

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

2018

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le mardi 18 décembre 2018 à POITIERS
par Charles FAUCHER
né le 11/10/1986

Automédication avec le paracétamol
Enquête auprès de consommateurs à l'officine

Composition du jury :

Président : Monsieur le professeur FAUCONNEAU Bernard

Directrice de thèse : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences (toxicologie)

Membre : Mademoiselle ALFRED Marie-Charlotte, Docteur en pharmacie

Remerciements

A ma directrice de thèse Madame Stéphanie Pain pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour vos conseils, votre disponibilité, et votre gentillesse qui m'ont permis de mener à bien ce mémoire.

A Monsieur le professeur Bernard Fauconneau de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Mademoiselle Marie-Charlotte Alfred, docteur en pharmacie et amie avant tout, de me faire l'honneur de juger cette thèse.

A ma famille,

A mes parents, pour avoir toujours cru en moi et soutenu malgré tout, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci pour votre amour, pour tout ce qui fait que je n'ai jamais baissé les bras et pour tout ce qui fait que j'en suis là aujourd'hui.

A ma tante et mon oncle, dont les attentions téléphoniques, gustatives et autres ont toujours été d'une grande importance.

A mes cousins, que j'ai toujours beaucoup de plaisir à retrouver dans nos réunions familiales.

Un grand merci à Madame Chalard pour m'avoir formé dès ma 3^{ème} année jusqu'au bout de mon cursus en 6^{ème} année, merci pour votre gentillesse, vos conseils, et merci pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci à l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Chalard pour m'avoir transmis votre savoir.

A Daniel pharmacien émérite, véritable mentor et ami, merci de m'avoir toujours écouté, rassuré et conseillé, et surtout d'avoir toujours vu en moi le potentiel pour ce métier, merci d'avoir fait le pharmacien que je suis aujourd'hui.

A Prune, de croire en moi, de me soutenir lors de la réalisation de ce travail, pour tous ces bons moments que nous avons partagés et pour tous ceux à venir, pour ta générosité et l'amour que tu me portes au quotidien.

A mes « colocs », Simon alias Guy et Alexandre alias Rolly, dans un premier temps. Merci pour ces quelques années en votre compagnie, merci pour votre amitié. **A** Pierre alias Couvcouv, merci également pour ces belles années, à nos fous rires, nos soirées moultées.

A tous mes amis pharmaciens, merci pour ces années au top, merci pour tous ces souvenirs, entre fous rires, voyages, visions et révisions, et j'en passe et des meilleurs, alors merci à Ponz, Carbo, Nanar, Yuy, Juzon, Ben, Lucarne, Faf, Brice, Toupa, Clara ... et j'en oublie ! Merci d'avoir rendu ces années plus faciles.

A mes amis de Royan, Etienne, Thib, Rémi, Benjo, Max, Dinde, Juju, Alizée & Jean, Moumou & Léa, Quentin & Chloé et j'en oublie encore, merci pour tous ces moments passés et à venir, merci pour tous ces souvenirs, ces moments de convivialité, de simplicité et de joie.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formule développée du paracétamol	10
Figure 2 : Différentes formes galéniques et dénominations commerciales en France.....	10
Figure 3 : Paracétamol en association, douleurs d'intensité légère à modéré et fièvre.....	11
Figure 4 : Paracétamol en association, pour les états grippaux et rhinopharyngites.....	11
Figure 5 : Paracétamol en association, pour les douleurs d'intensité modérée à intense.	11
Figure 6 : Métabolisme du paracétamol	18
Figure 7 : Répartition des patients selon leur sexe (N=42)	32
Figure 8 : Âge des patients ayant acheté du paracétamol (N=42)	32
Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur lieu d'habitation (N=42)	33
Figure 10 : Répartition des dosages de paracétamol (N=42)	34
Figure 11 : Fréquence d'utilisation du paracétamol (N=42).....	34
Figure 12 : Symptômes justifiant l'achat de paracétamol	35
Figure 13 : Utilisation de médicaments associés (N=42).....	35
Figure 14 : Utilisation d'autres moyens thérapeutiques (N=42)	36
Figure 15 : Moyens thérapeutiques utilisés en association avec le paracétamol (N=17).....	36
Figure 16 : Intervalle de temps entre deux comprimés de 1 gramme de paracétamol (N=33).....	37
Figure 17 : Posologie habituelle (N=33)	38
Figure 18 : Intervalle de temps entre chaque comprimé de 500mg de paracétamol (N=9).....	39
Figure 19 : Effets indésirables du paracétamol à dose thérapeutique (N=42)	39
Figure 20 : Effets indésirables à dose supra-thérapeutique (N=42).....	40
Figure 21 : Types d'effets indésirables évoqués (N=21).....	40
Figure 22 : Connaissance des médicaments contenant du paracétamol (N=42).....	41
Figure 23 : Utilité des rappels de posologie (N=42)	41
Figure 24 : Rappel des posologies par un professionnel de santé (N=42)	42

Table des matières

LISTE DES FIGURES	3
Introduction	6
Partie Théorique	8
I. Généralités	9
1. Historique	9
2. Chimie	10
3. Formes galéniques et dénominations commerciales	10
4. Indications	12
5. Posologie	12
5.1 Chez l'adulte	12
5.2 Chez l'enfant	13
6. Contre-indications :	13
7. Effets indésirables :	13
7.1 Effets indésirables à dose thérapeutique :	13
7.2 Effets indésirables en cas de surdosage :	14
8. Interactions médicamenteuses :	14
9. Mécanisme d'action :	15
9.1 Douleur	15
9.2 Fièvre	16
10. Pharmacocinétique :	16
10.1 Absorption	16
10.2 Distribution	17
10.3 Métabolisme	17
10.4 Elimination	18
11. Physiopathologie des intoxications au paracétamol	19
11.1 Seuil de toxicité	19
11.2 Le risque d'atteinte hépatique	19
11.3 Mécanisme d'action	19
11.4 Les manifestations cliniques :	20
12. Variations cliniques	23
12.1 Alcoolisme	23
12.2 Dénutrition/ Insuffisance hépatique	23
12.3 Médicaments	23
12.4 Polymorphisme génétique	23

12.5 L'âge.....	24
12.6 Grossesse.....	24
12.7 Allaitement.....	24
13 L'automédication.....	24
13.1 Définition.....	24
13.2 Facteurs favorisant et freins à l'automédication.....	25
13.3 Marché de l'automédication en France et en Europe selon l'AFIPA.....	26
13.4 Automédication avec le paracétamol.....	27
13.5 Les dangers de l'automédication : mésusages et abus.....	27
13.6 Incidence des intoxications au paracétamol en Europe et aux USA.....	28
13.6.1 En France.....	28
13.6.2 Angleterre.....	29
13.6.3 Suède.....	29
13.6.4 Aux Etats-Unis.....	29
Partie expérimentale.....	30
II. Enquête.....	31
1. Objectif.....	31
2. Matériel et Méthode.....	31
3. Résultats.....	32
3.1 Données socio-économiques.....	32
3.2 Automédication.....	34
3.3 Effets indésirables.....	39
3.4 Connaissances par les patients des médicaments contenant du paracétamol.....	41
3.5 Utilité des rappels de posologies.....	41
3.6 Commentaires.....	42
III. Discussion.....	43
1. Profil des consommateurs.....	43
2. Dosage de paracétamol.....	43
3. Alternatives thérapeutiques.....	45
4. Commentaires.....	46
Conclusion.....	47
Bibliographie.....	49
ANNEXES.....	56
Annexes.....	55
Résumé.....	59

Introduction

Avec plusieurs millions de boîtes vendues chaque jour à travers le monde, le paracétamol est l'antalgique numéro un devant les anti-inflammatoires, utilisé dans tout type de douleur. Il est également l'un des médicaments les plus courants dans les intoxications médicamenteuses. Le paracétamol est un antalgique de palier I, utilisé dans les douleurs aiguës et chroniques d'intensité légère à modérée, et il est également un antipyrétique efficace.

Tandis qu'en Grande-Bretagne, Suède et Irlande, les autorités sanitaires tentent de limiter l'achat de paracétamol, la France, classée premier consommateur européen de paracétamol, ne parvient néanmoins à autoriser la vente des médicaments en vente libre en grande surface [1]. Cependant le grand public est-il disposé à acheter des médicaments sans ordonnance tel que le paracétamol sans le conseil éclairé d'un professionnel de santé ?

Dans ce mémoire de thèse seront exposés, dans un premier temps, quelques généralités concernant le paracétamol, puis seront analysés les résultats d'une enquête réalisée auprès de consommateurs venant acheter du paracétamol en officine. Enfin nous retrouverons une discussion des résultats obtenus avant de clore par une conclusion générale.

Partie Théorique

I. Généralités

1. Historique

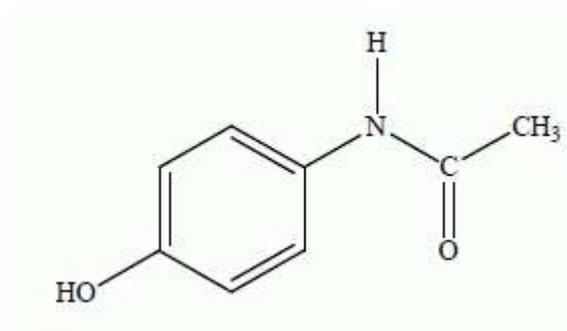
C'est à Strasbourg en 1886 que le précurseur du paracétamol fit son apparition de manière fortuite grâce à deux médecins Cahn et Hepp qui étudiaient les effets du naphthalène sur les parasitoses intestinales. C'est en se réapprovisionnant de cette molécule chez leur apothicaire, que les deux médecins constatèrent qu'au lieu d'obtenir une activité antiparasitaire du naphthalène, ils avaient obtenu une puissante activité sur la température corporelle. L'explication de ce phénomène se tenait dans la composition du produit qu'il leur a été donné, ce n'était pas du naphthalène mais une autre molécule à noyau benzène, l'acétanilide. Dès lors de cette découverte issue du hasard, naîtra un antipyrétique commercialisé sous le nom d'Antifébrine©, cependant cette molécule s'avérera toxique.

C'est en 1889 qu'un chercheur Allemand K. Morner découvre la phénacétine (dérivé acétylé de l'acétanilide) et le paracétamol (métabolite déséthylé de la phénacétine). Cependant, en 1893 les deux molécules sont comparées par J. Von Mering, au niveau de leurs effets et de leur toxicité. Il en conclut que la toxicité du paracétamol est supérieure à la phénacétine, et cette molécule est mise à l'écart pendant plus d'un demi-siècle.

C'est en 1948 que B. Brodie et J. Axelrod démontrent que l'acétanilide est dégradé en N-acétyl-p-aminophenol et que ce métabolite est actif contre la douleur [2].

2. Chimie [3]

Ce composé organique comprend un noyau benzénique et une fonction alcool et amide.



Formule brute : C₈H₉NO₂

Masse molaire : 151.2 g/mol

Nom chimique : N-acétyl-*p*-aminophénol

Figure 1 : Formule développée du paracétamol

DCI : Acétaminophène, Para-acétaminophénol, Hydroxy-4-acétanilide

Classe thérapeutique : Antalgiques, antipyrétiques anilides

3. Formes galéniques et dénominations commerciales

- Le paracétamol seul compte plusieurs formes galéniques, il est disponible sans ordonnance en pharmacie pour traiter les douleurs d'intensité légère à modérée et fièvres.

Formes galéniques	Dénominations commerciales
Comprimés secs et effervescents	Doliprane® Efferalgan® Dafalgan®
Comprimés orodispersibles	Doliprane Orodoz® Efferalgan Odis®
Gélules	Doliprane® Dafalgan® Geluprane®
Sachets	Doliprane® Dafalgan®
Suspension buvable	Doliprane 2.4% Dolipraneliquiz®
Suppositoires	Doliprane® Dafalgan®
Lyophilisats	Paralyoc®
Perfusion	Perfalgan®

Figure 2 : Différentes formes galéniques et dénominations commerciales en France (liste non exhaustive)

- Le paracétamol existe en association avec d'autres principes actifs, dans la prise en charge de douleurs d'intensité légère à modérée et fièvre et sont disponibles sans ordonnance en pharmacie.

Molécule(s) associée(s)	Dénominations commerciales
Acide acétylsalicylique + Caféine	Actron® (Comprimés effervescents)
Caféine	Claradol® (Comprimés)
Grindélia + Gelsemium	Coquelusedal Paracetamol® (Suppositoires)

Figure 3 : Paracétamol en association, douleurs d'intensité légère à modéré et fièvre (liste non exhaustive)

- Le paracétamol existe en association avec d'autres principes actifs, dans la prise en charge d'états grippaux et rhinopharyngites et sont disponibles sans ordonnance à la pharmacie.

Molécule(s) associée(s)	Dénominations commerciales
Chlorphénamine	HumexLib® (Gélules)
Pseudoéphédrine	DoliRhume® (Comprimés)
Pseudoéphédrine + Doxylamine	DoliRhume PRO® (Comprimés)
Pseudoéphédrine + Tripolinide	Actifed Rhume® (Comprimés)
Phéniramine + Acide Ascorbique	Fervex® (Sachets)

Figure 4 : Paracétamol en association, pour les états grippaux et rhinopharyngites (liste non exhaustive)

- Le paracétamol existe également en association avec d'autres principes actifs, dans la prise en charge de douleurs d'intensité modérée à intense, et sont disponibles uniquement sur ordonnance.

Molécule(s) associée(s)	Dénominations commerciales
Codéine	Codoliprane® (400/30mg et 400/20mg) (Comprimés), Klipal ...
Opium + Caféine	Lamaline® (Gélules, suppositoires)
Tramadol	Ixprim®

Figure 5 : Paracétamol en association, pour les douleurs d'intensité modérée à intense (liste non exhaustive)

N.B : Selon le Vidal®, on dénombre plus d'une centaine de médicaments contenant la substance active seule, ainsi que plusieurs dizaines de médicaments contenant la substance active en association.

Les modes d'administration du paracétamol sont donc la voie orale, rectale, et IV.

4. Indications

Selon l'OMS le paracétamol seul se classe parmi les antalgiques de palier I dans le traitement des douleurs aiguës et chroniques d'intensité légère à modérée. Lorsqu'il est utilisé en association avec de la codéine ou du tramadol, il se classe parmi les antalgiques de pallier II, utilisé dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense. Le service médical rendu est important (SMR).

Il s'agit d'un antipyrétique et s'utilise donc en première intention dans le traitement symptomatique de la fièvre.

5. Posologie

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) recommande :

Quel que soit le mode d'administration (orale, rectale, parentérale),

- des posologies de 15 mg/kg toutes les 6 heures,

- sans dépasser 80 mg/kg/24h (60 mg/kg/24h pour le Perfalgan®) et 4 g/24h à partir de 38 kg et chez l'adulte.

Chez le nouveau-né de moins de 10 jours, les posologies préconisées sont de 7,5 mg/kg toutes les 6 heures pour l'administration IV.

Aucune spécialité administrable par voie orale n'a d'AMM pour les nourrissons de moins de 3kg....

En faisant une synthèse des recommandations internationales et des données de l'ANSM, on peut proposer les posologies suivantes :

5.1 Chez l'adulte

La dose recommandée commence à partir de 500mg à 1g par prise, avec un intervalle entre chaque prise de 4h minimum à 6h. Généralement 3 grammes par jour suffisent, mais parfois la dose journalière pourra être augmentée jusqu'à 4 grammes maximum. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleurs.

En cas d'insuffisance rénale sévère (Clairance rénale <10ml/min), l'intervalle entre chaque prise devra être augmenté et sera de 8h minimum. De même, la dose maximale journalière ne pourra excéder 3 grammes [4]. La dose journalière la plus faible doit également être envisagée dans les situations suivantes :

- Adultes de moins de 50kg
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée
- Alcoolisme chronique
- Malnutrition chronique
- Déshydratation

5.2 Chez l'enfant

Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est de 60mg/kg/jour, à répartir en 4 à 6 prises, soit environ 15mg/kg toutes les 6h ou 10mg/kg toutes les 4h.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour.
- Chez l'enfant de 41 à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour.

N.B : La prise de comprimé et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

6. Contre-indications [5] :

Les contre-indications absolues sont :

- Hypersensibilité au paracétamol ou à l'un des excipients
- Hépatite virale
- Porphyrie

Les contre-indications relatives sont :

- La phénylcétonurie

7. Effets indésirables :

7.1 Effets indésirables à dose thérapeutique :

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables sont peu nombreux. Les effets indésirables présentés ci-dessous sont classés par système organe et par ordre de fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents (> ou = 1/10), fréquents (> ou = 1/100 ; < 1/10), peu fréquents (> ou = 1/1000 ; < 1/100), rares (> ou = 1/10000 ; < 1/1000) et très rares (< 1/10000).

Rare :

- . Affections cardiaques : Oedèmes.
- . Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fièvre, sédation, interactions médicamenteuses.
- . Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Surdosage et empoisonnement.

Très rare :

- . Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypoglycémie.

7.2 Effets indésirables en cas de surdosage :

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion provoquées par la malnutrition chronique, le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement, les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

7.2.1 Effets indésirables cliniques

Agitation, Arythmie, Atteinte hépatique, Coma, Confusion mentale, Cytolyse hépatique, Décès, Douleurs abdominales, Encéphalopathie hépatique, Nausées, Vomissements, Nécrose hépatique, Nécrose tubulaire rénale, Pâleur, Pancréatite aigüe.

7.2.2 Effets indésirables paracliniques

Acidose métabolique, Modification ALAT/ASAT, Modification bilirubine, Hyper/hypoglycémie, Modification taux de prothrombine [5].

8. Interactions médicamenteuses :

Il existe des associations faisant l'objet de précautions d'emploi [5] :

Anticoagulants oraux : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Médicaments hépatotoxiques : La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production

importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

9. Mécanisme d'action :

A ce jour, le paracétamol reste une molécule dont le mécanisme d'action complet reste encore inconnu et hypothétique.

9.1 Douleur

Concernant son action sur le système nerveux central, le paracétamol diffuse rapidement à travers la barrière hématoencéphalique, et la cinétique d'évolution de la concentration centrale du paracétamol au niveau du système nerveux central est comparable à celle de son effet antinociceptif. Dans une étude pharmacologique récente, les auteurs proposent un modèle explicatif du fonctionnement du paracétamol [6]. Son action analgésique serait due au moins en partie à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines au niveau central. Il possède en effet une action inhibitrice sur une enzyme spécifique : la prostaglandine H2 synthase (PGHS). Cette enzyme comporte deux isoformes (PGHS-1 et 2) et plusieurs sites actifs, dont le site « cyclooxygénase » communément appelé « COX » et assimilé à tort à l'enzyme toute entière, qui est la cible de la majorité des AINS, et des inhibiteurs spécifiques de la COX2, et le site « peroxydase » ou « POX », sur lequel agirait le paracétamol. Contrairement aux AINS, il n'exerce pas d'inhibition sur les PGHS au niveau périphérique, mais de manière prépondérante au niveau central. Son pouvoir inhibiteur sur l'enzyme PGHS diffère en fonction des types de cellules et des tissus : il n'agit pas ou peu au niveau des plaquettes (qui pourtant expriment PGHS-1), ni des leucocytes activés (exprimant PGHS-2) ce qui explique son absence d'inhibition de la fonction plaquettaire aux doses habituelles, et son absence d'activité anti-inflammatoire aux doses thérapeutiques recommandées. En revanche, le paracétamol agit sur les cellules endothéliales vasculaires, et les cellules nerveuses. Ceci a conduit à rechercher un variant de la PGHS particulièrement sensible au paracétamol et présent au niveau de l'endothélium vasculaire et du système nerveux central.

D'autres mécanismes d'action ont été évoqués pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté depuis quelques temps. Le paracétamol favoriserait le fonctionnement de neurones sérotoninergiques descendants exerçant au niveau spinal un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur [7]. Il a été récemment démontré un effet de modulation des concentrations plasmatiques des endorphines par le paracétamol, qui limiterait leur libération [8]. Ainsi, le mécanisme d'action du paracétamol reste encore imparfaitement compris, mais il est désormais certain qu'il agit préférentiellement au niveau central en inhibant la synthèse de

prostaglandines, et qu'il est dépourvu d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire aux doses recommandées.

9.2 Fièvre

La fièvre est la conséquence de la modification de la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus. Le système immunitaire va s'activer et entraîner la production et la libération de facteurs pyrogènes comme IL-1 et le TNF- α au niveau sanguin. Il en résultera une augmentation de la production de prostaglandines E1 et E2 au niveau de la région hypothalamique. La température augmentera par augmentation de l'AMPc libérée par les PG. Il agirait donc principalement au niveau du système nerveux central, en empêchant la production de prostaglandines responsable de la fièvre par son action antipyrétique centrale [9].

10. Pharmacocinétique :

10.1 Absorption

10.1.1 Voie orale

Le paracétamol est totalement absorbé par passage passif au niveau de l'intestin grêle grâce à son administration sous forme ionisée [10]. Le pic plasmatique est obtenu en 1-2h pour la forme comprimée, ce pic est obtenu plus rapidement pour les formes buvables (suspension, comprimés effervescents, poudre pour suspension buvable) [11,12]. La biodisponibilité du paracétamol est d'environ 60 à 90% [13].

10.1.2 Voie rectale

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus de 2 heures après la prise et sont moins élevées que lors d'une prise orale, avec une biodisponibilité réduite de 10 à 20%. La demi-vie d'élimination est près de 2 fois supérieure à celle obtenue par une prise orale. L'absorption par voie rectale est irrégulière, variable d'un enfant à l'autre, d'une prise à l'autre chez un même enfant, et selon la taille et la nature des excipients des suppositoires. La demi-vie d'absorption des solutions orales et des suppositoires est plus longue chez le nourrisson et rejoint les valeurs de l'adulte après 6-8 mois.

10.1.3 Voie intra-veineuse

La concentration plasmatique maximale est atteinte dès la fin d'une perfusion sur 15 minutes. Au-delà de la première heure, les concentrations plasmatiques du paracétamol sont les mêmes qu'après une prise orale et les demi-vies d'élimination plasmatiques sont identiques [14].

10.2 Distribution

La pharmacocinétique est linéaire dans la gamme des doses thérapeutiques. Le volume de distribution est d'environ 1 litre/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 20%, et en cas de surdosage elle peut aller jusqu'à 50%. La demi-vie d'élimination terminale est de l'ordre de 2h30 à 3h30 [15].

10.3 Métabolisme (Fig 6)

Lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique, il est hautement métabolisé au niveau du foie (plus de 90%) [16].

Les deux principales voies de métabolisme sont :

- La glycuconjugaison : elle représente 50 à 55% du métabolisme du paracétamol. Cette voie est active à partir de 9-12 ans.
- La sulfoconjugaison : elle représente 20 à 40% du paracétamol, et semble être saturée à des doses relativement faibles (0,5g à 3g). C'est la principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants.

A l'issue de ces deux phases, on obtient deux métabolites inactifs éliminés dans les urines en 24heures. Environ 4% est excrété sous forme inchangée dans les urines. Le reste est métabolisé par le cytochrome P450. Chez les personnes âgées, la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

On sait que plusieurs isoenzymes du cytochrome joueraient un rôle dans l'oxydation microsomiale du paracétamol. C'est le cas du cytochrome P450 et des sous types 2E1, 1A2, et 3A4. L'action du cytochrome P450 libère un métabolite hautement réactif appelé N-Acétyl Paraquinone Imine ou NAPQI. Ce métabolite électrophile se fixe par liaison chimique covalente irréversible « SH » aux macromolécules hépatocytaires. La région centro-lobulaire est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450.

Les radicaux libres sont rapidement détoxifiés grâce à leur liaison avec le glutathion réduit présent en forte concentration dans les hépatocytes [17] et éliminés dans les urines après conjugaison en cystéine et en acide p-mercaptopurique (dérivés non toxiques). Le glutathion permet d'éviter la liaison aux protéines cellulaires et de contrôler l'élimination de NAPQI sous forme inactive dans les urines.

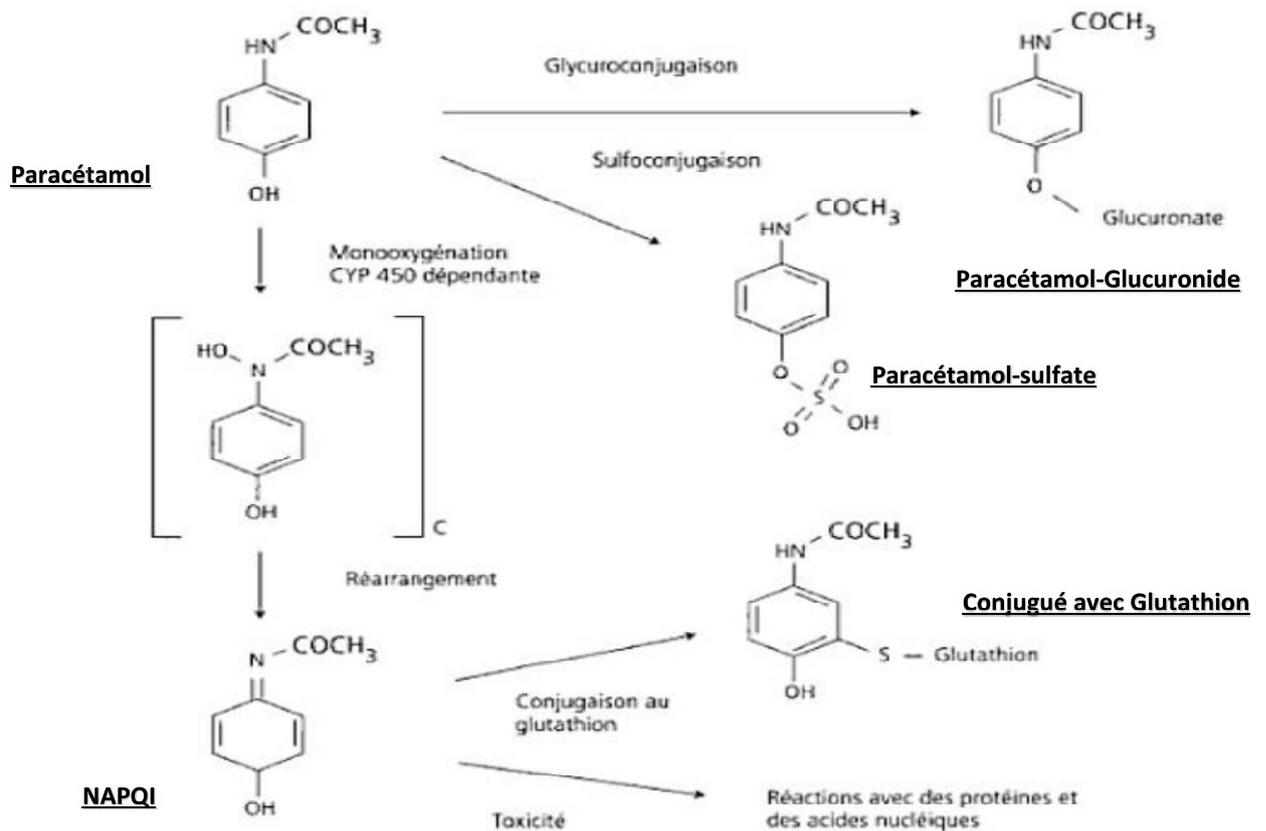


Figure 6 : Métabolisme du paracétamol

10.4 Elimination

Elle est essentiellement urinaire, 85 à 95% de la dose ingérée sera éliminée dans les 24 heures sous forme initiale (4%), sous forme de dérivés sulfoconjugués (30%), et de dérivés glycoconjugués (55%). La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est d'environ 2h-2h30. Il existe peu de variabilité interindividuelle. La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale chronique. La $\frac{1}{2}$ vie ne diminue qu'en cas de clairance rénale inférieure à 10ml/min. Dans ce cas il est recommandé d'espacer les prises de 8h minimum, sans dépasser 3g par jour. Pour les formes suppositoires, la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est de 4 à 6 heures.

11. Physiopathologie des intoxications au paracétamol.

11.1 Seuil de toxicité

La toxicité hépatique lors d'une intoxication aiguë au paracétamol survient pour une dose absorbée supérieure à 150mg/kg. En cas de facteurs de risques associés, le paracétamol est toxique pour une dose absorbée supérieure à 75mg/kg, soit 5250mg pour un adulte de 70kg [18,19].

Les facteurs de risques sont : un alcoolisme chronique, une hépatopathie chronique, un traitement inducteur enzymatique tel que le phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, primidone, ou rifampicine, prise en charge tardive et un état de carence protidique [20].

11.2 Le risque d'atteinte hépatique

Les facteurs déterminants le risque d'atteinte hépatique sont [21] :

- La quantité totale de paracétamol absorbée
- La concentration de paracétamol entre H4 et H16
- L'activité métabolique du système oxydase du CYP450
- La cinétique du paracétamol (toxique ou non)
- La réserve en glutathion
- La vitesse de régénérescence du stock en glutathion

11.3 Mécanisme d'action

En 1973, des scientifiques ont été les premiers à décrire la physiopathologie de l'intoxication au paracétamol [22]. Ils ont montré que l'effet du paracétamol est dose-dépendant et qu'il est fonction de l'activité des cytochromes P450.

Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de sulfoconjugaison et glucuroconjugaison sont saturés. La métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voie du CYP450. Cela aboutit à la formation de NAQPI en quantité trop importante, qui va utiliser tous les stocks en glutathion de l'organisme. Le procédé de détoxification une fois dépassé, le NAQPI va s'accumuler dans l'organisme, et sa toxicité se fera sous forme de cytolyse hépatique, principalement par atteinte mitochondriale [23].

Lorsque la réserve intra-cellulaire en glutathion diminue de plus de 70%, la quantité de NAQPI va donc réagir avec les cellules hépatocytaires. Cette réaction va être à l'origine de la formation d'un complexe à liaison covalente irréversible avec les protéines hépatocytaires. Cette liaison irréversible va entraîner la mort de la cellule hépatique par stress oxydant [24] car le NAQPI oxyde le groupement thiol des enzymes hépatocytaires par l'intermédiaire de la calcium translocase qui augmente la concentration cytosolique de calcium et perturbe l'homéostasie calcique et entraîne la mort cellulaire. Cette nécrose intéresse surtout les zones centro-lobulaires riches en CYP450.

L'élimination va être bloquée par la prolifération de la nécrose hépatique augmentant ainsi la demie vie du paracétamol. Une demie vie du paracétamol supérieure à 12 heures est signe d'insuffisance hépatocellulaire.

De plus le paracétamol est éliminé en faible quantité par le rein où il subit le même métabolisme qu'au niveau du foie ce qui explique sa néphrotoxicité.

11.4 Les manifestations cliniques :

11.4.1 Les différents stades

Ces manifestations évoluent en 4 stades distincts mais les manifestations initiales des surdosages sont souvent aspécifiques et ne peuvent prédire de la gravité de l'hépatotoxicité [25].

Stade 1

Il survient entre la 30^{ième} minute et la 24^{ième} heure après le surdosage. Les symptômes comme les nausées, les vomissements, la pâleur, la léthargie, le malaise et les douleurs abdominales vont céder en 24 heures. La plupart des patients restent asymptomatiques pendant cette phase. Une augmentation des transaminases dans les 12 à 16 premières heures est le signe d'une intoxication sévère.

Stade 2

Il survient entre la 24^{ième} et la 72^{ième} heure suivant l'ingestion et permet de mettre en évidence une hépatotoxicité voire une néphrotoxicité. Généralement, les symptômes du stade 1 se résolvent pour laisser place à une hépatite cytolytique dose-dépendante. En cas d'insuffisance hépatique aigüe, l'élévation des transaminases apparaît dans les 24 premières heures et perdurent pendant 36 heures. Lorsque le stade 2 progresse, on peut parfois observer une augmentation du temps de prothrombine (TP), une augmentation de la bilirubine, une oligurie avec des anomalies de la fonction rénale, une pancréatite aigüe, une péricardite ou une myocardite.

Stade 3

Il intervient entre la 72^{ième} et la 96^{ième} heure avec la répartition des symptômes du stade 1 auxquels s'associent : un ictère, une hépatomégalie, une confusion, une hyperammoniémie, ainsi qu'une élévation des transaminases, une insuffisance hépatocellulaire aigüe et enfin une insuffisance rénale peut s'ajouter au tableau.

Les signes d'insuffisance rénale hépatique aigüe grave sont :

- Un TP < à 50%
- L'apparition d'un trouble de la conscience évocateur d'une encéphalopathie hépatique.

Certains éléments peuvent être prédictifs de la gravité :

- Une hyperlactatémie
- Une dysphosphorémie
- Une hypoglycémie

Stade 4

Il évolue entre le 4^{ième} jour et la 2^{ième} semaine post-intoxication. La région centro-lobulaire est particulièrement atteinte car elle est riche en CYP450 2 E1 (site maximal de production de NAPQI). L'histologie peut mettre jusqu'à 3 mois pour se normaliser. En cas de régénération

complète il n'existe pas de dysfonction hépatique. Les symptômes et la biologie se normalisent en quelques semaines. Cette insuffisance hépatocellulaire est potentiellement mortelle entre le 3^{ième} et le 10^{ième} jour. Le décès est inévitable entre le 2^{ième} et le 7^{ième} jour si la nécrose lobulaire atteint plus de 60%.

11.5 Complications

11.5.1 Cardiotoxicité

Les perturbations de la fonction cardiaque sont très rares en l'absence d'encéphalopathie hépatique. Il a été rapporté sur l'ECG des modifications du segment ST, de l'onde T et des signes de péricardite. Au niveau histologique, il a été remarqué des myocardites avec dommages myocardiques diffus, un œdème interstitiel pouvant être associé à des bandes de nécrose ou d'hémorragies. Des cas de bradycardie et d'endocardite ont été mentionnés.

Deux mécanismes ont été envisagés :

- Le paracétamol diminuerait les groupements sulfures et interférerait dans la production de l'oxyde nitrique ce qui occasionnerait une ischémie coronarienne [26].
- L'arythmie cardiaque pourrait précipiter les complications métaboliques et entraînerait une hypoxie, une hyperkaliémie, et une acidose à l'origine des dégâts myocardiques [27].

11.5.2 Atteinte pulmonaire

Elle surviendrait exclusivement lors d'une défaillance multi-viscérale [28]. Des tableaux de syndrome de détresse respiratoire aigüe ont été rapportés.

11.5.3 Hématotoxicité

Une thrombopénie est fréquente mais rarement significative en l'absence d'insuffisance hépatique et reflète surtout la sévérité des lésions hépatiques.

La méthémoglobinémie est incertaine chez l'homme et reste à confirmer [29].

11.5.4 Atteinte digestive

Des cas d'ulcère gastroduodéal et de complications telles que des hémorragies digestives ont été rapportés dans la littérature [30].

11.5.5 Anomalies métaboliques

L'acidose métabolique est un facteur de mauvais pronostic et relève de l'inhibition de la respiration mitochondriale.

L'hypoglycémie est commune. Elle peut être un facteur de mauvais pronostic en cas de persistance [31].

L'hyperglycémie est occasionnelle. Elle est liée à une dysfonction du métabolisme du glucose par intolérance au glucose et à une dysfonction de la néoglycogénèse [32].

Les autres anomalies ne seront qu'énoncées car elles sont très rares :

- Augmentation de la protéine sérique
- Augmentation de l'aldostérone
- Augmentation de l'alpha-foetoprotéine
- Augmentation de la carnitine et des esters d'acylcarnitine
- Augmentation de la biliprotéine
- Augmentation des facteurs de croissances hépatocytaires
- Augmentation du hyaluronate
- Altération de la synthèse de la pré-albumine
- Altération de l'élimination du galactose
- Altération du métabolisme de divers médicaments
- La 5-oxoprolinurie (=acide pyroglutamique) qui serait due à la déficience en glycine causée par la diversion lors de la synthèse de la cystéine.

11.5.6 Atteinte rénale

C'est une complication rare : elle survient chez 25% des patients présentant une hépatotoxicité. Certaines données de la littérature parlent de 10% en cas d'intoxication sévère et de 53% en cas d'hépatite fulminante associée [33]. Elle serait liée à la toxicité directe du NAPQI sur le rein par l'intermédiaire de la prostaglandine endoperoxyde synthétase [34]. Au niveau histologique, on retrouve une nécrose tubulaire ou corticale avec des lésions de l'endothélium vasculaire et quelques cas de néphrite interstitielle.

La nécrose tubulaire aigue proximale est la plus rencontrée avec dilatation tubulaire, collection de débris cellulaires, rupture de la membrane tubulaire, œdème interstitiel et infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire.

La clinique retrouve une oligurie, une hématurie macroscopique ainsi qu'une douleur lombaire. L'évolution vers l'anurie se fait en quelques heures nécessitant parfois le recours à l'hémodialyse.

Certains chercheurs ont montré que l'augmentation de la rénine plasmatique, du facteur natriurétique et de l'aldostérone sont des facteurs d'insuffisance rénale sévère. L'élévation de la rénine plasmatique est un marqueur de vasoconstriction rénale car elle réduit l'excrétion des prostaglandines [35].

L'hypophosphatémie et l'hyponatrémie sont communes en cas d'atteintes rénales. Le retour initial s'effectue en 4 semaines.

12 Variations cliniques

12.1 Alcoolisme

L'éthanol est métabolisé par deux voies différentes :

- La voie de l'acétaldéhyde
- La voie des CYP450

L'alcoolisme chronique induirait une diminution du pool mitochondrial de glutathion, en utilisant la voie de l'acétaldéhyde.

Enfin l'alcool augmenterait l'induction du CYP450 de 4 à 10 fois la normale et conduirait à une production accrue de NAPQI [36].

L'interaction alcool-paracétamol reste très complexe et les avis divergent. Plusieurs études montrent que l'alcoolisme aigu protégerait des lésions hépatiques induites par surdosage en paracétamol [37]. Cette protection se ferait par co-administration d'alcool et de paracétamol, par inhibition compétitive du CYP2E1 impliqué dans la transformation du paracétamol en NAPQI.

12.2 Dénutrition/ Insuffisance hépatique

La glucuronisation hépatique est dépendante des réserves hépatiques en carbohydrates. Lors de la dénutrition, il existe une réduction du stock en glutathion pouvant aller jusqu'à l'épuisement de ses réserves. Cette réduction du stock associé à la malnutrition prédispose à l'insuffisance hépatique aiguë. Il semblerait que ce type de patients soit à plus haut risque lorsqu'il existe des prises répétées de paracétamol.

L'anorexie, la boulimie, et certains régimes végétariens peuvent entraîner une hépatotoxicité lorsqu'ils sont associés à une prise de paracétamol [38,39].

12.3 Médicaments

Certaines classes de médicaments seraient probablement inductrices des CYP450 2 E1. Les études sur les animaux ont permis de mettre en évidence quelques médicaments pouvant potentialiser l'effet des CYP450.

Les différentes classes thérapeutiques pouvant être incriminées sont :

- Les anti-tuberculeux : L'isoniazide, la rifampicine [40]
- Les anti-convulsivants : la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine [41]
- Les autres molécules : la zidoverdine ou triméthoprim-sulfaméthazole

12.4 Polymorphisme génétique

Le polymorphisme génétique tendrait vers la diminution ou l'augmentation du métabolisme oxydatif du paracétamol. L'expression de certains gènes induirait de façon plus massive le CYP450 2 E1 et conduit donc à une production plus importante de NAPQI.

12.5 L'âge

L'augmentation de l'âge ne semble pas influencer sur les mécanismes de sulfoconjugaison et de glucuronoconjugaison, seuls les enfants de moins de 5 ans semblent plus sensibles aux intoxications au paracétamol.

12.6 Grossesse

Le paracétamol est l'antalgique de palier 1 et l'antipyrétique le mieux connu chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse : les données publiées sont très nombreuses et rassurantes [42].

A ce jour, les données cliniques disponibles sur le rôle éventuel du paracétamol en cours de grossesse dans l'apparition de cryptorchidies chez les fœtus masculins sont contradictoires et ne permettent pas d'établir l'existence d'un lien de causalité.

EN PRATIQUE

Il est possible d'utiliser du paracétamol à posologie usuelle quel que soit le terme de la grossesse.

12.7 Allaitement

La quantité de paracétamol ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit jusqu'à 4% de la dose pédiatrique (en mg/kg/jour), (calcul effectué après une prise maternelle unique par voie orale).

Une publication fait état d'une quarantaine d'enfants allaités de mères sous paracétamol et l'usage du paracétamol en cours d'allaitement est très répandu. Aucun effet notable n'est retenu.

Au vu de ces données, l'utilisation du paracétamol est possible en cours d'allaitement.

13 L'automédication

13.1 Définition

Bien qu'il n'existe pas de définition officielle dans le Code de Santé Publique (CSP), le Conseil National de l'Ordre des pharmaciens, le Conseil National de l'Ordre des médecins, l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable (AFIPA), ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé proposent, respectivement les définitions suivantes :

« Se soigner eux-mêmes pour des pathologies qu'ils estiment bénignes, en prenant conseil auprès d'un pharmacien d'officine »

« Il s'agit de l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens »

« L'automédication responsable est l'un des aspects du self-care qui désigne en anglais la prise en charge de sa santé par l'individu lui-même et incluant prévention, environnement, hygiène de vie, hygiène alimentaire et donc automédication responsable [...] réutiliser un médicament prescrit sans l'avis d'un professionnel de santé ou acheter ses médicaments sur internet n'est pas considéré comme pratique responsable de l'automédication : ce sont des pratiques dangereuses. »

« L'automédication responsable consiste, pour les individus à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles, sans ordonnances, sûrs, et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées avec le conseil du pharmacien »

Nous pouvons remarquer que la définition du CNOM n'inclut pas systématiquement le recours au conseil du pharmacien. Elle souligne la « possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ».

Reste à bien différencier l'automédication de la médication officinale. L'automédication consiste en une initiative du consommateur. Celui-ci choisit son médicament dans le rayon libre accès ou alors il demande un médicament précis à son pharmacien. En revanche la médication officinale est une proposition du pharmacien vis-à-vis d'un symptôme ou d'une maladie décrite par le patient.

13.2 Facteurs favorisant et freins à l'automédication

La pratique de l'automédication se fait essentiellement grâce à la connaissance intrinsèque dont dispose le patient vis-à-vis d'une part, des symptômes ressentis et, du médicament qu'il juge nécessaire au traitement de ces derniers.

Dans les facteurs qui favorisent l'automédication, nous pouvons citer :

- 72% des français pensent qu'il est urgent de réformer notre système de santé
- Le développement d'une gamme « grand public » de l'industrie pharmaceutique.
- La croissance des ouvrages et revues de vulgarisation médicale.
- Le développement de la publicité.
- Le développement des sources d'informations et d'échanges (la presse, les médias, sites internet, forums...), cependant moins de 20% des français leur accordent leur confiance.
- Un traitement antérieur du patient lui-même ou de son entourage, constitué soit par une connaissance, la famille, amis...

De plus, les économies générées par la pratique d'une automédication responsable (c'est-à-dire encadrée par un pharmacien) sont largement encouragées par le Régime Obligatoire d'Assurance Maladie. A l'heure actuelle pour une même indication thérapeutique on retrouve la présence de molécules sur le marché, à la fois sous le statut à Prescription Médicale Facultative (PMF) et sous statut à Prescription Médicale Obligatoire (PMO). L'étude réalisée par Carre Castan Consultants et Celtipharma pour le compte de l'AFIPA en juin 2013 a, entre

autres, pour objectif de définir le gisement de molécules adaptées à l'automédication, et de mesurer le potentiel de développement du marché en France et les économies envisageables pour le Régime Obligatoire d'Assurance Maladie d'un délistage des molécules relevant d'indications adaptées à la PMF. Le périmètre de l'étude a inclus 37 indications et 153 molécules ou associations de molécules, adaptées au passage à la PMF, sous couvert de conseils et de suivi par un pharmacien dans un premier temps.

Le modèle médico-économique développé prend en compte les coûts directs par manque de données sur les coûts indirects (arrêts de travail, baisse de productivité...), avec formulation de deux hypothèses. **L'hypothèse minimale** a pris en compte uniquement le lancement d'une forme à PMF de la molécule sous un dosage et un conditionnement inférieur aux présentations existantes. Ainsi pour un médicament donné il existe toujours une forme à PMO (donnant lieu majoritairement à un remboursement), il s'agit donc d'étendre l'offre à une nouvelle forme, comme c'est déjà le cas pour certains médicaments (exemple : Oméprazole 20mg...). **L'hypothèse maximale** envisage le délistage complet d'une molécule. Dans ce cas, la délivrance du produit ne nécessite plus une prescription médicale préalable. Le délistage est accompagné d'un déremboursement (si la prescription ouvrait le droit au remboursement)

- **L'hypothèse maximale du délistage complet** des molécules n'existant pas actuellement sous une forme PMF en France, celle-ci conduit à une économie nette potentielle maximale de **1531,1M€** répartie pour moitié sur les consultations médicales (environ 742,7M€) et pour moitié sur la prise en charge des références (770,4M€). **L'économie nette potentielle minimale est évaluée à 601,4M€.**

Dans les facteurs qui freinent l'automédication nous pouvons citer :

- La nature « chimique » « dangereuse » du médicament.
- La perte de confiance envers les professionnels de santé et les produits de santé (Levothyrox®, Médiator®, sang contaminé, prothèses PIP...).
- L'erreur de diagnostic et l'aggravation d'une pathologie potentielle.
- Le système de remboursement de la sécurité sociale ou le non remboursement des médicaments d'automédication.

13.3 Marché de l'automédication en France et en Europe selon l'AFIPA

Les laboratoires Pierre Fabre et l'institut Ipsos se sont associés pour réaliser une grande enquête auprès des français sur l'automédication en premiers recours. En 2016, **8 français sur 10** répondant à cette étude, ont pratiqué l'automédication pour des problèmes de santé bénins :

- Maux de tête
- Maux de gorge
- Rhumes et rhinites
- Problèmes de toux

En moyenne, ils ont eu recours à l'automédication 3 fois dans l'année, et il s'agit principalement d'une population jeune (85% des 25-34 ans).

Selon les données du panel Xpr-SO® de CELTIPHARM, le chiffre d'affaire de l'automédication est de 2,1 milliards d'euros (en prix public TTC, données annuelles au 31 mars 2012), et a progressé de +0,8% par rapport à la période précédente. Chaque français a acheté en moyenne 7,5 unités de médicament en automédication pour un budget annuel de 33€.

La croissance de l'automédication est réalisée à 89% par les antalgiques, à 68% par les médicaments des voies respiratoires et pour 36% par les vitamines et suppléments minéraux. En France, le marché de l'automédication est un marché sous exploité et atypique. En effet, la part de l'automédication dans le marché total constaté en France dépassait à peine les 6,4% en 2010, alors qu'en Allemagne, cette part atteignait 11,3%, 8,5% en Italie, 12,5% en Grande-Bretagne et 13,9% en Belgique. Seule l'Espagne faisait moins bien que la France avec 3,4%.

13.4 Automédication avec le paracétamol

Selon une étude réalisée par l'AFIPA en 2010, 70% des sondés répondaient un médicament à base de paracétamol, lorsqu'on leur demandait « Quel médicament utilisez-vous pour le mal de tête ? ». Sur 6 spécialités citées 4 sont à base de paracétamol.

Une autre enquête réalisée par l'AFIPA en 2008, avant la mise en place du libre accès, révèle que 70% ont recours à l'automédication, dont 18% régulièrement. Les personnes interrogées répondent à 80% le faire pour soulager des douleurs, fièvre, des maux de tête, un mal de gorge, une rhinite allergique, un rhume... autant de symptômes pour lesquels le paracétamol peut être utilisé seul ou en association.

Cependant l'enquête révèle que le paracétamol est parfois mal utilisé, et sert dans le traitement de la toux, des hématomes...

De plus, beaucoup de médicaments en vente libre contiennent du paracétamol en association avec d'autres molécules. Les patients ne lisant que peu ou pas les notices d'information, n'ont pas conscience, ce qui augmente le risque de surdosage [43].

La prise concomitante de plusieurs spécialités contenant du paracétamol est « facile », et fréquente, étant donné le nombre de médicaments existants avec des noms commerciaux différents. Le développement des ventes de paracétamol, ainsi que la multiplication des produits disponibles génèrent des mésusages de cette molécule.

13.5 Les dangers de l'automédication : mésusages et abus

Prendre un médicament de sa propre initiative sans avis médical direct est une pratique qui se démocratise et, comme nous l'avons vu précédemment, va être encouragée dans notre système de santé. Elle permet d'éviter une consultation pour traiter une pathologie bénigne, et faire gagner du temps à soi-même, ainsi qu'aux médecins. Aujourd'hui, chez la quasi-totalité des foyers français, on peut retrouver des médicaments de « 1^{ère} urgence » afin de traiter un maximum de maux dans la limite de ses capacités médicales. De plus, selon une étude réalisée par les laboratoires Pierre Fabre et l'institut Ipsos (étude réalisée entre le 3 et le 5 mai 2016 sur internet, sur un panel de 3000 français), 97% des français se sentent à l'aise avec l'automédication, 47% se déclarant tout à fait à l'aise et donc autonome sur l'utilisation de ces médicaments.

Cependant on oublie qu'il existe des précautions d'emploi et des risques. Cette pratique tend à banaliser l'usage de ces mêmes médicaments, ce qui peut conduire à un mésusage et/ou un abus de certains médicaments.

Pour rappel le mésusage est lié à :

- Un traitement excessif d'une maladie bénigne
- Un traitement insuffisant d'une maladie grave en retardant notamment une consultation médicale nécessaire
- Recours excessif à l'automédication lié à une méconnaissance du produit utilisé (posologie...)
- Automédication « sauvage », résultant de la réutilisation de médicaments de prescription (fréquent chez 80% des français)

L'abus, ou usage abusif ou nocif, se définit par l'utilisation répétée et chronique d'un médicament, il peut engendrer :

- Un détournement à des fins toxicomaniaques (dépendance)
- Apparition d'une tolérance, donnant lieu à une « escalade posologique » et à des complications sévères

13.6 Incidence des intoxications au paracétamol en Europe et aux USA

13.6.1 En France

L'incidence des intoxications médicamenteuses augmente régulièrement depuis une trentaine d'années, elle était de 1 à 1,5 intoxications pour 1000 habitants en 1990. Actuellement l'incidence annuelle actuelle des intoxications médicamenteuses volontaires est estimée à 4 pour 1000 habitants [44].

Ces intoxications représentent la première cause d'hospitalisation des moins de trente ans. Les suicides au paracétamol sont moins bien évalués en France qu'aux États-Unis ou qu'en Angleterre, il n'existe pas de registres concernant les intoxications volontaires.

En France, le paracétamol est le médicament qui est le plus régulièrement prescrit, derrière les benzodiazépines. Il est retrouvé avec une fréquence stable depuis une vingtaine d'années qui varie de 2 à 7%.

Il est la huitième cause d'hospitalisation en service de réanimation.

Depuis les années 80 le paracétamol est vendu en conditionnement maximal de 8 grammes par boîtes, ce qui réduit la gravité des intoxications aiguës. De plus à l'heure actuelle il n'existe pas encore de commercialisation en grande surface.

13.6.2 Angleterre

Le paracétamol représente la première cause de suicide et la première cause d'hospitalisation. En 1991 on dénombrait 500 morts liés aux intoxications de paracétamol [45], soit 21% des décès [46]. Ces intoxications au paracétamol représentaient 48% des intoxications admises à l'hôpital [47], soit 7000 cas par an.

En 2005, on dénombrait 150 à 200 morts et 5 à 20 transplantations chaque année. La diminution de la mortalité s'explique grâce au conditionnement du paracétamol qui a été revu à la baisse [48]. Ainsi depuis le 16 septembre 1998, une nouvelle législation limite la vente de paracétamol, avec un maximum autorisé de 32 comprimés par vente (jusqu'à 100 sur justification). En complément de cette loi, une campagne publicitaire montrant les dangers du paracétamol avait été diffusée. Ce qui a permis d'avoir un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité en Angleterre, et on a pu noter une baisse du nombre d'intoxication au paracétamol entre 1993 et 2002.

13.6.3 Suède

D'après le quotidien du pharmacien, cinq ans après avoir autorisé la vente du paracétamol en dehors des pharmacies, la Suède s'apprête à faire marche arrière. À partir du 1er mars 2015, le paracétamol sera en effet à nouveau uniquement vendu en pharmacie dans ce pays qui avait un peu trop vite cédé aux sirènes de la libéralisation sauvage. L'objectif de la réforme de 2009 était de faciliter l'accessibilité aux traitements ;

il n'y a en Suède que moins de 12 pharmacies pour 100 000 habitants (contre 35 en France). L'autorisation de vendre certains médicaments sans prescription a donc été accordée à 5 600 points de vente, dont les bureaux de tabac et les stations-service. Résultat, cette banalisation du médicament a entraîné une surconsommation. Un nombre record d'hospitalisations a été enregistré, rien que pour le paracétamol : 1 200 personnes hospitalisées pour cause de surdosage, soit deux fois plus depuis qu'il est en vente libre. Le nombre d'appels au Centre d'information antipoison a quant à lui augmenté de 36 % entre 2009 et 2013. Pendant cette période, les ventes de paracétamol ont explosé : une progression de 60 % dans les commerces hors pharmacies, contre seulement 7 % dans les officines. Face au danger, l'Autorité du médicament a demandé d'interdire la vente de paracétamol en dehors des pharmacies afin d'en limiter l'accessibilité.

13.6.4 Aux Etats-Unis

Selon la FDA en 2002, le paracétamol est le médicament le plus souvent responsable d'insuffisance hépatique aiguë. Les hépatites médicamenteuses au paracétamol représentent 39% des hépatites aiguës. Il se vend 1,5 millions de plaquettes par an sous plus de six cents noms commerciaux différents. Les intoxications au paracétamol représentent chaque année plus de 13000 consultations aux urgences, 2000 hospitalisations et environ 100 décès.

Partie expérimentale

II. Enquête

1. Objectif

Dans le but de limiter les intoxications liées à l'utilisation du paracétamol en automédication, il peut être intéressant de connaître les habitudes de consommation de ce médicament par le grand public, afin de cibler les points sur lesquels le pharmacien se doit d'insister au moment de la vente pour améliorer les connaissances indispensables sur ce produit. C'est pourquoi nous avons réalisé une enquête dans plusieurs pharmacies de Charente-Maritime, auprès d'usagers venant spontanément acheter du paracétamol, visant à déterminer pourquoi, comment et quand était pris ce médicament, mais aussi quels étaient leurs a priori sur les dangers de cette molécule.

2. Matériel et Méthode

L'enquête a été réalisée entre septembre 2017 et février 2018, dans 4 pharmacies en Charente-Maritime dans la région de Royan :

- Pharmacie Abballe à St Georges de Didonne (17110)
- Pharmacie Abballe à Pontillac (17200)
- Pharmacie Sicard à Royan (17200)
- Pharmacie Vincent à St Sulpice de Royan (17200)

Le questionnaire (cf Annexe 1) utilisé pour cette enquête faisait ressortir les points suivants :

- Les données socio-démographiques des usagers
- Les conditions d'utilisation à savoir, les symptômes, la présence ou non de médicaments associés, utilisation ou non de moyens associés (Kinésithérapie, glace ...), le dosage ainsi que la dose utilisée, l'intervalle de temps entre deux doses...
- La connaissance des effets indésirables à dose thérapeutique ou supra-thérapeutique
- Le comportement vis-à-vis de l'automédication

Ces questions ont été posées par un membre de l'équipe officinal directement au comptoir aux personnes majeures qui venaient spontanément acheter une boîte de paracétamol quelle qu'elle soit.

Au final, 42 questionnaires ont été récupérés puis analysés.

3. Résultats

3.1 Données socio-économiques

3.1.1 Sexe des patients interrogés

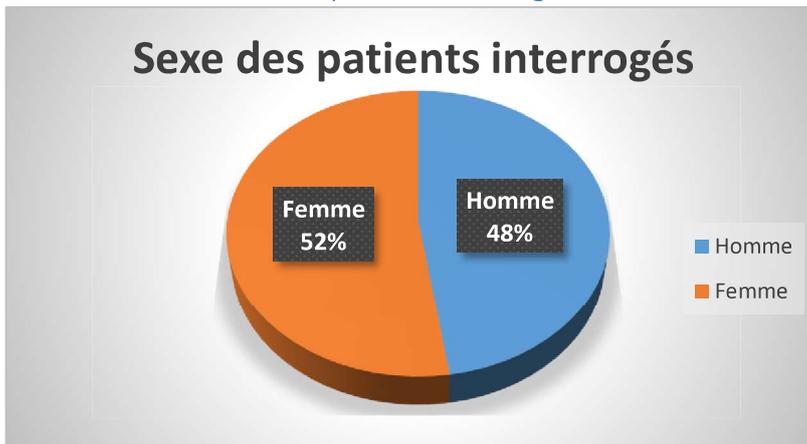


Figure 7 : Répartition des patients selon leur sexe (N=42)

La figure n°7, représentant la répartition des patients selon leur sexe, révèle que l'automédication avec le paracétamol concerne autant les femmes que les hommes. En effet entre février 2017 et février 2018, nous avons eu 22 femmes et 20 hommes venant acheter spontanément du paracétamol qui ont répondu au questionnaire.

3.1.2 Âge des patients

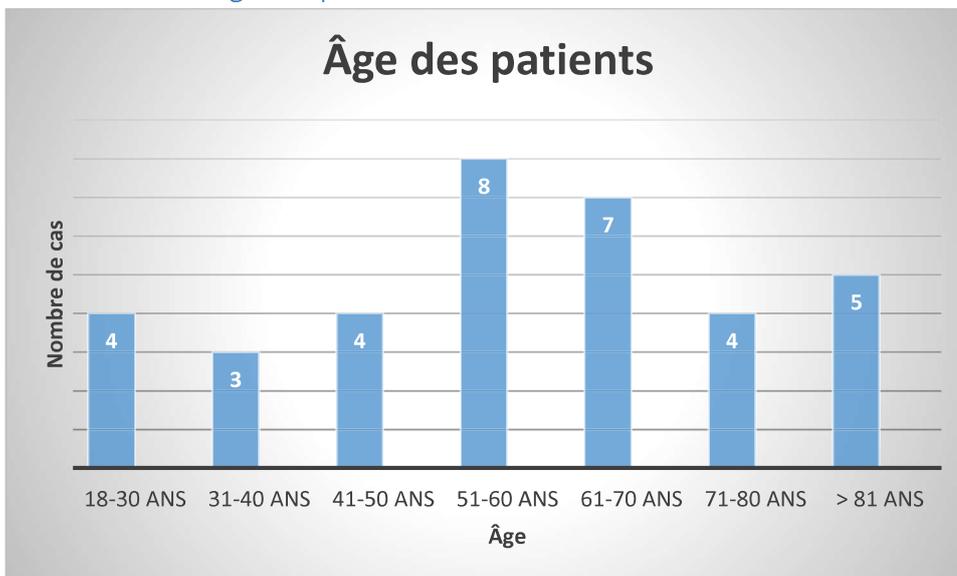


Figure 8 : Âge des patients ayant acheté du paracétamol (N=42)

La figure n°8 représente la proportion des patients de notre enquête en fonction de leur tranche d'âge.

L'âge des patients varie de 28 ans pour le plus jeune et 83 ans pour le plus âgé, avec une moyenne de 55 +/- 18,12 ans.

Le graphique révèle une répartition assez homogène des tranches d'âge avec néanmoins une augmentation du nombre de patients pour les tranches 51-60 ans et 61-70 ans.

3.1.3 Lieu d'habitation des patients

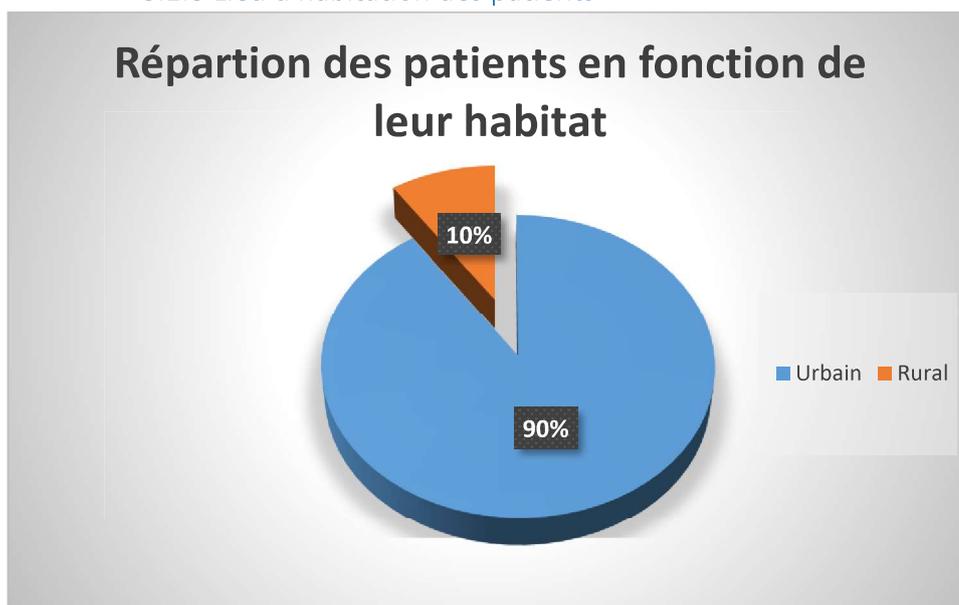


Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur lieu d'habitation (N=42)

Nous avons classé les patients en deux zones selon les définitions de l'INSEE :

- Zone urbaine : « On appelle unité urbaine une commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) qui compte au moins 2000 habitants. »
- Zone rurale : « Sont considérées comme rurales les communes qui ne rentrent pas dans la constitution d'une unité urbaine : les communes sans zone de bâti continu de 2000 habitants, et celles dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu. »

D'après la figure n°9 ci-dessus, la majorité des patients (90%) vivent en zone urbaine contre 10% en zone rurale.

3.2 Automédication

3.2.1 Dosage de paracétamol

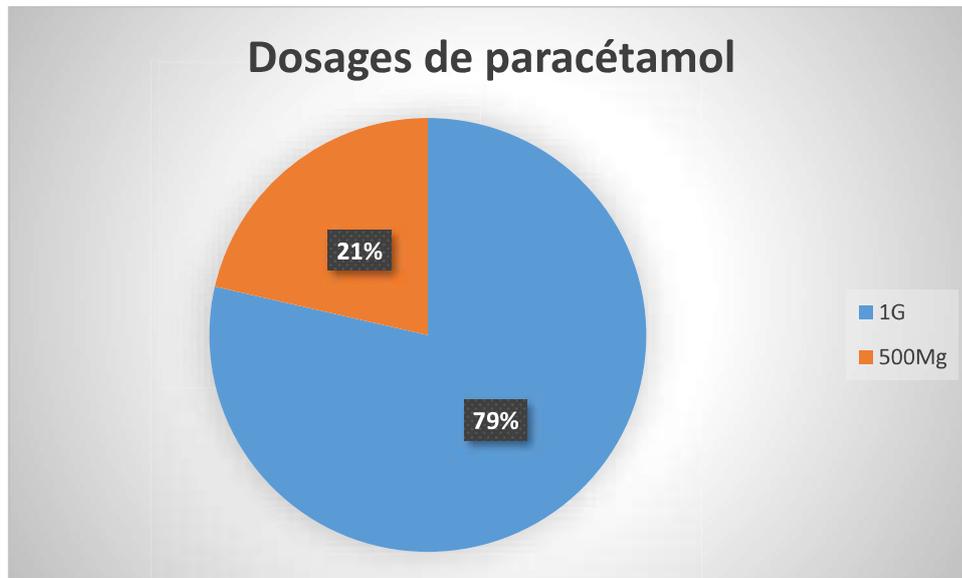


Figure 10 : Répartition des dosages de paracétamol (N=42)

D'après la figure n°10, on observe que la majorité des achats de paracétamol concerne des boîtes de 1 gramme de principe actif avec 79% (33 patients) contre 21% (9 patients) pour les boîtes de 500 milligrammes.

Le nombre moyen de boîtes de paracétamol est de 1,5 boîtes, à noter que les boîtes de 1 gramme ou de 500 milligrammes contiennent toutes 8 grammes de principe actif, avec 8 comprimés de 1 gramme et 16 comprimés de 500 milligrammes.

3.2.2 Fréquence d'utilisation

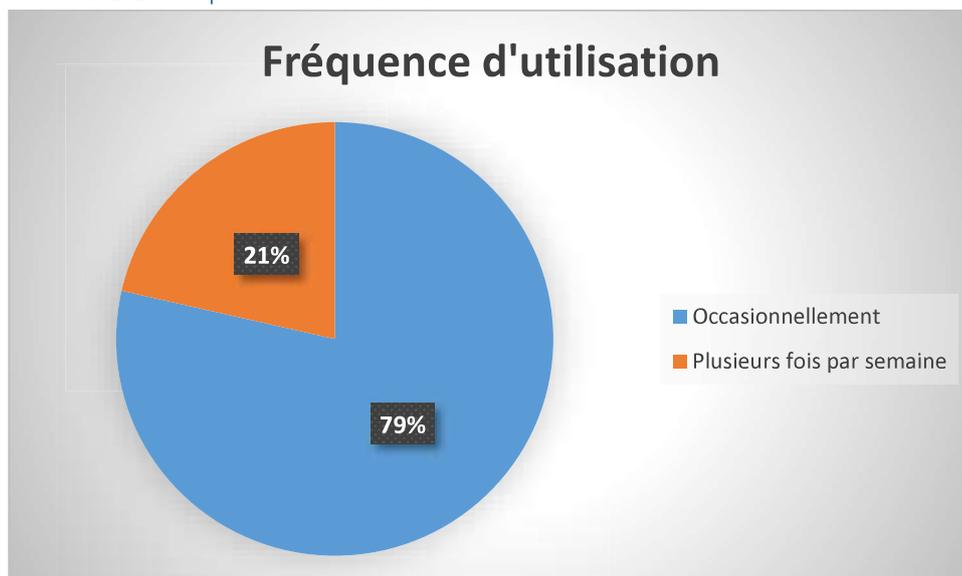


Figure 11 : Fréquence d'utilisation du paracétamol (N=42)

D'après la figure n°11, on observe que 79% des patients utilisent le paracétamol occasionnellement, tandis que 21% utilisent le paracétamol plusieurs fois par semaine.

3.2.3 Symptômes justifiant l'achat de paracétamol

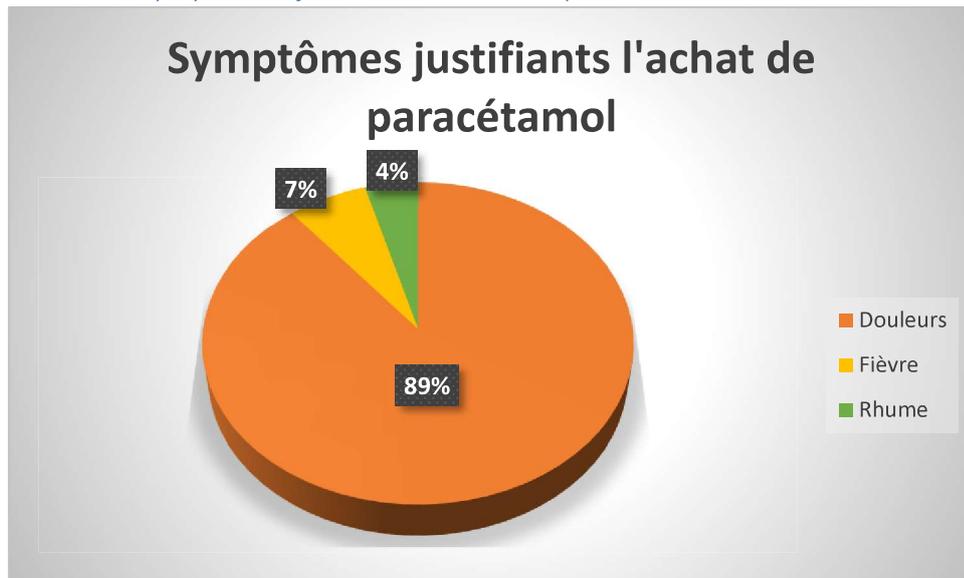


Figure 12 : Symptômes justifiant l'achat de paracétamol

D'après la figure n°12, le symptôme majoritaire justifiant l'achat de paracétamol est celui de la douleur à 89% contre 7% pour la fièvre, et 4% pour le rhume.

Certains types de douleurs ont été évoqués, majoritairement on retrouve le « mal de tête » à 57%, puis les douleurs types « courbatures » à 14%, les douleurs « cervicales » à 7%, « douleurs des jambes » à 7%, puis on retrouve de manière homogène, « douleurs menstruelles », « arthrose », « tendinite », « infection urinaire » à 3%.

3.2.4 Médicaments associés

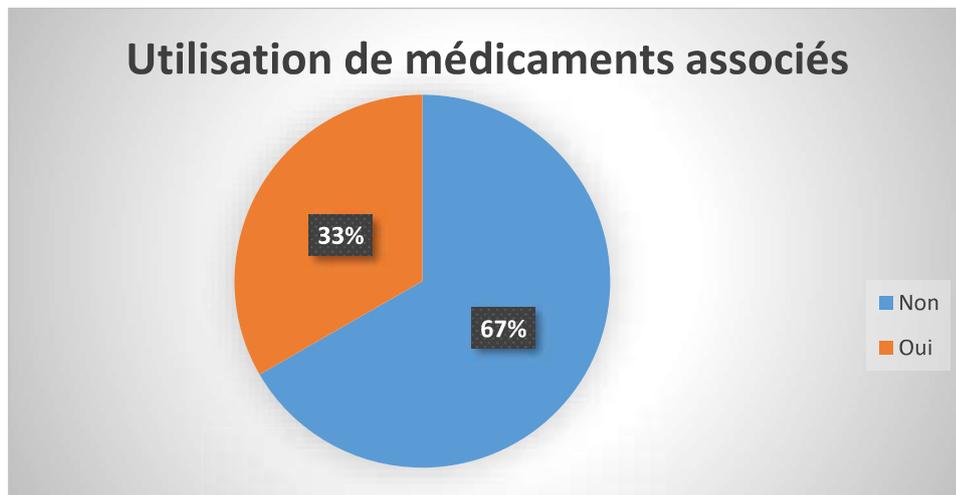


Figure 13 : Utilisation de médicaments associés (N=42)

D'après la figure n°13, on observe que 67% des personnes (N=28) n'utilisent pas d'autres médicaments lorsqu'elles utilisent du paracétamol, alors que 33% des personnes (N=14) utilisent d'autres médicaments en plus du paracétamol.

Sur ces 14 personnes, 10 utilisent le paracétamol en première intention, tandis que 4 personnes disent utiliser préférentiellement d'autres médicaments.

13 personnes utilisent les anti-inflammatoires associés au paracétamol et une personne utilise des β -bloquants, avec le propranolol (traitement de la migraine).

3.2.5 Autres moyens thérapeutiques

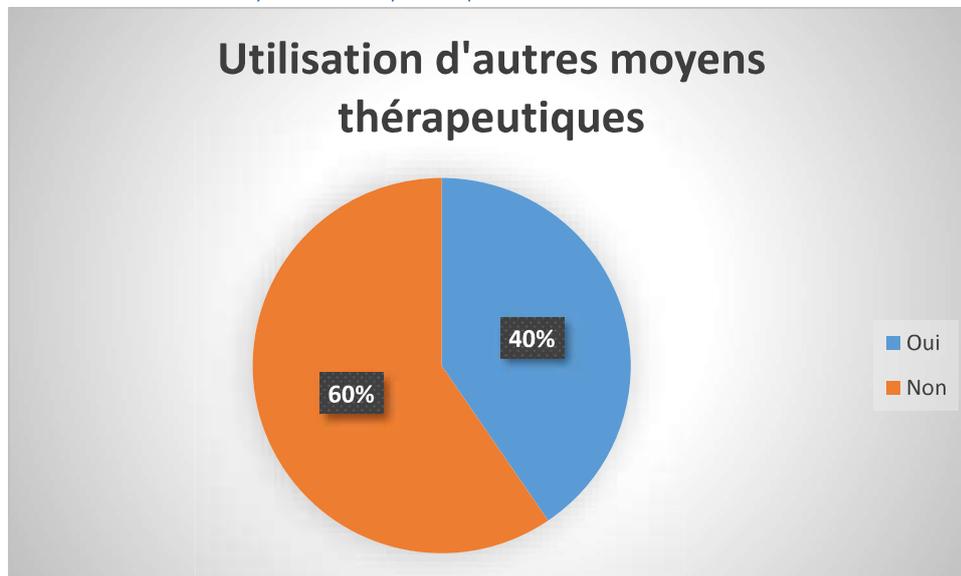


Figure 14 : Utilisation d'autres moyens thérapeutiques (N=42)

D'après la figure n°14, on observe que 60% des personnes (N=25) n'utilisent pas d'autres moyens thérapeutiques en plus du paracétamol, alors que 40% (N=17) des personnes disent en utiliser tels que représentés sur la figure n°15 :

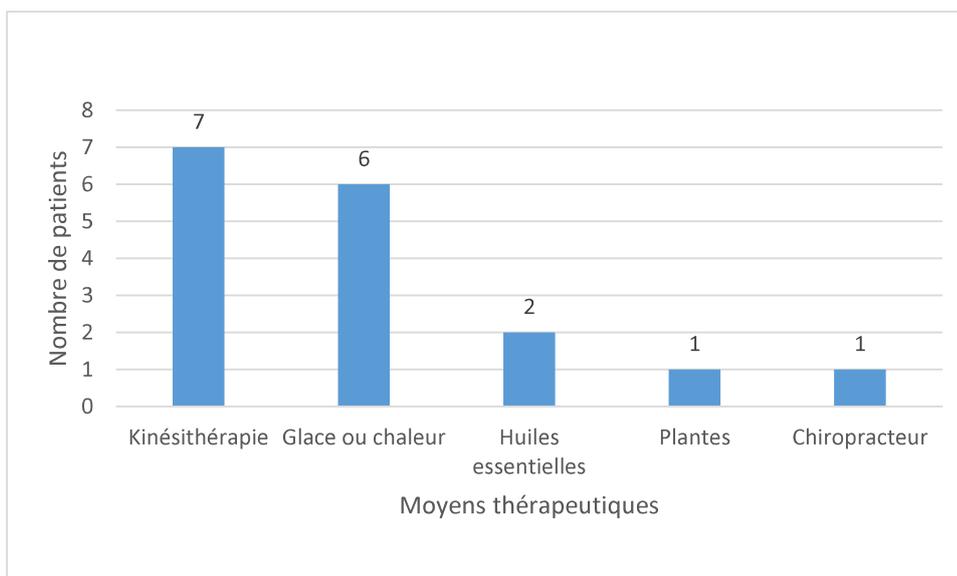


Figure 15 : Moyens thérapeutiques utilisés en association avec le paracétamol (N=17).

D'après la figure n°15, on constate que les deux moyens thérapeutiques utilisés majoritairement sont la kinésithérapie ainsi que la glace ou la chaleur. Sont également évoqués les huiles essentielles, les plantes ainsi que le recours au chiropracteur.

3.2.6 Pour les personnes ayant acheté du paracétamol 1 gramme

- Dosage par prise

Lorsque l'on regarde la consommation par prise, de paracétamol chez les personnes ayant acheté des boîtes de 1 gramme (N=33), on constate que 32 personnes ne prennent que 1 comprimé maximum par prise. En revanche une personne a dit consommer 1 comprimé en général, et deux comprimés maximum par prise.

- Intervalle de temps entre deux prises de paracétamol

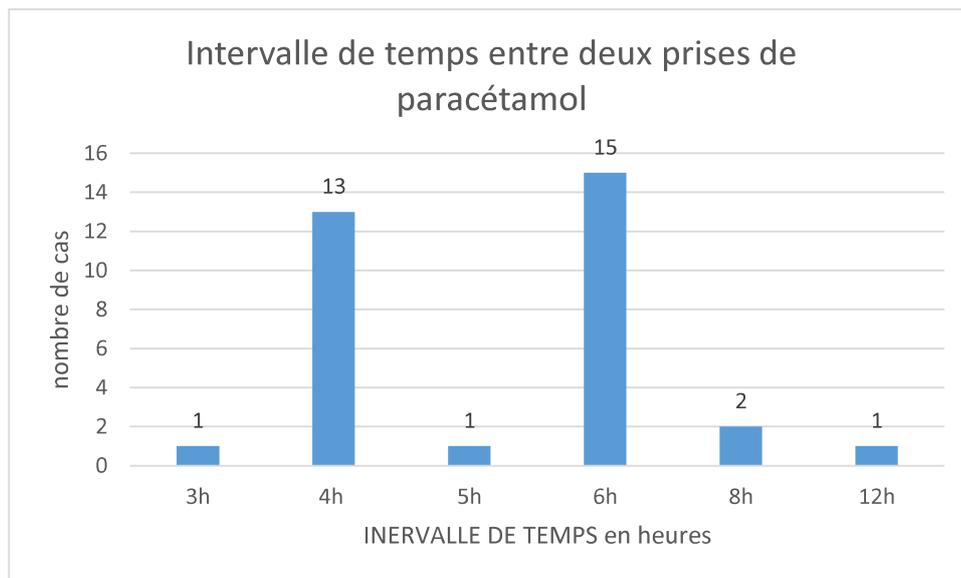


Figure 16 : Intervalle de temps entre deux prises de paracétamol 1 gramme (N=33)

D'après la figure n°16, on constate que sur 33 personnes qui consomment des boîtes de 1 gramme de paracétamol, 1 personne respecte un intervalle de 3 heures, 13 personnes respectent un intervalle de 4 heures entre chaque comprimé, une personne respecte un intervalle de 5 heures, 16 personnes respectent un intervalle de 6 heures et 3 personnes disent respecter un intervalle de plus de 6 heures (8 et 12 heures).

- Posologie habituelle

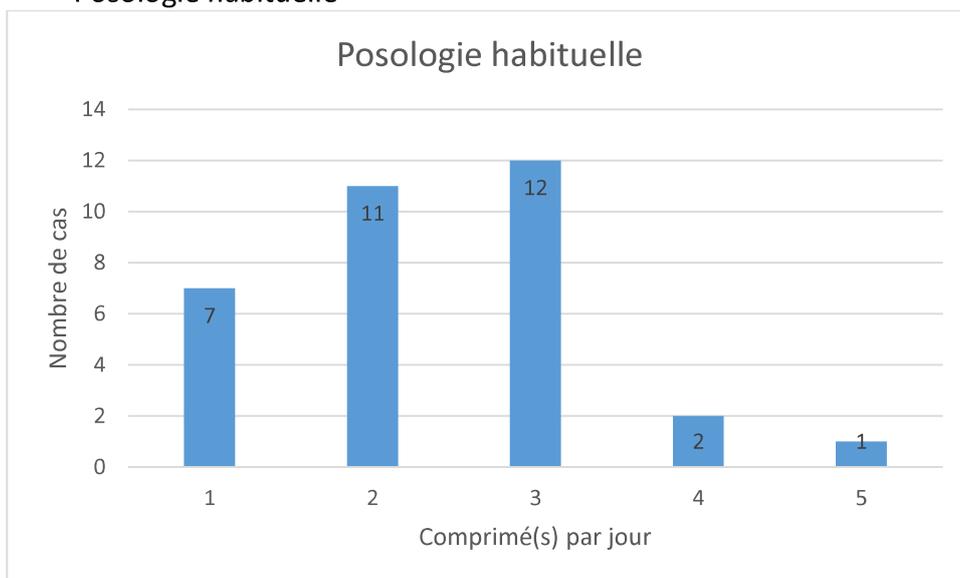


Figure 17 : Posologie habituelle (N=33)

D'après la figure n°17, on constate que lorsque les personnes consomment des comprimés de 1 gramme de paracétamol, 7 personnes ne prennent qu'un seul comprimé par jour, 11 personnes disent en prendre 2 par jour, 12 personnes disent en consommer 3 par jour, 2 personnes disent en consommer 4 par jour et enfin une personne dit en prendre 5 par jour.

3.2.7 Pour les patients ayant acheté du paracétamol 500mg

- Dosage par prise

Lorsque l'on regarde la consommation par prise, des personnes ayant acheté des boîtes de 500 milligrammes de paracétamol (N=9), on constate que 6 personnes prennent en général un seul comprimé par prise et au maximum 2 (soit 1 gramme de paracétamol), 2 personnes disent ne consommer qu'un seul comprimé par prise au maximum et une personne dit prendre d'emblée deux comprimés par prise.

- Intervalle de temps entre deux prises de paracétamol

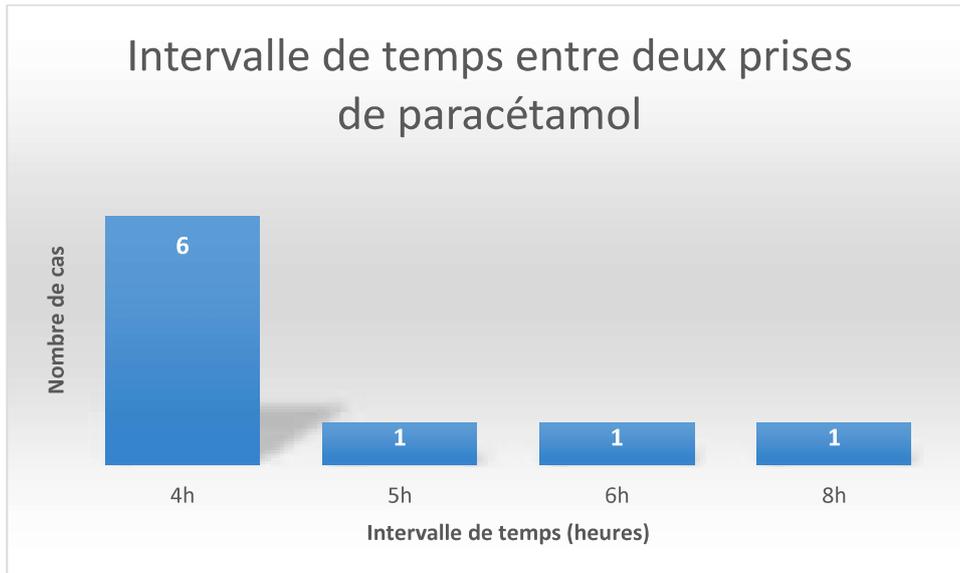


Figure 18 : Intervalle de temps entre deux prises de paracétamol 500mg (N=9)

D'après la figure n°18, on constate que 6 personnes disent respecter un intervalle de 4 heures entre chaque comprimé de 500 mg, une personne respecte un intervalle de 5 heures, une personne respecte un intervalle de 6 heures et une personne respecte un intervalle de 8 heures.

- Posologie habituelle

Au niveau de la consommation habituelle de comprimés de 500 mg, une personne consomme un comprimé par jour, deux personnes consomment 2 comprimés par jour, 3 personnes consomment 3 comprimés par jour, une personne consomme 4 comprimés par jour, deux personnes consomment 6 comprimés par jour.

3.3 Effets indésirables

3.3.1 A dose thérapeutique

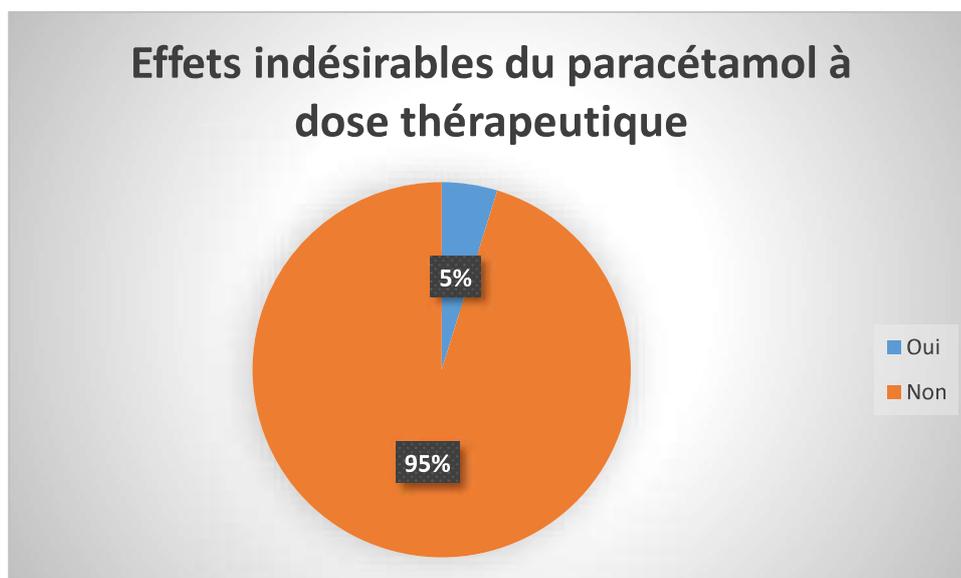


Figure 19 : Effets indésirables du paracétamol à dose thérapeutique (N=42)

D'après la figure n°19, on observe que 95% des personnes (N=39) interrogées pensent que le paracétamol est dénué d'effets indésirables à dose thérapeutique, contre 5% des personnes (N=2) qui estiment qu'il peut y avoir survenu d'effets indésirables, cependant une personne déclare ne pas savoir de quel type d'effet indésirable il peut s'agir, tandis que l'autre personne évoque des effets indésirables type allergique.

3.3.2 A dose supra-thérapeutique

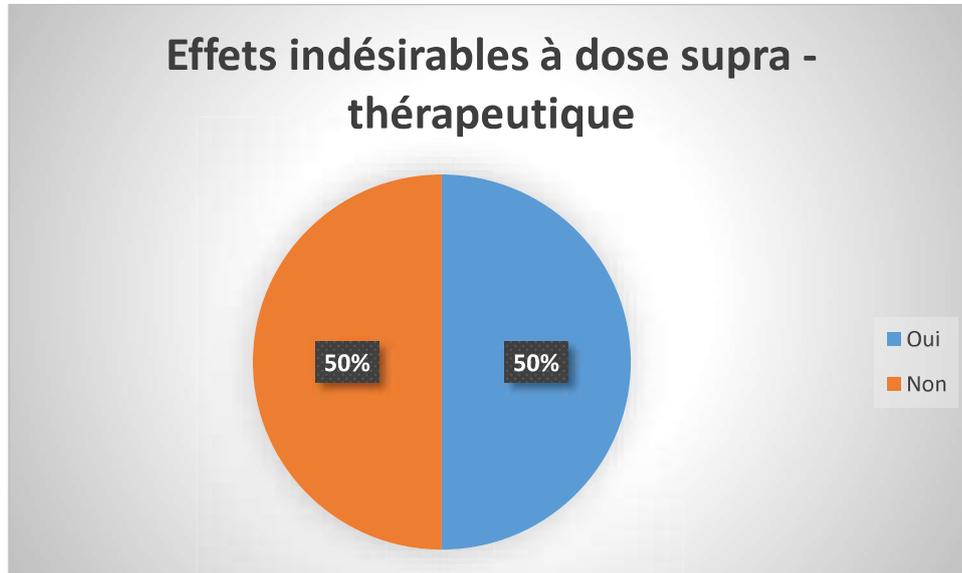


Figure 20 : Effets indésirables à dose supra-thérapeutique (N=42)

D'après la figure n°20, on observe que la moitié de l'effectif pense que le paracétamol à dose supra-thérapeutique (au-delà de 4G par jour) est dénué d'effets indésirables, contre l'autre moitié qui estime qu'il peut y avoir des effets indésirables. Les différents types d'effets indésirables évoqués par les patients interrogés sont sur la figure n°21 :

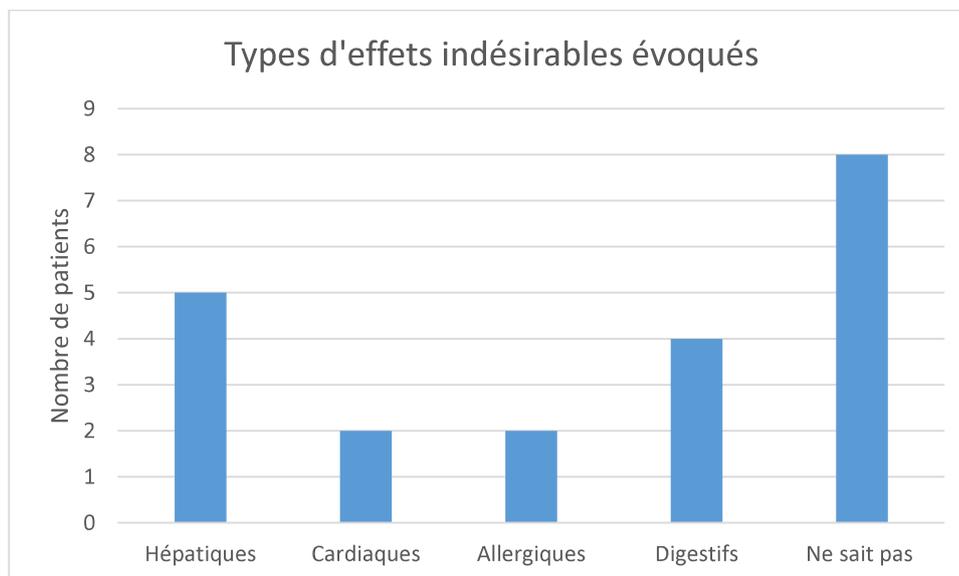


Figure 21 : Types d'effets indésirables évoqués (N=21)

D'après la figure n°21, on observe que sur 21 des patients qui estiment que le paracétamol possède des effets indésirables à dose supra-thérapeutique, la majorité (N=8) a évoqué ne pas savoir quels types d'effets indésirables pouvaient survenir, 5 patients ont évoqué des effets

indésirables de type hépatique, 4 patients ont évoqué des effets de type digestif, 2 patients ont évoqué des effets de type cardiaque, et enfin 2 patients ont évoqué des effets de type allergique.

3.4 Connaissances par les patients des médicaments contenant du paracétamol

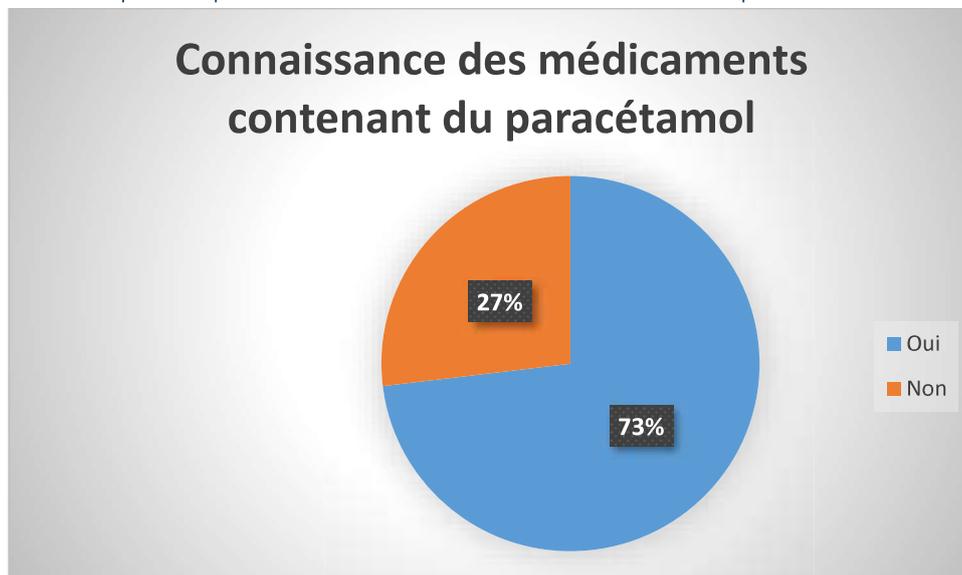


Figure 22 : Connaissance des médicaments contenant du paracétamol (N=42).

D'après la figure n°22, on observe que 73% des patients ont conscience de la présence de paracétamol dans d'autres médicaments, tandis que 27% ignorent ce fait.

3.5 Utilité des rappels de posologies

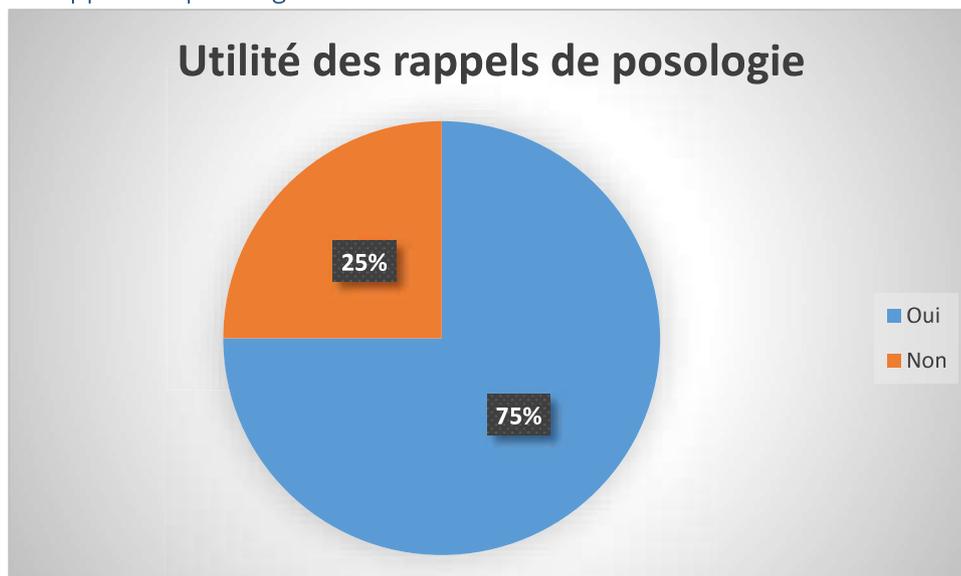


Figure 23 : Utilité des rappels de posologie (N=42)

D'après la figure n°23, on observe que 75% des patients estiment qu'il est important de toujours rappeler les posologies avec le paracétamol, tandis que 25% estiment que cela n'est pas nécessaire.



Figure 24 : Rappel des posologies par un professionnel de santé (N=42)

D'après la figure n°24, on observe que 50% des personnes interrogées estiment que la posologie est « toujours » communiquée au patient au moment de l'achat, à 45% elles estiment qu'elle est « parfois » communiquée, enfin à 5% elle n'est pas communiquée.

3.6 Commentaires

#1 : Très satisfait de ce questionnaire, rappel des posologies, et de savoir que d'autres médicaments contiennent du paracétamol.

#2 : On lit des notices pour les médicaments inconnus, mais pas pour le paracétamol.

#3 : De nombreuses personnes ont la dangereuse habitude de prendre du paracétamol pour limiter la gueule de bois, il serait judicieux de spécifier en rouge sur les boîtes « Danger, atteinte du foie ».

#4 : Je ne connais pas tous les médicaments qui contiennent du paracétamol.

#5 : Je ne connais pas le nom des médicaments qui contiennent du paracétamol, il peut m'arriver d'en prendre plusieurs sans le savoir.

III. Discussion

1. Profil des consommateurs

Les données socio-économiques nous indiquent que les personnes venant acheter du paracétamol sont autant des femmes que des hommes (22 femmes et 20 hommes ayant répondu au questionnaire), ce qui représente un échantillon assez homogène pour ce qui est du sexe.

L'âge des patients est reparti en 7 tranches d'âge allant de 18-30 ans à plus de 81 ans. La majorité des tranches sont assez homogènes entre elles, cependant on observe une augmentation du nombre d'individus dans la catégorie des 51-30 ans ainsi que dans celle des 61-70 ans. L'âge des patients varie de 28 ans, pour le plus jeune, à 83 ans pour le plus âgé, la moyenne est de 55 +/-18 ans.

2. Dosage de paracétamol

Au regard des résultats de ce questionnaire, nous pouvons constater, de la part du grand public, une certaine cohérence dans la manière de consommer du paracétamol. Plus précisément lorsque l'on regarde les raisons justifiant l'achat d'une boîte de 500 milligrammes ou de 1 gramme de paracétamol, on retrouve des symptômes tels que douleurs, fièvre qui sont les deux principaux symptômes mis en avant sur les boîtes par les laboratoires fréquemment retrouvés en OTC en pharmacie comme SANOFI (Doliprane®...) ou UPSA (Efferalgan®...). Les personnes interrogées ont également évoqué le « Rhume » comme raison justifiant l'achat de paracétamol, et malgré le fait qu'il aurait éventuellement fallu développer cette réponse, nous pouvons déduire qu'il sert à faire diminuer les éventuels « épisodes fébriles », habituellement présents lors d'un « rhume », ce qui, encore une fois, correspond tout à fait aux indications valables pour l'achat de paracétamol.

Lorsque l'on observe les dosages préférentiellement achetés par les personnes interrogées, on observe environ à 80% le dosage 1 gramme choisi, et aucune personne n'a déclaré ne prendre que la moitié de la dose lors de la prise. Il aurait été intéressant de savoir pour quelles raisons ces personnes s'orientent spontanément vers 1 gramme de paracétamol, alors que parfois 500 milligrammes auraient été suffisants. A l'exception d'une seule personne interrogée sur quarante-deux, et ce tout dosage confondu (500mg et 1g), nous n'avons pas observé de comportement pouvant mettre en danger leur santé. En effet presque toutes les personnes interrogées respectent des intervalles de prises cohérents allant de 4 heures à plus de 12 heures pour certains, on rappelle que le minimum recommandé étant de 4 heures à 6 heures (pour une personne en bonne santé). En revanche, une personne a déclaré respecter un intervalle de seulement 3 heures entre chaque comprimé de 1 gramme de paracétamol. De plus, la quasi-totalité des personnes ont déclaré ne prendre qu'un comprimé de 1 gramme à la fois, avec un maximum de 4 grammes par jour pour très peu d'entre eux (4 personnes sur 33) avec une moyenne de 2,33 comprimés (soit 2,33 grammes de paracétamol) par jour et par personne pour les clients ayant acheté des comprimés de 1 gramme de paracétamol. En revanche, la même personne a déclaré pouvoir prendre jusqu'à 5 comprimés de 1 gramme par jour (avec un intervalle de prises de 3 heures).

Les personnes consommant des comprimés de 500 milligrammes ont quant à elles, tendance à moins consommer de paracétamol par prise et dans la journée. En effet, on observe que 6 personnes prennent habituellement 500mg par prise et parfois 1 gramme, 2 personnes ne prennent que 500mg, et une personne prend d'emblée 1 gramme. Ces personnes prennent au minimum 500 mg par jour et au maximum 3 grammes par jour, avec une moyenne de 1,83 grammes.

En revanche il est important de souligner que la quasi-totalité (95%) des personnes interrogées estiment qu'il n'y a pas d'effets indésirables à dose thérapeutique, soit pour un adulte, un gramme toutes les 4 à 6 heures dans la limite de 4 grammes par jour. Cependant, bien que difficile à quantifier, ces effets indésirables à dose thérapeutique existent parfois chez les personnes en bonne santé, ce qui est difficile à prévenir, mais ils existent surtout chez les personnes plus « exposées » à ces risques, telles que les personnes alcooliques, les personnes anorexiques mais également les gens qui adoptent un régime alimentaire particulier (type « vegan » par exemple). Ces personnes ne disposent pas d'un système d'élimination suffisant pour consommer du paracétamol régulièrement, c'est donc le rôle du pharmacien et de son équipe, de renforcer la vigilance au moment de la vente de paracétamol et de bien préciser que les posologies usuelles s'appliquent à des personnes en bonne santé ou ne pratiquant pas de régime alimentaire particulier. Si toutefois le paracétamol reste la seule option disponible, veiller à réduire la posologie et surtout bien espacer les prises. Uniquement deux personnes sur quarante-deux ont estimé que le paracétamol pouvait avoir des effets indésirables à dose thérapeutique, mais ignorent lesquels.

De manière plus préoccupante, la moitié des personnes interrogées affirme que le paracétamol n'a pas d'effets indésirables au-delà des doses recommandées. Et même si pour la très grande majorité d'entre elles, leurs habitudes de consommation ne semblent pas représenter un danger, que pourrait-il alors se passer si pour une raison exceptionnelle, la douleur ou la fièvre devenait résistante au paracétamol ? Qu'est ce qui les empêcherait de dépasser 4 grammes par jour ou d'enchaîner 2 comprimés de 1 gramme à 2 heures d'intervalle ? Il est donc primordial pour le pharmacien et son équipe d'accentuer leur rôle dans l'éducation thérapeutique des patients, de les mettre en garde sur les dangers du paracétamol, de les orienter vers un médecin ou les urgences si leurs symptômes venaient à résister à la prise de ce dernier. Cependant, quand les personnes ont répondu qu'il y avait des effets indésirables, la plupart (38%) a estimé ne pas savoir quels types d'effets indésirables, environ un quart (27%) a répondu que cela concernait le foie. Quant aux autres, elles ont répondu des effets type allergie, ou troubles cardiaques.

De plus, environ un quart des personnes interrogées ignorent que d'autres médicaments en vente libre peuvent contenir du paracétamol (seul ou en association), ce qui peut majorer le risque de surdosage. C'est pourquoi il est très important de poser un maximum de question au moment de la vente, s'assurer que la personne est en bonne santé et sans traitement médicamenteux et si c'est le cas, s'assurer que le traitement ne contient pas déjà de paracétamol, et vérifier que la personne ne dispose pas déjà d'un autre médicament en vente libre à son domicile (acheté précédemment par exemple).

De même, un quart des personnes interrogées estiment qu'il n'est pas nécessaire de rappeler les posologies du paracétamol au moment de la vente. Il aurait été intéressant de savoir quelle

était la connaissance des patients sur les posologies de ce médicament, afin de déterminer si ce sentiment était exprimé à juste titre ou non. Cependant, lorsque l'on constate que la moitié des personnes interrogées pensent qu'il n'y pas d'effets indésirables avec le paracétamol, nous sommes en droit de nous demander si les connaissances des patients sont suffisantes pour esquiver le rappel des posologies. Il est donc important que le pharmacien et son équipe sensibilisent systématiquement le grand public aux dangers du paracétamol.

Enfin, 21 personnes interrogées estiment que ce rappel de posologie est « toujours » présent, 19 personnes estiment qu'il est « parfois » présent et enfin 2 personnes affirment qu'il n'est jamais présent. Bien qu'il s'agisse d'un ressenti et qu'il est difficile de vérifier ces chiffres, cela signifierait qu'une personne sur deux qui achète du paracétamol repart sans avoir eu le moindre rappel de posologie. Ce chiffre ne peut pas être toléré dans une profession où le pharmacien demeure le professionnel de santé le plus accessible, où 6 français sur 10 privilégient la pharmacie au médecin en première intention selon la revue *le quotidien du Pharmacien*. La vente de paracétamol doit donc, ainsi que tout autre médicament en vente libre, être systématiquement accompagné de tous les rappels de posologies, contre-indications et précautions d'emploi, afin de limiter les mésusages, les abus et enfin les accidents de surdosages.

3. Alternatives thérapeutiques

On constate que les alternatives thérapeutiques au paracétamol sont en majorité absentes chez les personnes interrogées, avec 60% de réponses négatives. Il s'agit pourtant d'un terrain à développer de la part du pharmacien et de son équipe, car on constate que la douleur est un symptôme récurrent à 89%. Dans ces douleurs, on retrouve l'arthrose, mal de tête, courbatures... des types de douleur auxquelles le pharmacien peut éventuellement proposer des alternatives ou des compléments, qui peuvent, éventuellement, permettre de diminuer les doses par prise et d'ainsi orienter préférentiellement la vente vers du paracétamol à 500mg. Par exemple pour des douleurs liées à l'arthrose, et si la personne ne présente pas de contre-indications, pourquoi ne pas essayer de proposer des complexes à base de phytothérapie ou des gels à base d'huiles essentielles ou également l'homéopathie ; les maux de têtes peuvent eux aussi être éventuellement soulager par d'autres moyens, tels que la phytothérapie ou les huiles essentielles, à condition de ne pas présenter de contre-indications. L'aromathérapie, la phytothérapie et l'homéopathie constituent une « piste » à explorer afin de palier au recours des médicaments notamment dans le traitement de la douleur. Cependant il est important de préciser qu'aucune étude ne permet de prouver l'efficacité de ces alternatives thérapeutiques, il faut procéder au cas par cas pour chaque personne et bien s'assurer que le patient ne présente pas de contre-indications à l'utilisation d'huiles essentielles, de plantes.

4. Commentaires.

Les commentaires numéros 1, 4 et 5 soulignent une notion commune, celle du manque de connaissance par les personnes ayant acheté du paracétamol, des médicaments présents sur le marché qui contiennent déjà du paracétamol seul ou en association. Une personne fait même la confiance qu'il peut lui arriver de prendre plusieurs médicaments contenant du paracétamol sans le savoir. Ce phénomène n'est pas étonnant dans la mesure où il existe, comme nous l'avons vu précédemment, des centaines de dénominations commerciales, sur ordonnance ou non, contenant du paracétamol. C'est pourquoi il est d'autant plus important d'une part, de rappeler la composition des médicaments en vente libre que nous vendons à l'officine, et de l'autre interroger les patients afin de déterminer s'ils ont déjà un traitement pour la douleur ou la fièvre dans le but d'attirer l'attention sur les médicaments qui peuvent contenir du paracétamol afin d'informer les risques d'un surdosage accidentel de celui-ci pour mieux éviter le pire.

Le commentaire numéro 2, évoque le caractère assez banal du paracétamol, et le fait que l'on ne prend pas le temps de lire les notices d'utilisation et les précautions d'emploi de ce médicament qui semble être utilisé en toute connaissance du produit, ce qui n'est pas toujours le cas.

Le commentaire numéro 3, évoque quant à lui une notion assez controversée chez les scientifiques, celle de la compatibilité de l'alcoolisation aigue et du paracétamol. Selon le client interrogé, il faudrait éviter de palier aux effets de l'alcool avec du paracétamol en raison d'un danger pour le foie. En effet, comme vu précédemment, une théorie tend à démontrer que le foie, étant déjà mis à mal par l'alcool, ne disposerait pas d'un « pool » suffisant de glutathion pour se charger de l'élimination de paracétamol pris dans les heures qui suivent cette alcoolisation. Cependant certaines théories montrent que le paracétamol, pris en post alcoolisation aigue, agirait comme un protecteur hépatique priorisant l'élimination du NAPQI vis-à-vis de l'alcool, ce qui éviterait à l'alcool d'atteindre le foie pour être éliminé par voie pulmonaire.

Conclusion

Bien que dans la grande majorité des personnes interrogées dans cette enquête, les habitudes de consommation du paracétamol ne semblent pas représenter un danger immédiat de santé publique, il est inquiétant de voir ce médicament un peu trop souvent banalisé, et dont le danger d'une mauvaise utilisation est largement sous-estimé. C'est pourquoi la vente de médicament comme le paracétamol ne trouve pas, et ne trouvera jamais, sa place en grande surface comme il en est question dernièrement, le bénéfice économique mis en avant par le monde de la grande distribution ne justifie certainement pas le risque qu'il représente pour la population.

Il est donc plus que jamais vital pour la profession, que la vente de paracétamol, comme tout autre conseil officinal, passe par un système qualité automatique visant à cibler au mieux la personne, vérifier qu'elle ne présente pas de problème de santé, de traitement médicamenteux, ou de régime alimentaire particulier inapproprié à l'utilisation de paracétamol, et visant à parfaire l'éducation thérapeutique des patients pour, à terme, réduire les accidents liés à sa méconnaissance et donc sa mauvaise utilisation, car comme le disait Paracelse « Tout est poison et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison ».

Bibliographie

[1] France info

« C'est comment ailleurs ? L'automédication en Europe »

Site : https://www.francetvinfo.fr/replay-radio/c-est-comment-ailleurs/c-est-comment-ailleurs-l-automedication-en-europe_2444768.html.

[2] P.Queneau

« La saga du paracétamol »

Site:http://www.jle.com/en/revues/med/e-docs/la_saga_du_paracetamol_268320/article.phtml.
consulté le 14 novembre 2017

[3] ANSM

« Résumé des Caractéristiques du produit : Le Paracétamol »

Site : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0246845.htm>. consulté le 27 décembre 2016

[4] VIDAL

« Paracétamol - Vidal.fr », consulté le 27 décembre 2016,

Site : <https://www.vidal.fr/substances/2649/paracetamol/>. consulté le 27 décembre 2016.

[5] Theriaque

« DOLIPRANE 1000MG GELULE - Monographie spécialité »

Site: : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27277&info=EFFET>.
consulté le 27 décembre 2016.

[6] M. Aronoff, J A. Oates, et Boutaud

« New Insights into the Mechanism of Action of Acetaminophen: Its Clinical Pharmacologic Characteristics Reflect Its Inhibition of the Two Prostaglandin H2 Synthases », *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 79, no 1 (2006).

[7] J.Bonnefont, E.Chapuis, A.Allaoui et A.Eschalier

« Orally Administered Paracetamol Does Not Act Locally in the Rat Formalin Test: Evidence for a Supraspinal, Serotonin-Dependent Antinociceptive Mechanism », *Anesthesiology* 99, no 4 (2003).

[8] H.Sprott, H.Shen, S.Gay et A.Aeschlimann

« Acetaminophen may act through β endorphin », Annals of the Rheumatic Diseases 64, (2005).

[9] FB. Flinn et BB. Brodie

« THE EFFECT ON THE PAIN THRESHOLD OF N-ACETYL p-AMINOPHENOL, A PRODUCT DERIVED IN THE BODY FROM ACETANILIDE », Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 94, no 1 (1948).

[10] R. C. Heading, J.Nimmo, L.F.Prescott et P.Tothill

« The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying », British Journal of Pharmacology 47, no 2 (1973).

[11] P. M. Hammond, M. D. Scawen, et C. P. Price

« Enzyme Based Paracetamol Estimation », Lancet (London, England) 1, no 8216 (1981) 7916 (17 mai 1975)

[12] OMS

« medocantalgiques.pdf »,

Site : <http://www.medcomip.fr/region/region-outils/outils-douleur/medocantalgiques.pdf>. consulté le 27 décembre 2016.

[13] W. L. Chiou

« Estimation of Hepatic First-Pass Effect of Acetaminophen in Humans after Oral Administration », Journal of Pharmaceutical Sciences 64, no 10 (1975).

[14] Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur

« Le Paracétamol », consulté le 27 décembre 2016,

Site : <http://www.cnrdr.fr/Le-Paracetamol.html>. consulté le 27 décembre 2016

[15] Open Drug Data Base

« ODDB.org: Open Drug Database | Médicaments | Information professionnelle »,

Site : <http://ch.oddb.org/fr/gcc/fachinfo/reg/53155>. consulté le 27 décembre 2016.

[16] A.Louvet, J.Boitard, S.Dharancy, A.Duriez

« [Problems with therapeutic acetaminophen use in excessive drinkers] », Gastroenterologie Clinique Et Biologique 30, no 5 (2006).

[17] V.Terneus, K.Kinningham, A.Carpenter, S.B. Sullivan et M A. Valentovic

« Comparison of S-Adenosyl-L-Methionine and N-Acetylcysteine Protective Effects on Acetaminophen Hepatic Toxicity », The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 320, no 1 (2007).

[18] S. L. Greene, P. I. Dargan, et A. L. Jones

« Acute Poisoning: Understanding 90% of Cases in a Nutshell », Postgraduate Medical Journal 81, no 954 (2005).

[19] B. Mégarbane, N. Deye, et F. Baud

« Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques » Réanimation Vol 16 n°7-8 (2007).

[20] P I. Dargan et A L. Jones

« Acetaminophen Poisoning: An Update for the Intensivist », Critical Care (London, England) 6, no 2 (2002).

[21] A. L. Jones et P. Lheureux

« Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol 2e partie La phase tardive », Réanimation Urgences 7, no 6 (1998).

[22] T D. Boyer et S L. Rouff

« Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis and Renal Failure », JAMA 218, no 3 (1971).

[23] G Waldron

« Liver failure induced by paracetamol. », BMJ : British Medical Journal 306, no 6879 (1993).

[24] H. J. Zimmerman et W. C. Maddrey

« Acetaminophen (Paracetamol) Hepatotoxicity with Regular Intake of Alcohol: Analysis of Instances of Therapeutic Misadventure », Hepatology (Baltimore, Md.) 22, no 3 (1995).

[25] M J Burns

« Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis »
BMC Public Health Vol 7 P143 (2007).

[26] A. J. Knell

« Letter: Risk of Hepatic Coma in Paracetamol Poisoning », Lancet (London, England) 2, no 7943 (1975).

[27] M. J. Weston, IC.Talbot, PJ. Horoworth , AK. Mant, R.Capildeo , R.Williams

« Frequency of Arrhythmias and Other Cardiac Abnormalities in Fulminant Hepatic Failure », British Heart Journal 38, no 11 (1976).

[28] SV.Baudouin, P.Howdle, JG O'Grady , NR. Webster

« Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. », Thorax 50, no 4 (1995).

[29] D. MacLean, P. G. Robertson, et S. Bain

« Methaemoglobinaemia and paracetamol. », British Medical Journal 4, no 5627 (1968).

[30] E.Roberts , V.Delgado Nunes, S.Buckner, S.Latchem, M.Constanti, P.Miller, M.Doherty, W.Zhang, F.Birrell, M.Porcheret, K.Dziedzic, I.Bernstein, E.Wise, PG.Conaghan.

« Paracetamol: Not as Safe as We Thought? A Systematic Literature Review of Observational Studies », Annals of the Rheumatic Diseases 75, no 3 (2016).

[31] D. G. Davidson et W. N. Eastham

« Acute Liver Necrosis Following Overdose of Paracetamol », British Medical Journal 2, no 5512 (1966).

[32] CO.Record, R.A.Iles, R D.Cohen, et R.Williams

« Acid-Base and Metabolic Disturbances in Fulminant Hepatic Failure », Gut 16, no 2 (1975).

[33] TD.Boyer et SL.Rouff

« Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis and Renal Failure » Journal of the American Medical Association n°218 1971 pages 440-441.

[34] F. Patel

« The Fatal Paracetamol Dosage--How Low Can You Go? », Medicine, Science, and the Law 32, no 4 (1992).

[35] M Z.Panos, J V.Anderson, A.Forbes, N.Payne, J D.Slater, L.Rees, et R.Williams

« Human Atrial Natriuretic Factor and Renin-Aldosterone in Paracetamol Induced Fulminant Hepatic Failure », Gut 32, no 1 (1991).

[36] C. S. Lieber

« Ethanol Metabolism, Cirrhosis and Alcoholism », Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry 257, no 1 (1997).

[37] L F.Prescott

« Paracetamol, alcohol and the liver », British Journal of Clinical Pharmacology 49, no 4 (2000).

[38] P.Berger, J-M.Korach, et C.Simon

« Paracetamol intoxication » Société Française de toxicologie analytique Vol 26 n°4 P181-236 (2014).

[39] I S.Albichr, P. Hantson

« Le paracétamol à dose thérapeutique » Toxicologie analytique & clinique n°30(2018).

[40] CM.Nolan, RE.Sandblom, KE.Thummel, JT Slattery, SD Nelson

« Hepatotoxicity Associated with Acetaminophen Usage in Patients Receiving Multiple Drug Therapy for Tuberculosis », Chest 105, no 2 (1994).

[41] GP.Bray, PM.Harrison, JG O'Grady, JM Tredger, R.Williams

« Long-Term Anticonvulsant Therapy Worsens Outcome in Paracetamol-Induced Fulminant Hepatic Failure », Human & Experimental Toxicology 11, no 4 (1992).

[42] Centre de Référence Agents Tératogènes chez la femme enceinte (CRAT)

« lecrat.fr - Paracétamol »

Site : <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=paracetamol>. consulté le 3 janvier 2017,

[43] Susan E Farrell

« Acetaminophen Toxicity » eMedicine Journal Vol 2 n°5 (2001).

[44] F. Adnet, S.Atout, M.Galinski, F.Lapostolle,

« Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France », Réanimation 14, no 8 (2005).

[45] AJ.Makin

« A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity» Official Journal of the AGA institute Vol 109 P 1907-1916 (1995).

[46] D R.Camidge, R J.Wood, et D N.Bateman

« The epidemiology of self-poisoning in the UK », British Journal of Clinical Pharmacology 56, no 6 (2003).

[47] P. I. Dargan, S. Ladhani, et A. L. Jones,

« Measuring Plasma Paracetamol Concentrations in All Patients with Drug Overdose or Altered Consciousness: Does It Change Outcome? », Emergency Medicine Journal: EMJ 18, no 3 (2001).

[48] N.Buckley et M.Eddleston,

« Paracetamol (acetaminophen) poisoning », BMJ Clinical Evidence 2007 P2101 (2007).

ANNEXES

ANNEXE N°1 : L'ENQUÊTE

QUESTIONNAIRE SUR LE PARACETAMOL EN AUTOMEDICATION

Bonjour,

Etudiant en Pharmacie, je sollicite votre aide de manière anonyme, afin d'obtenir des données sur le paracétamol en automédication pour la réalisation de ma thèse de fin d'étude.

Merci de bien vouloir prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

Charles Faucher

I. Données socio-démographiques

Sexe : M F

Age :.....

Education : Sans diplôme Autre :

Baccalauréat Licence Master Doctorat

Profession :.....

Commune/Code postal :

II. Automédication

1) Quel est le nom du médicament que vous venez d'acheter ?

Quel dosage ?.....

Combien de boîtes avez-vous acheté ?

2) Pour quels symptômes prenez-vous ce médicament ?

.....

3)Prenez-vous actuellement, d'autres médicaments pour ce symptôme ?

OUI, lesquels.....

NON

4) Ce médicament est-il celui que vous utilisez le plus fréquemment pour ce symptôme ?

OUI NON : dans ce cas lequel ?

5) Utilisez-vous d'autres moyens pour lutter contre ce symptôme

OUI : kinésithérapie ostéopathie acuponcture hypnose

glace ou chaleur huiles essentielles plantes homéopathie

Autre

NON

6) Pensez-vous que ce médicament puisse avoir des effets indésirables ?

a- Si vous prenez les doses recommandées ?

NON OUI

Si OUI lesquels ?.....

b- Si vous prenez des doses supérieures à celles recommandées ?

NON OUI

Si OUI lesquels ?.....

7) Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par prise ?

En général :

Au maximum :

8) Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par jour ?

.....

9) Si vous prenez ce médicament plusieurs fois par jour, combien de temps laissez-vous entre les prises ?

..... Heure(s)

10) A quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?

Tous les jours Plusieurs fois par semaine

Occasionnellement

11) Vous arrive-t-il de prendre d'autres médicaments sans avis médical ?

NON OUI, si oui pour quels symptômes et quels sont ces médicaments ?

.....

Avez-vous conscience que certains médicaments peuvent déjà contenir du paracétamol ? OUI NON

12) Jugez-vous nécessaire de rappeler les posologies sur ce médicament

OUI NON

13) Votre médecin/pharmacien vous rappelle-t-il les posologies ?

- Jamais
- Parfois
- Toujours

COMMENTAIRES :

.....
.....
.....

Résumé

Largement consommé en France car classé plus gros consommateur européen, le paracétamol est également un des médicaments les plus souvent responsables d'intoxications médicamenteuses, il est la huitième cause d'hospitalisation en France. Retrouvé en vente libre dans les pharmacies, il est l'antalgique de référence dans la pratique de l'automédication pour soulager douleurs et fièvre, cependant les risques qu'il peut engendrer son trop souvent banalisés voire ignorés du grand public, mais les conséquences d'une intoxication aiguës sont souvent dramatiques voire mortelles. Face à l'augmentation de la pratique de l'automédication, et à l'heure où l'on parle de vendre ce genre de médicaments en grandes surfaces, les pharmaciens d'officine se retrouvent en première ligne pour défendre cette question de santé publique.

Dans cette thèse sont traités : les généralités concernant le paracétamol ainsi que sur le marché de l'automédication en France et en Europe. Une enquête, menée dans quatre officines de Charente-Maritime entre septembre 2017 et février 2018, a été réalisée auprès de 42 usagers venant spontanément acheter du paracétamol afin de connaître leurs habitudes de consommation et cibler les sources de danger vis-à-vis de ce produit.

A travers cette enquête, nous avons constaté que les habitudes de consommation de la majorité des personnes interrogées, ne semblent pas mettre leur santé en danger. Cependant la moitié de l'effectif pense que le paracétamol, au-delà des doses recommandées, ne présente pas de danger. Il est donc nécessaire de rappeler à chaque vente de paracétamol les posologies usuelles, les précautions d'emploi ainsi que les dangers que peuvent représenter ce médicament s'il est mal utilisé.