-1b (COX-3) is irrelevant. - *Prostaglandin & other Lipid Mediators*. 2008. 85, p. 89-99
- [26] ENGSTROM L., BJORK D., ESKILSSON A., *et al.* - Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. - *Neuropharmacology*. 2013. 71, p. 124-129
- [27] TJOLSEN A., LUND A., HOLE K. - Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems – *European Journal of Pharmacology*. 1991. 193, p. 193-201
- [28] ALLOUI A., CHASSAING C., SCHMIDT J., *et al.* - Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats- *European Journal of Pharmacology*. 2002. 443, p. 71-77
- [29] BONNET F. - Nouveautés concernant le paracétamol- *Le journal en anesthésie/réanimation*. 2014. 11, p. 414-415
- [30] OTTANI A., LEONE S., SANDRINI M., *et al.* - The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors- *European Journal of Pharmacology*. 2006. 531, p. 280-281
- [31] BARRIERE D. [29/07/2014] - *Le paracétamol une pro-drogue qui implique un métabolite actif le para-aminophénol*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.auvergnesciences.com/blog/2010/11/16/112010-le-paracetamol-une-pro-drogue-qui-implique-un-metabolite-actif-le-para-aminophenol/>
- [32] HAMA A., SAGEN J. - Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain. – *Neuropharmacology*. 2010. 58, p. 758-766

- [33] MALLET C., DAULHAC L., BONNEFONT J., *et al.* - Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. - *Pain*. 2008. 139, p. 190-200
- [34] KERCKHOVE N., MALLET C., AMAURY F., *et al.* - $Ca_v3.2$ calcium channels: The key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. - *Pain*. 2014.155, p. 764-772
- [35] CABALLERO F., NAVARRETE C., HESS S., *et al.* – The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events – *Biochemical pharmacology*. 2007. 73, p. 1013-1023
- [36] LUMANN H. MOHR K. – *Atlas de poche de pharmacologie*. - 3^{ème} éd. - Paris : Médecine Sciences Publications, 2003. 381p.
- [37] STORA D. – *Dictionnaire de dispensation des médicaments*. - 15^{ème} éd. – Rueil Malmaison : Wolters Kluwer France, 2012. 1385p.
- [38] BERTIN P., KEDDAD K., JOLIVET-LANDREAU I. - Le paracétamol dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. - *Revue du rhumatisme*. 2004. 71, p. S57-S66
- [39] GIMENEZ F., CALOP J., LIMAT S., *et al.* - *Pharmacie clinique et thérapeutique*.- 4^{ème} éd.- Issy Les Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. Chap.30, traitement de la douleur, p. 575-602
- [40] DE PARAMO B., QUIRCE GANCEDO S., CUEVAS M., *et al.* - Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. - *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000. 85, p. 508-511
- [41] ABDOU A., EL MASSAOUI N., GUEROUAZ N., *et al.* - Syndrome de Lyell au paracétamol chez une fillette. - *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2013. 140, p. S545
- [42] DUPIN J-P, GRAVIER D., CASADEBAIG F., *et al.* – In vitro antiaggregant activity of paracetamol and derivatives. - *Thrombosis research*. 1988. 50, p. 437-447

- [43] GOULD G., SEILLIER A., WEISS G., *et al.* - Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid level in inbred mice. – *Progress in neuro-psychopharmacology& Biological Psychiatry*. 2012. 38, p. 260-269
- [44] BLECHARZ-KLIN K., PIECHAL A., PYRZANOWSKA J., *et al.* – Paracetamol: The outcome on neurotransmission and spatial learning in rats. - *Behavioural Brain Research*. 2013. 253, p. 157-164
- [45] VITAL DURAND D., LE JEUNE C., DOROSZ Ph. - Guide Pratique des Médicaments. - 33^{ème} éd. - Paris : Maloine, 2013. 1908p.
- [46] ANSM [08/11/2014]. – ANSM, automédication. [En ligne] Adresse URL : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b69723fdab668e3ee857d2b4e4805382.pdf
- [47] Stephanie. - L'automédication plébiscitée par les français.- *Le moniteur des pharmacies*. 2013. 2986. p. 8-9
- [48] ANSM. [28/08/2014] - Vente de médicaments en France : le rapport de l'année 2013. [En ligne]. - Adresse URL : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>
- [49] PICKERING G., MOUSTAFA F., MACIAN N., *et al.* - A New Pharmaceutical form of paracetamol: Efficacy of transmucous buccal paracetamol in acute pain patients- *Clinical therapeutics*. 2013. 35, p. 11-12
- [50] CSP [29/08/2013] – Article L511-1. [En ligne]. – Adresse URL : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid>
- [51] COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE - *Définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse*.- Paris : Comité De Coordination De Toxicovigilance. 2008. 13p.
- [52] MEGARBANE B., DONETTI L., BLANC T., *et al.* - Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. - *Réanimation*. 2006. 15, p.332-342

- [53] WEBER M., ROTHMANN C. - *Mémo Intoxications Aiguës*. - Rueil Malmaison : Arnette, 2006. 92p.
- [54] BOUCHER A. – Exposition chronique à doses excessives de paracétamol au cours des dépendances aux antalgiques associant opiacés et paracétamol. - *Vigitox*. 2011. 46, p. 1-2
- [55] DANIEL V., BARRIOT P. - *Intoxications aiguës en réanimation*. - 2^{ème} éd.- Rueil Malmaison, 1999. Intoxications par antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.- p. 355-378
- [56] ROUJAS F., SORKINE M. - *Intoxications aiguës*. - Paris : Masson, 1989. Intoxications médicamenteuses : Le paracétamol. p. 72-77
- [57] CAMUT L. - *Intoxication aigue par le paracétamol, étude de 162 observations*. - 1989. - Doctorat Med : Angers. N°1906. 62p.
- [58] FDA. [23/09/14] - *Executive summary*. [En ligne]. – Adresse URL : http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3882b1_13_mcneil-acetaminophen.htm
- [59] MEGARBANE B., DEYE N., BAUD F. – Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques.- *Réanimation*. 2007. 16, p. 632-642
- [60] BISMUTH C. - *Toxicologie clinique*. - 5^{ème} éd. - Paris : Médecine Sciences Flammarion, 1998. 1092p.
- [61] CLAVERIE I., HEDDE H. - *Pharmacologie générale et toxicologie*. - 2^{ème} éd. - Rueil Malmaison : Porphyre, 2008. 100p.
- [62] VETMED [23/09/14] - *What is the mechanism of acetaminophen toxicity?* [En ligne]. - Adresse URL: <http://www.vetmed.vt.edu/education/Curriculum/VM8304/vet%20pathology/CASES/CELLINJURY2/PAGE3-2.htm>
- [63] ZETLAOUI P., LENOBLE M. - *Intoxications aux urgences*.- Paris : Elsevier, 2004. 266p.
- [64] REICHL F-X. - *Guide pratique de toxicologie*. - 2^{ème} éd. - Bruxelles : De Boeck, 2010. Médicaments. p. 68-81

- [65] WATKINS P., KAPLOWITZ N., SLATTERY J., *et al.* - Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 grams of Acetaminophen Daily. - *Journal of the American Medical Association*. 2006. 296, p. 87-93
- [66] MEGARBANE B., FORTIN J-L., HACHELAF M. - *Les intoxications : prise en charge initiale*. - 2^{ème} éd. - Ganges : Urgence pratique publications, 2010. 132p.
- [67] URGENCES ONLINE. [23/09/14] - *Campus numérique du service d'urgence*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.urgences-serveur.fr/n-acetylcysteine,883.html>
- [68] BEDRY R., BAUD F. - *Intoxication et toxicologie en urgence*. - Rueil Malmaison : Arnette, 2009. 345p.
- [69] JONES A., DARGAN P. - *Toxicologie d'urgence*. - Issy les Moulineaux : 2008. 164p.
- [70] MAUTRAIT C., RAOULT R.- *Interactions médicamenteuses*. - 3^{ème} éd. - Rueil Malmaison : Wolters Kluwer France, 2008. 273p.
- [71] BAGOU G., BERTHIER F., BERTRAND C., *et al.* - *Guide d'aide à la régulation au SAMU centre 15*. - 2^{ème} éd. - Paris : SFEM, 2009. 517p.
- [72] BARTOLI M., BERNY C., CAPOLAGHI B., *et al.* - Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie dans le cadre de des intoxications graves. - *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 2013. 28. p. 251-273
- [73] REBORDOSA C., KOGEVINAS M., HORVATH-PUHO E., *et al.* - Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. - *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 2008. 198, p. 178.e1-178.e7
- [74] PAYEN C., RIETHMULLER D., PICOD G., *et al.* - Intoxication par le paracétamol chez la femme enceinte : à propos d'un cas. - *Archives de Pédiatrie*. 2011. 18, p. 1100-1102
- [75] MCELHATTON P., SULLIVAN F., VOLANS G. - Paracetamol overdose in pregnancy: Analysis of the outcomes of 300 cases referred to teratology information service. - *Reproductive Toxicology*. 1997. 11, p. 85-94

- [76] SCIALLI A., ANG R., BREITMEYER J., *et al.* - A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. - *Reproductive Toxicology*. 2010. 30, p. 495-507
- [77] THIELE K., KESSLER B. T., ARCKA P. *et al.* - Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. - *Journal of Reproductive Immunology*. 2013. 97, p. 128-139
- [78] NAIN BIN NOR ARIPIN K., CHOONARA I. - The management of paracetamol poisoning. - *Paediatrics and child health*. 2009. 19, p. 492-497
- [79] DER SAHAKIAN G. [04/07/2014] - *Urgences-online*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.urgences-serveur.fr/intoxication-au-paracetamol,253.html>
- [80] NEAL M. - *Pharmacologie médicale*. - 3^{ème} éd. - Bruxelles : De Boeck, 2007. 110p.
- [81] WIKITOX. [23/09/14] - *Open source clinical toxicology. Curriculum* [En ligne]. - Adresse URL : <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/2.1.1.1+Acetaminophen>
- [82] PATEL S. - Toxicologic Emergencies in the Intensive Care Unit. - *Critical Care Nursing Quarterly*. 2013. 36, p. 335-344
- [83] HASHIMOTO K., PINKAS G., EVANS L. - Protective Effect of N-Acetylcysteine on Liver Damage During Chronic Intrauterine Hypoxia in Fetal Guinea. - *Reproductive Sciences*. 2012. 19, p. 1001-1009
- [84] FAOUZI S., CAMUS C., DURAND F., *et al.* - Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial. - *Ann Intern Med*. 2013. 159, p. 522-531
- [85] LARDEUR J., COMPAIN C., BAUDIER D., *et al.* - Régulation et prise en charge des intoxications volontaires par un service médicale d'urgence. - *La presse médicale*. 2001. 30, p. 626-630
- [86] LAMBERT H., MANEL J., BELLOU A., *et al.* - Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France. - *La revue du praticien*. 1997. 47, p. 716-720
- [87] INSERM. [02/10/14] - *Mortalité par suicide en France*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/131/?sequence=12>

- [88] VINCENT F., DAREL V. - Quelle collaboration clinico-biologique pour la prise en charge des intoxications aiguës ? - *Annales de toxicologie clinique*. 2000. 4, p. 267
- [89] SPILLER HA., APPANA S., BROCK GN. – Epidemiological trends of suicide and attempted suicide by poisoning in the US: 2000-2008. - *Leg Med (Tokyo)*. 2010. 12, p. 177-183
- [90] BRES M. - *Intoxications par le paracétamol : Etat des lieux 2007 aux urgences du CHU de Montpellier impact éventuel du libre accès*. - 2008. Thèse d'exercice : Pharm., Université de Montpellier I. 115p.
- [91] VENIAT V. - *Les intoxications au paracétamol Etude rétrospective menée dans le service des urgences adultes du C.H.U de Dijon*. -2011. Thèse d'exercice : Pharm., Université de Bourgogne. n°31. 117p.
- [92] ANONYME. [08/11/14] - *Programme national d'actions contre le suicide (2011-2014)*. [En ligne]. - Adresse URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_national_d_actions_contre_le_suicide_2011-2014.pdf
- [93] VUBIN V., FEYE., VERSCHUREN F., *et al.* – Quel est le profil clinique et toxique des patients admis dans l'unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) pour tentative de suicide ? – *Journal Européen des Urgences*. 2004. 17, p. 12
- [94] NECKER P. [08/11/2014] - *Effets de l'alcool sur le système nerveux* [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/168/?sequence=11>
- [95] ANONYME. [20/10/2014] - *Médicaments.gouv.fr*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.sante.gouv.fr/automedication.html>
- [96] F.B. – Médicaments mal consommés, des milliards d'euros gaspillés. - *Actualités pharmaceutiques*. 2009. 488, p. 9
- [97] FAURE S. – L'automédication a le vent en poupe. - *Actualités pharmaceutiques*. 2010. 495, p. 4-5

[98] DEMARTI C. [20/10/2014] - *Le quotidien du pharmacien*. [En ligne]. - Adresse URL : http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/08/25/lordre-des-pharmaciens-fustige-le-rapport-de-ligf_183261

[99] NOEL A. – L'automédication, stratégie de santé publique ? - *Actualités pharmaceutiques*. 2012. 520, p. 7

[100] ANONYME. [16/10/2014]- *Douze nouvelles présentations admises au libre-accès*. [En ligne]. - Adresse URL :

http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/07/08/douze-nouvelles-presentations-admises-au-libre-acces_181941

[101] FDA. [22/10/2014] - *Acetaminophen overdose and liver injury-Background and options for reducing injury*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM164897.pdf>

[102] FDA. [16/10/2014] - *FDA recommends health care professionals discontinue prescribing and dispensing prescription combination drug products with more than 325mg of acetaminophen to protect consumers*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm381644.htm>

[103] ROBINSON D., SMITH A., JOHNSTON D. - Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. - *BMJ*. 2000. 321, p. 926-927

[104] ANONYME. [16/10/2014] - *Paracétamol : La Suède fait marche arrière*. [En ligne]. - Adresse URL : http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/10/06/paracetamol-la-suede-fait-marche-arriere_187356?dossier=187731

[105] MOREALE S. [24/10/2014] – *Le site internet d'une pharmacie girondine piraté*. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.charentelibre.fr/2013/02/19/le-site-internet-d-une-pharmacie-girondine-pirate,1140273.php>

[106] GUARDOLIA I. - Quel avenir pour l'automédication ? - *Le moniteur des pharmacies*. 2013. 2966, p. 28-33

[107] VIDAL [12/06/2014] – *Vidal*. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.vidal.fr/Medicament/doliprane-5489.htm>

[108] GALAN G., - Dolstic du paracétamol concentré en pédiatrie. – *Le moniteur des pharmacies*. 2013. 2988. p. 22

[109] VIDAL. [03 /09/2014] - *Médicaments par principe actif : le paracétamol*. [En ligne] Adresse URL : <http://www.vidal.fr/Substance/paracetamol-2649.htm>

[110] MASCRET D., BOHINEUST A. [03/09/2014] – *Le figaro*. [En ligne] Adresse URL : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/12/19/21733-medicaments-grande-surface-gouvernement-soutient-pharmaciens>

Annexes

ANNEXE 1 Outils d'aide à la délivrance du paracétamol pour les enfants

Les laboratoires Sanofi Aventis® ont attribué un code couleur aux conditionnements afin de différencier les dosages existants. Le rose pour 100 mg, le bleu pour 150 mg, l'orange pour 200 mg, le vert pour 300 mg, l'association bleu et jaune pour 500 mg. (Figure 22). Les formes sachets sont préconisées dès l'âge de 6 ans.

Figure 22 Schéma récapitulant les modalités de prises du Doliprane®



Exemple de lecture du schéma : Pour un enfant de 10 kg, il pourra lui être prescrit : un suppositoire ou un sachet de 150 mg par prise, 4 fois par jour. Soit un total de 600mg par 24 heures respectant ainsi la dose quotidienne de 60mg /kg/j.

Sous forme de suspension buvable plus communément appelée « sirop » cela correspondra à une dose poids de 10 kg de Doliprane 2,4%®. Pour information une graduation kg équivaut à 0,625ml de suspension contenant 15 mg de paracétamol [107] soit pour 10 kg l'administration de 150 mg de paracétamol. Pour un enfant de 10 kg, 150mg de paracétamol 4 fois par jour représentent 600mg par 24 heure respectant ainsi la dose quotidienne recommandée.

Il existe sur le marché un autre dosage de solution buvable, le Dolstic® [108], spécialité pédiatrique de paracétamol concentré dosé à 100mg/ml soit 3 à 4 fois plus dosée que les autres formes de solutions buvables destinées aux enfants. La solution buvable est destinée aux patients de 13 à 32kg (environ de 3 ans à 10ans). La seringue est graduée en ml et non en dose poids.

Elle existe également en flacon compte-gouttes adapté aux enfants de moins de 13kg (poids équivalent à un enfant de 3 ans à titre indicatif).

Une goutte contient 4 mg de paracétamol et un 1ml de solution correspond à 25 gouttes. Ainsi, pour obtenir une dose de 15mg/kg toutes les 6 heures selon le poids de l'enfant, il faudra administrer :

- Pour le flacon compte-goutte :

Poids de l'enfant (kg)	< 4	4<x<7	7<x<8	8<x<10,5	10,5<x<13
Nombre de gouttes	15	25	30	40	50

Pour la solution buvable (administration avec une seringue graduée en ml) :

Poids de l'enfant (kg)	13	$13 < x < 18,5$	$18,5 < x < 24$	$24 < x < 32$
Dose en millilitre	2	2,8	3,6	4,8

ANNEXE 2 récapitulatif des noms de spécialités commercialisés en France contenant du paracétamol

Tableau 16 Noms des spécialités commercialisés en France contenant du paracétamol [109]

Principe(s) actif(s)	Nom de spécialité commercialisé
Paracétamol (P)	Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan®, Claradol®, Dolitabs®, Efferalgan odis®, Dolko®, Géluprane®, Dolstic®, Panadol®, Paralyoc®, Perfalgan®, Algodol®, Brilivo®, Paratabs®...
P + caféine	Claradol caféiné®, Cefaline hauth®, Theinol®
P + codéine	Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Efferalgan codéiné®, Claradol codéiné®, Algicalm®, Algisédal®, Lindilane®, Compralgyl®, Gaosédal codéiné®, Prontalgine® (+caféine), Migralgine® (+caféine)
P + tramadol	Ixprim®, Zaldiar®
P + opium poudre + caféine	Lamaline®
P + acide acétylsalicylique + caféine	Actron®
P + acide acétylsalicylique + codéine	Novacétol®
P+ antihistaminique	Fervex®, Actifed etat grippaux®, Drill rhume®
P + pseudoéphédrine	Actifed®, Doliprane rhume®, Humex®, Rhumagrip®

Il existe des spécialités suppositoires contenant du paracétamol : le coquelusédal®, trophirès®.

ANNEXE 3 Circuit du médicament

De la recherche fondamentale à la mise en vente, les 4 étapes du circuit du médicament

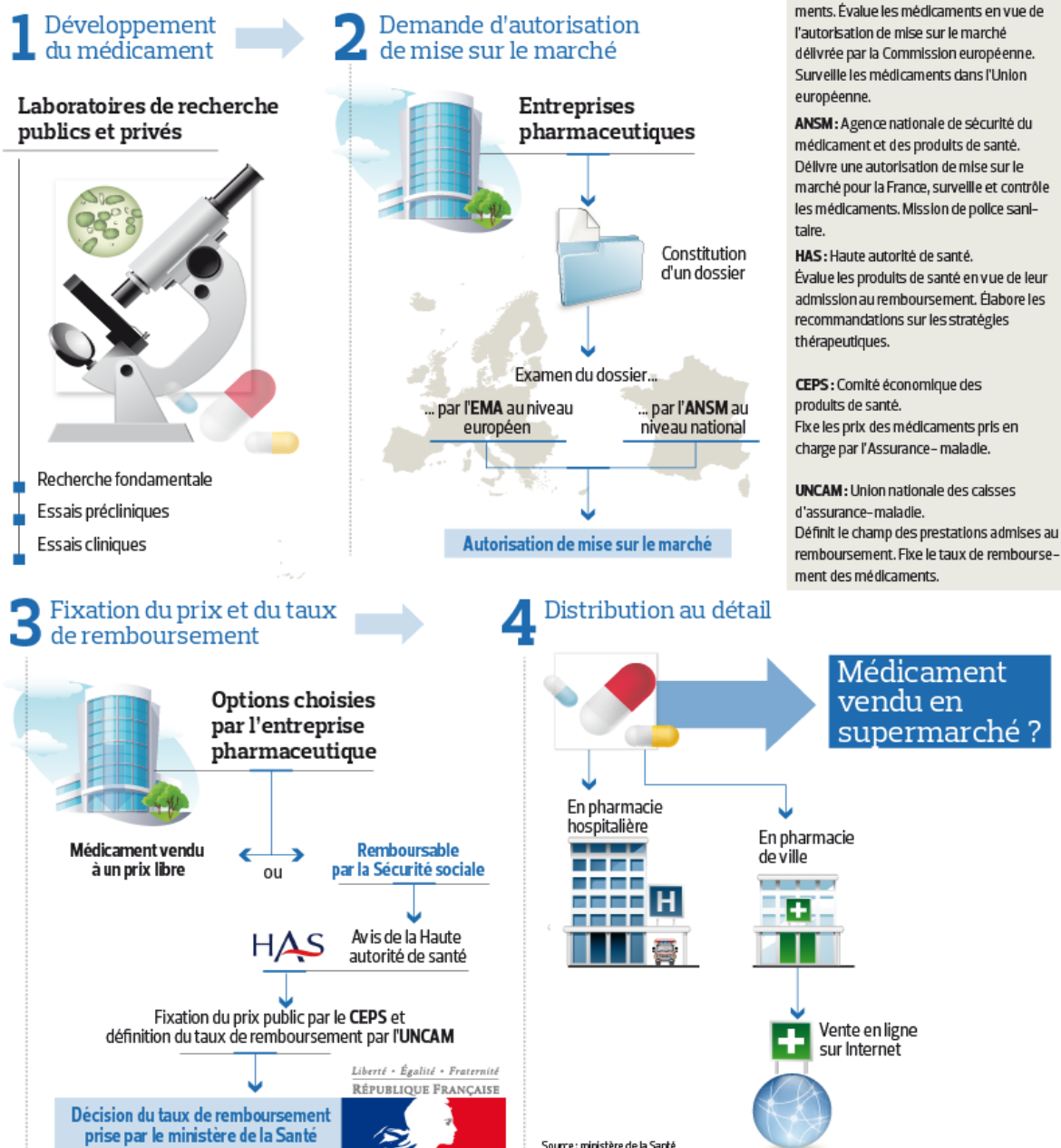


Figure 23 Circuit du médicament [110]

EX CO TOX

N° Inclusion _ _ - _ _ _ _

N° Centre N° Patient

Vous êtes :		Interne ☐	Senior ☐
Date d'entrée : _ _ / _ _ / 20_ _		Heure d'entrée : _ _ h _ _	
Age : _ _ ans		Sexe : M ☐ F ☐	
Toxiques supposés (cocher si)			
Benzodiazépines ☐	Paracétamol ☐	Alcool ☐	Tramadol ☐
Neuroleptiques ☐	AD non tricyclique ☐	Cardiotropes : _ _ _ _	
Carbamates ☐	AINS ☐	Autre(s) : _ _ _ _	
Tricycliques ☐	Morphiniques ☐	Non connu ☐	
Examen clinique			
GCS entrée : _ _ _ / 15	FQ : _ _ _ _ / min	SpO2 AA : _ _ _ _ %	
PA : _ _ _ / _ _ _ mmHg	FR : _ _ _ / min		
Bilan demandé (cocher si)			
	Réalisé ☐	Normal ☐	Anormal ☐
Ionogramme sanguin	☐	Na ☐ mM	K ☐ mM
NFS	☐	Hb ☐	Leuco ☐ Plq ☐
TP	☐	☐	% ☐
GDS	☐	pH ☐	pCO2 ☐ mmHg
Lactate artériel	☐	☐	pO2 ☐ mmHg
Bilan hépatique	☐	☐	pAL ☐ UI/L
RP	☐	☐	Bili ☐ μmM
ECG	☐	☐	ASAT ☐ UI/L
Paracétamolémie	☐	☐	ALAT ☐ UI/L
Recherche spécifique	☐	☐	mg / L ☐
Screening sang	☐	☐	☐
Screening urines	☐	☐	☐
Dépistage drogue urinaire	☐	☐	☐
Alcoolémie	☐	☐	g / L ☐

Thérapeutiques utilisées (cocher si) : Intubation / Ventilation mécanique ☐ Catécholamines ☐ EER ☐ Antibiotiques ☐ Charbon ☐ NAC ☐ Naloxone ☐ Flumazémil ☐ Lavage Gastrique ☐ Antidote autre: _____	
Orientation (cocher si) : Sortie directe ☐ Transfert US/USC ☐ Transfert hôpital ☐ Transfert réanimation ☐ Transfert autre (psy) ☐ Décès ☐	
Un bilan de suivi est-il prévu ? (cocher si) Oui ☐ Non ☐	
<u>Ionogramme sanguin</u> NFS TP GDS <u>Bilan hépatique</u> RP ECG Autres _____	Délai : H + _____ H + _____ H + _____ H + _____ H + _____ H + _____ H + _____
Evolution à H72 (cocher si) Réanimation ☐ Post réanimation/USC/USI ☐ Décédé ☐ Intubation / Ventilation mécanique ☐ Cathécholamines ☐ EER ☐ Antibiotique(s) ☐ Antidote ☐	

Figure 24 Feuilles de recueils de données

ANNEXE 5 Modalités de remplissage du recueil

ExCoTox

Dr NICOLAS LEROLLE

Investigateur principal

☎ 06 65 81 13 93

☎ 02 43 43 26 60

nilerolle@chu-angers.fr

MARION GUYON

Attachée de Recherche Clinique

☎ 06 65 80 75 47

☎ 02 41 35 77 40

maguyon@chu-angers.fr

CRITÈRES D'INCLUSION

Tout patient âgé de 18 ans et plus, évalués pour IMV ou intoxication éthylique.

CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Intoxication non médicamenteuse
- Intoxication non volontaire
- Signes de gravité
 - Glasgow < 8
 - PAS < 90 mmHg
 - SpO2 < 90%
 - FR > 25 ou < 10

GUIDE DE REMPLISSAGE

1- Statut de Médecin

- Médecin, interne ou senior évaluant le patient à l'admission.

2- Statut anonyme du patient

- Âge, sexe, date (jj/mm/aaaa) et heure d'entrée (hh : mm).

3- Toxiques supposés à l'interrogatoire

- Préciser le type de cardiotope ingéré. Cocher autres et préciser la nature du produit, si aucun toxique correspondant.

4- Examen clinique à l'admission

- Paramètres vitaux à la prise en charge.

5- Thérapeutiques utilisées

- Préciser le type de thérapeutique utilisé. En cas de recours à un autre antidote non proposé, remplir le champ.

6- Orientation du patient

- Cocher la case correspondant à la décision d'orientation du patient.

7- Détails du bilan paraclinique

- Cocher les bilans réalisés ainsi que les résultats (*Normal* ou *Anormal*), disponibles au moment de la décision d'orientation du patient.

8- Surveillance paraclinique prévue

- Est-il prévu un nouveau bilan ?

-Si oui, délai souhaité pour le prochain bilan, cocher les différents examens prescrits.

-Si non passer à l'étape suivante, étape 9.

9- Évolution après orientation initiale

-Si transfert du patient vers l'USC ou en Réanimation, cocher **direct**, renseigner la **date et l'heure** de sortie du patient. Si transfert vers l'USC ou Réanimation secondairement, cocher **secondaire**, renseigner la **date et l'heure d'entrée** ainsi que la **date de sortie**.

Si **décès** à l'hôpital, cocher la **case correspondante**.

Enfin, renseigner la **date et l'heure définitive de sortie de l'hôpital**.

Figure 25 Feuilles des modalités du recueil

ANNEXE 6 Fiche d'aide à la délivrance du paracétamol

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

Conception et illustration : KAZZIKO Illustration : Dominique Lepoux

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,



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.

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.

Figure 26 Fiche Paracétamol en Bref [46]

Toxicité du paracétamol: résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français. Les enjeux de la libéralisation du paracétamol.

RÉSUMÉ

Le paracétamol, médicament le plus vendu en France, est largement utilisé comme antalgique et antipyrétique. Médicament bien connu lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques, il provoque une hépatotoxicité lors d'un surdosage. L'antidote de référence, la N-acétylcystéine prévient les atteintes hépatiques. Seulement dans les cas les plus graves, le recours à la transplantation hépatique peut s'avérer nécessaire. Le nombre d'intoxications au paracétamol en France est pourtant moindre comparé à d'autres pays occidentaux tels que les Etats-Unis et le Royaume Uni, dans lesquels la première cause d'insuffisance hépatique aiguë est l'intoxication au paracétamol. Cependant, le paracétamol reste le premier médicament vendu sans ordonnance, pris le plus fréquemment dans les intoxications volontaires au sein des SAU. Alors que l'automédication s'impose de plus en plus en France, ce travail a pour objectif de souligner l'importance du conseil réalisé par le pharmacien d'officine et de proposer des moyens de sensibilisation des patients afin de prévenir les éventuelles intoxications.

Mots clés : Paracétamol, intoxication, libéralisation, N-acétylcystéine, hépatotoxicité, mécanisme d'action

Acetaminophen toxicity: results of a multicenter study on self-induced acetaminophen poisoning leading to emergency services in France. The impact of selling acetaminophen outside

ABSTRACT

Acetaminophen is one of the most widely consumed analgesic and antipyretic drug in France. Acetaminophen has an excellent safety profile when administered in proper therapeutic doses, however misuse particularly overdose can result in hepatotoxicity. The antidote, N-acetylcysteine, can reverse hepatotoxicity, but in serious cases of overdose can lead to the need of transplantation. In recent years, acetaminophen has been the biggest concern for the cause of acute liver failure in the United States of America or the United Kingdom. Although the concern is currently lower in France, acetaminophen is the leading nonprescription drug resulting in emergency room visits due to self-induced drug poisoning. Due to the progression of self-medication in France, this work aims to highlight the importance of pharmacy patient education to prevent acetaminophen poisoning.

Keywords: Acetaminophen, intoxication, N-acetylcysteine, hepatotoxicity, acute liver failure, mechanism of action