

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

---



ANNEE 1997

THESE N° 346/1

**ASPIRINE-PARACETAMOL:  
DES FAUX JUMEAUX ?**



**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

*présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1997*

par

**NICOULAUD Franck**  
Né le 22 Décembre 1969 à LIMOGES

---

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

---

Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur.....Président  
Monsieur LAGORCE Jean François, Maître de conférences.....Juge  
Monsieur LUCARD André, Pharmacien.....Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

<b><u>DOYEN DE LA FACULTE:</u></b>	Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
<b><u>ASSESEURS:</u></b>	Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences
<b><u>PROFESSEURS:</u></b>	
<b>BENEYTOU</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BERNARD</b> Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>GHESTEM</b> Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>OUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET** Maryse

**A Caroline,**

**A mes parents,**

**A mon frère,**

**A Delphine et à toute ma famille,**

**A la famille Lucard,**

**Au Docteur Alain Gayaud,**

**A Damien, Cyrille et tous mes amis,**

Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance pour l'affection, la compréhension, le soutien que vous m'avez toujours apportés.

**A Monsieur BUXERAUD**, *Professeur de Chimie Thérapeutique*  
*à la Faculté de Pharmacie de Limoges*

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.  
Permettez-moi de vous témoigner de ma sincère et vive  
reconnaissance.  
Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur LAGORCE**, *Maître de Conférences de Chimie Organique*  
*à la Faculté de Pharmacie de Limoges*

Vous avez eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mes  
remerciements les plus sincères.

**A Monsieur LUCARD, *Pharmacien titulaire***

Vous me faites le plaisir de faire partie des membres de mon jury.  
Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et soyez  
ainsi remercié pour l'accueil que vous m'avez toujours réservé.

## PLAN

### INTRODUCTION

## 1ère PARTIE : PHARMACOLOGIE DE L'ASPIRINE ET DU PARACETAMOL

### I- HISTORIQUE

### II- PRESENTATION CHIMIQUE

II-1- Structure et dénomination

II-2- Synthèse

### III- PHARMACOCINETIQUE

III-1- L'absorption

III-1-a- Aspirine

- pH du milieu

- temps de vidange gastrique

- formes galéniques

III-1-b- Paracétamol

III-2- La distribution

III-2-a- Aspirine

III-2-b- Paracétamol

III-3- Le métabolisme

III-3-a- A.A.S.

III-3-b- Paracétamol

### III-4- L'élimination

III-4-a- Aspirine

III-4-b- Paracétamol

## IV- PHARMACOLOGIE

### IV-1- Aspirine

IV-1-1- Mécanisme d'action : la théorie des prostaglandines

IV-1-2- Propriété antalgique

IV-1-3- Propriété antipyrétique

IV-1-4- Propriété anti-inflammatoire

IV-1-5- Propriété antiagrégante plaquettaire

### IV-2- Paracétamol

IV-2-1- Mode d'action

IV-2-2- Action antalgique

IV-2-3- Action antipyrétique

IV-3- Efficacités comparées

## V- INDICATION ET POSOLOGIE

V-1- L'aspirine

V-2- Paracétamol

## VI- CONCLUSION

**2ème PARTIE : COMPARAISON DES EFFETS INDESIRABLES ET  
DES DONNEES TOXICOLOGIQUES DE L'ASPIRINE ET DU  
PARACETAMOL**

**I- EFFETS INDESIRABLES**

I-1- Accidents digestifs

I-1-1- Aspirine

I-1-1-a- Nature des troubles digestifs

I-1-1-b- Physiopathologie

I-1-1-c- Incidence pratique

I-1-2- Paracétamol

I-2- Atteintes rénales

I-3- Troubles hépatiques

I-4- Complications hématologiques

I-4-1- Aspirine

I-4-1-a- La coagulation

- Troubles de l'hémostase

. Diminution de l'agrégation plaquettaire

. Hypoprothrombinémie

- Thrombopénie

I-4-1-b- Anémies

- Anémie ferriprive

- Autres

I-4-2- Paracétamol

I-5- Intolérance-allergie

## I-6- Effets secondaires au niveau du système nerveux

### I-6-1- Aspirine

#### I-6-1-a- Ototoxicité de l'aspirine

#### I-6-1-b- Remarque

### I-6-2- Paracétamol

## I-7- Tératogénèse-grossesse

### I-7-1- Aspirine

### I-7-2- Paracétamol

## II- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

### II-1- Aspirine

### II-2- Paracétamol

## III-CONTRE-INDICATIONS

### III-1- Aspirine

#### III-1-1- Absolues

#### III-1-2- Relatives

### III-2- Paracétamol

## IV- INTOXICATION-SURDOSAGE

### IV-1- Aspirine

#### IV-1-1- Généralités

IV-1-2- Aspect clinique

IV-1-2-a- troubles neurologiques

IV-1-2-b- troubles respiratoires

IV-1-2-c- troubles digestifs

IV-1-2-d- hyperthermie

IV-1-3- Données biologiques

IV-1-3-a- déséquilibre acido-basique

IV-1-3-b- perturbation du métabolisme glucidique

IV-1-3-c- troubles hydroélectrolytiques

IV-1-3-d- autres

IV-1-4- Mécanisme physiologique

IV-1-5- Pronostic

IV-1-6- Traitement

IV-1-7- Conduite à tenir face à un surdosage aigu

IV-2- Paracétamol

IV-2-1- Généralités

IV-2-2- Signes cliniques

- étape 1

- étape 2

- étape 3

- étape 4

IV-2-3- Signes biologiques

IV-2-3-a- cytolysse hépatique

IV-2-3-b- rétention biliaire

IV-2-3-c- insuffisance hépato-cellulaire

IV-2-4- Mécanisme de l'intoxication

IV-2-5- Pronostic

IV-2-6- Traitement

IV-2-7- Conduite à tenir face à une intoxication aiguë par le paracétamol

V- CONCLUSION

**3ème PARTIE : REALITE ECONOMIQUE**

I- ECONOMIE GLOBALE

I-1- Economie mondiale

I-2- Cas de l'Europe

I-3- Marché français de l'aspirine et du paracétamol

I-3-1- Nombre de boîtes consommées

-- Volumes des ventes par unités

-- Evolution

-- Répartition en 1996

I-3-2- Chiffre d'affaires

## II- REPARTITION DES VENTES

II- 1- Le circuit du médicament

II-2- Décomposition par indication

II-3- Distribution selon les spécialités

- Aspirine

- Paracétamol

## CONCLUSION GENERALE

## INTRODUCTION

Aujourd'hui, alors que certains "chahutent" le monopole pharmaceutique, l'**aspirine** et le **paracétamol**, deux "champions" de l'automédication sont encore fréquemment confondus du grand public.

Il n'est pas rare, en effet que l'on vous réclame de "l'aspirine bleue" pour désigner la spécialité EFFERALGAN<sup>R</sup> du paracétamol, conditionnée dans un emballage bleu.

Deux objectifs motivent cette étude :

- Tout d'abord montrer que d'un point de vue thérapeutique, même si ces médicaments possèdent des points communs, ils présentent toutefois de nombreuses différences qu'il convient de bien connaître, de façon à utiliser celui qui se révèle le plus adapté, qui présente le moins d'inconvénients.

- Puis vérifier, par une analyse détaillée de leurs économies respectives, si en pratique leurs volumes de vente sont en accord avec nos précédentes conclusions, c'est-à-dire, si leurs consommations sont conditionnées par les arguments thérapeutiques.

Au cours de ce travail, nous allons tenter de montrer les spécificités de chaque principe actif, en comparant directement leur efficacité, puis leurs effets indésirables et leurs toxicités, et enfin dans la troisième partie, leurs marchés économiques.

PREMIERE PARTIE

**PHARMACOLOGIE DE L'ASPIRINE**  
**ET DU PARACETAMOL**

## I- HISTORIQUE

### **I-1- Aspirine (11, 16, 18, 26, 27, 28, 46, 51, 52)**

L'Aspirine ou acide acétylsalicylique, fut synthétisée, employée et commercialisée à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Toutefois l'acide salicylique et des sels salicylés étaient déjà utilisés de longue date comme agents thérapeutiques en tant que composés naturels, présents principalement dans des plantes comme le saule, la reine des prés et la gaultheria.

Dès l'antiquité, il y a environ vingt-cinq siècles, Hippocrate, le père de la médecine conseillait une tisane de saule blanc (*salix alba*) pour soulager douleurs et fièvre.

Le papyrus découvert par l'égyptologue Ebers, recommande 1500 ans plus tôt, les feuilles de saule.

Au premier siècle de notre ère, Celse (qui avait décrit les signes classiques de l'inflammation) employait lui aussi l'extrait de feuilles de saule pour apaiser les manifestations inflammatoires.

Durant l'époque romaine l'utilisation des plantes contenant des salicylés, connu un essor important, si bien que l'écorce de saule était recommandée pour toutes les douleurs faibles à modérées; Dioscoride préconisait une décoction de feuilles et d'écorce de saule pour la goutte.

Les vertus médicinales des plantes contenant des salicylés étaient utilisées en Chine, en Afrique du Sud et en Amérique précolombienne.

Au moyen Age, comme le saule était aussi employé pour faire des paniers, des difficultés d'approvisionnement ont poussé les herboristes à se tourner vers des plantes voisines, notamment la reine des prés (*spiraea ulmaria*).

L'utilisation empirique du saule s'est poursuivie au cours des siècles, et il fallut attendre 1763 pour que les premiers essais cliniques soient réalisés; E.STONE, un pasteur Ecossais, avait réussi à traiter par administration de poudre d'écorce de saule séchée, 50 patients atteints de fièvre. Il rapportait ainsi, dans une lettre adressée au président de la Royale Society, "le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres".

L'essor de la chimie au XIXe siècle, permit la découverte et l'extraction du principe actif. On en déduisit que l'écorce de saule contenait beaucoup de salicyline, ou salicylate de glucose. J.Büchner, en 1828, fut le premier à l'isoler et à l'identifier. En 1835, K.Löwig extrait l'acide salicylique de la reine des prés; il le nomme " spirsäure".

Toutefois, les salicylés dont les propriétés antalgique et antipyrétique semblaient incontestables, provoquaient une irritation des muqueuses et en particulier des brûlures d'estomac. Pour diminuer le goût très amer de l'acide salicylique et sa mauvaise tolérance gastrique, on chercha sans grand succès, à le remplacer en le combinant avec du sodium ou divers métaux.

Parallèlement à ces recherches, en 1853, C.F. Gehrardt de la faculté de Montpellier, réussit la première synthèse de l'acide acétylsalicylique (A.A.S.); mais son travail resta inexploité pendant quarante-cinq ans.

En 1897, F. Hoffmann, jeune chimiste allemand des laboratoires Bayer, trouva un procédé d'acétylation plus simple, utilisable à l'échelle industrielle, et produisant un composé pur et stable. L'histoire rapporte que F. Hoffmann s'intéressa à ce sujet car son père, souffrant de polyarthrite rhumatoïde, ne supportait plus sa dose quotidienne de salicylate de soude excessivement amère.

Rapidement, la supériorité de ce nouveau produit au goût plus agréable fut confirmée.

Le premier Février 1899, l'acide acétylsalicylique est commercialisé par les laboratoires Bayer, sous une marque déposée en Allemagne, en France et en Suisse. Le nom d'ASPIRINE est retenu:

- "A" est l'abréviation du radical acétyl,
- "spir" est celle de spiraüre désignant en allemand l'acide salicylique ("acide de la spirée"),
- et "ine" correspond à un suffixe classique en chimie.

En 1919, dans le cadre du traité de Versailles, les alliés revendiquent la marque; le mot Aspirine devient un nom commun.

Par la suite, la popularité de l'aspirine a été sans cesse croissante.

A la fin des années 1960, Jhon Vane et ses collègues du Collège Royal de Chirurgie de Londres, découvrent un mécanisme d'action cohérent; les travaux de Vane sur la prostacycline et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'aspirine lui valurent d'obtenir, en 1982, le prix Nobel de médecine.

Au fil des années, de nouvelles propriétés furent découvertes, elles ont été à l'origine de nouvelles indications dont, notamment, celles résultant de l'activité antiagrégante plaquettaire.

## **I-2- Paracétamol (1, 35, 37, 47)**

A la fin du XIX<sup>e</sup>, l'industrie pharmaceutique proposa au corps médical des antipyrétiques synthétisés à partir de l'aniline: l'acétanilide, la phénacétine, et le paracétamol.

En 1878, Morse synthétise le paracétamol pour la première fois, en acétylant du para-amino-phénol.

Introduit en thérapeutique dès 1893, par Von Mehring, comme analgésique-antipyrétique, le paracétamol n'a suscité qu'un médiocre intérêt pendant longtemps, et tout particulièrement en France.

Découverte accidentellement en 1886, l'acétanilide a rapidement disparu à cause de son hématotoxicité élevée (méthémoglobinémiant).

La phénacétine et le paracétamol ont subsisté, compte tenu de leurs propriétés antipyrétiques et analgésiques comparables à celles de l'aspirine.

En 1949, Brodie et Axelrod montrent que la phénacétine est, métabolisée dans l'organisme en paracétamol qui est en fait le principe actif.

En 1950, le paracétamol est commercialisé pour la première fois au Etats-Unis; les industries pharmaceutiques le substitue progressivement à la phénacétine.

Il apparaît en France en 1957, associé à la prométhazine dans des suppositoires destinés aux nourrissons et aux enfants. Sa diffusion sous forme de spécialités pédiatriques progresse assez rapidement, et par la suite des présentations pour adultes sont mises sur le marché.

Depuis, la consommation de paracétamol, dans notre pays, s'est accrue au fil des années, sans atteindre néanmoins les volumes de vente américains et britanniques.

## II- PRESENTATION CHIMIQUE

### II-1- Structure et dénomination

#### II-1-a- L'aspirine (13)

L'Aspirine est un dérivé benzénique appartenant à la famille des salicylés. Il s'agit d'un ester acétique de l'acide salicylique, de formule brute  $C_9H_8O_4$ , et de masse relative 180.16.

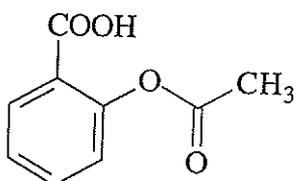


Figure n° 1: Acide acétylsalicylique

De tous les dérivés de l'acide salicylique, seule l'aspirine possède un réel intérêt thérapeutique.

Diverses dénominations structurales sont utilisées dans la littérature scientifique :

- Acide acétylsalicylique
- Acide 2-acétoxybenzoïque
- Acide acétyloxybenzoïque
- Acide ortho-acétoxybenzoïque
- Acide ortho-acétyloxybenzoïque
- Acide ortho-acétylhydroxybenzoïque.

D'un point de vue organoleptique, l'aspirine se présente sous forme de cristaux allongés, blancs ou incolores, ou d'une poudre cristalline blanche; elle est presque inodore et de saveur acide et amère.

## II-1-b- Le paracétamol (4, 15, 35)

Le paracétamol, de formule brute  $C_8H_9NO_2$  et de poids moléculaire 151.2, est un composé benzénique de formule développée suivante:

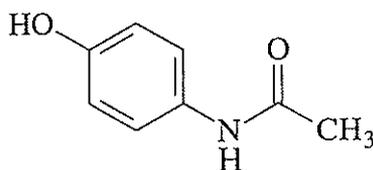


Figure n° 2: Paracétamol

La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) est paracétamol, toutefois le terme d'"Acetaminophen" est employé aux Etats unis (nom référencé dans le National Formulary XIII).

La molécule peut éventuellement être décrite sous divers autres noms:

- 1-hydroxy-4-acetaminobenzène (nom chimique)
- N-acétyl p-aminophénol
- acétamidophénol
- acétylaminophénol
- p-hydroxyacétanilide
- 4-hydroxyacétanilide

Il peut être considéré à la fois comme un dérivé de l'acétanilide et de la phénacétine dont il représente l'un des métabolites *in vivo* (figure 3).

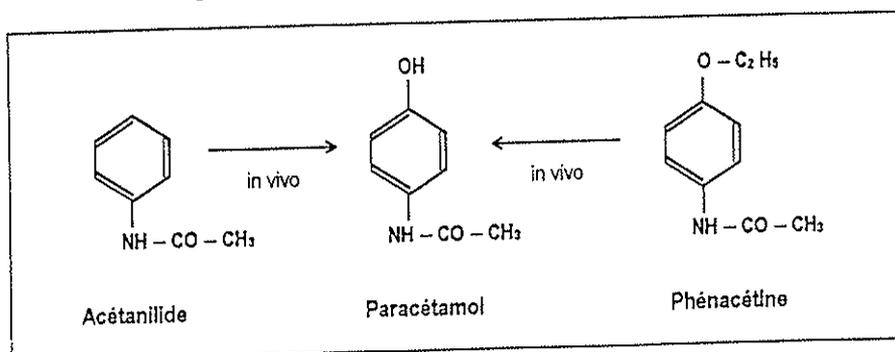


Figure n° 3: Les dérivés de l'aniline (15)

Le b norigate, ester du paracétamol et de l'acide salicylique, est le seul dérivé présentant un intérêt thérapeutique.

Le paracétamol se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, et de saveur amère.

## II-2- Synthèse

### II-2-a- Aspirine (3, 39)

L'aspirine est un ester salicylé obtenu par acétylation du groupement hydroxylé de l'acide salicylique par l'anhydride acétique.

Les réactifs en quantité équimolaire sont chauffés à 100 C en présence d'un catalyseur tel que l'acide sulfurique concentré ou la pyridine.

Ce procédé reste le plus employé (figure 4), toutefois la substitution peut être effectuée par action du chlorure d'acide ou du cétène.

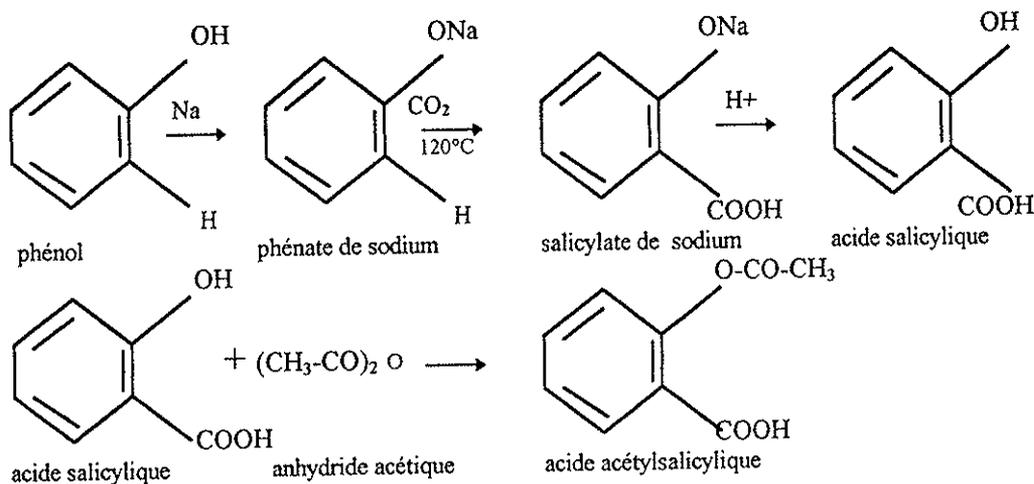


Figure n  4: Synthèse de l'aspirine

Le produit obtenu par refroidissement peut être purifié par recristallisation dans l'eau ou l'acétone.

Bien que stable en atmosphère sèche, l'aspirine en présence d'humidité s'hydrolyse progressivement en acides salicylique et acétique.

Le titre de pureté minimum exigé dans la pharmacopée française est de 99.5% en masse.

Le coefficient de dissociation ou pKa est de 3.27 unités pH.

### II-2-b- Paracétamol

La synthèse du paracétamol fait appel à l'hydrogénation du para-nitrophénol en para-amino-phénol puis à l'acétylation de celui-ci en 1-hydroxy-4-acétamidobenzène sous l'action de l'acide et de l'anhydride acétique (figure 5).

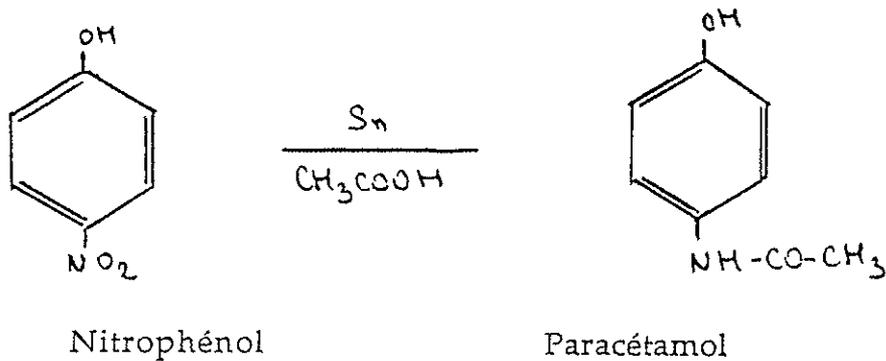


Figure n° 5: Synthèse du paracétamol

Le paracétamol est un acide faible dont le pKa est de 9.5 à 25°C.

### **III- PHARMACOCINETIQUE** (9, 22)

Un médicament ne peut présenter une action pharmacologique que s'il est en mesure d'atteindre les sites d'action sur lesquels il exerce son effet thérapeutique.

La connaissance de la pharmacocinétique du principe actif, c'est-à-dire de son devenir quantitatif dans l'organisme, est donc tout à fait essentielle.

#### **III-1- L'absorption**

##### **III-1-a- L'aspirine** (7, 8, 13, 14, 23, 38, 40)

L'acide acétylsalicylique(AAS), administré par voie orale est absorbé par l'estomac et la portion proximale de l'intestin grêle.

La biodisponibilité, c'est-à-dire la fraction du médicament qui est captée dans l'organisme sous forme pharmacologiquement active, est excellente: 80 à 100 % de l'aspirine par voie orale.

Toutefois, ce passage dans l'organisme varie selon plusieurs facteurs:

##### -- le pH du milieu:

Le passage d'une substance à travers une membrane lipoprotéique, par mécanisme passif de diffusion, se fait d'autant plus facilement que cette forme est liposoluble. Cela correspond généralement à la forme non ionisée. La proportion de forme non ionisée dépend du pH du milieu.

L'aspirine est un acide faible ( $pK_a=3.27$ ) qui, au pH acide de l'estomac, se présente de façon prédominante sous sa forme non ionisée, liposoluble. La vitesse de résorption est donc élevée, à ce niveau du tube digestif.

Au niveau du contenu intestinal les salicylates sont ionisés, cependant malgré un pH moins favorable, l'absorption est quantitativement plus importante que dans l'estomac. La faible liposolubilité est, en effet, compensée par une plus grande surface d'absorption dans l'intestin grêle.

-- le temps de vidange gastrique

Tout facteur stimulant le transit gastrique, accélère le passage dans l'intestin, et donc augmente l'absorption.

L'ingestion d'eau simultanément à la prise d'une forme orale sèche, augmente le volume aqueux gastrique et baisse sa viscosité. Cela facilite ainsi la libération d'aspirine et stimule la vidange stomacale.

La prise d'AAS au cours des repas bien qu'elle diminue le taux d'absorption, ne modifie pas la dose totale absorbée, et protège, par effet de dilution, la muqueuse de l'action caustique du produit.

D'autre part, la baisse du pH gastrique favorise la vidange gastrique, et en conséquence son passage systémique.

-- la disponibilité du médicament, qui est fonction de la forme galénique

L'absorption du principe actif est en relation directe avec la vitesse de désintégration du médicament et de dissolution du produit *in vitro*. Elle est plus rapide pour les aspirines en poudre à diluer, que pour les comprimés.

L'alcalinisation du suc gastrique et le dégagement de gaz carbonique par une réaction effervescente, stimule l'évacuation gastrique. Les préparations tamponnées et effervescentes sont mieux absorbées (figure 6).

De la même façon, l'acétylsalicylate de lysine est une aspirine soluble permettant une meilleure efficacité, mais aussi une meilleure tolérance gastrique du fait d'un contact réduit avec la muqueuse.

La résorption sera par contre retardée avec les formes entériques, gastro-résistantes, dont le délitement pH-dépendant a lieu dans l'intestin. La concentration plasmatique maximale est ici obtenue au bout de 5 à 6 heures.

L'administration par voie rectale est occasionnelle et donne lieu à une absorption lente, incomplète et non fiable. La voie intraveineuse permet une distribution tissulaire immédiate.

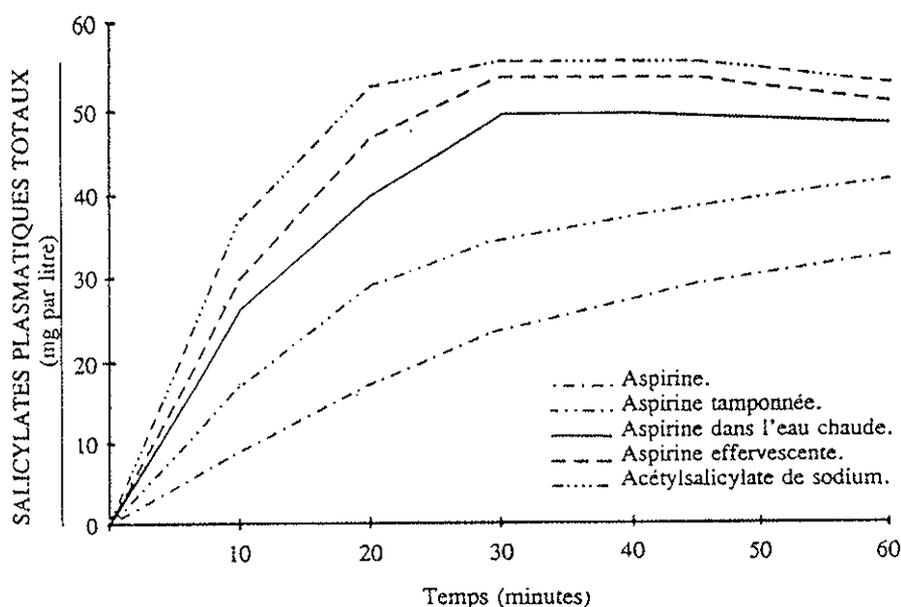


Figure 6 : Vitesse d'absorption des différentes formes galéniques de l'aspirine (ref 38)

### III-1-b- Paracétamol (1, 21, 34, 35, 37, 44)

Le paracétamol, pris par voie orale, est absorbé par diffusion passive au niveau de la muqueuse digestive.

Cette absorption est rapide, quasi totale (90 à 98 % de la dose ingérée), et varie selon la forme galénique.

Tout comme pour l'aspirine, elle est prépondérante au niveau de l'intestin grêle, et dépend donc du temps de vidange gastrique. Plus la prise se fera loin des repas, plus la vitesse d'absorption sera rapide, et meilleure sera l'efficacité.

De la même façon, elle sera accélérée si le malade se trouve en position debout.

En moyenne, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes.

La voie d'administration rectale, dont la vitesse de résorption n'est que très légèrement moindre, présente des avantages chez les enfants et les sujets inconscients.

## **III-2- La distribution**

### **III-2-a- L'aspirine (34, 44, 40)**

-Les taux plasmatiques efficaces sont rapidement atteints: 20 minutes environ après l'ingestion. Ensuite, les salicylates, par l'intermédiaire du sang, passent dans le foie, et sont redistribués dans l'organisme.

Lors de ce premier passage, une petite fraction des molécules de principe actif est transformée par le foie, puis excrétée dans la bile.

L'acide salicylique libre diffuse efficacement dans l'ensemble des tissus et compartiments liquidiens.

Les concentrations les plus importantes sont retrouvées dans les reins, le foie, la moelle osseuse, la paroi gastrique, et les sites d'inflammation.

La molécule traverse la barrière placentaire, passe dans le liquide synovial, céphalo-rachidien, péritonéal, la salive, mais aussi le lait (les urines des nourrissons allaités contiennent 0.25 % de la dose ingérée par la mère (57)). Des traces sont décelables dans la sueur, la bile et les fécès.

Aux doses thérapeutiques usuelles, l'acide salicylique est fortement lié aux protéines plasmatiques ( 60 à 90 % ), et principalement à l'albumine. De ce fait, l'aspirine peut déplacer, par compétition, de nombreux principes actifs de leur site de liaison aux protéines, et donc potentialiser leurs effets pharmacologiques, en augmentant la fraction plasmatique libre.

### **III-2-b- Paracétamol**

La concentration plasmatique thérapeutique est de 10 à 20 mg/l. Le pic déterminant la dose sanguine maximale, est obtenue 30 (forme effervescente) à 90 minutes après l'ingestion. La demi-vie est d'environ 2 h à 2 h 30, et le principe actif reste présent dans le sang plus de 6 heures après la prise.

Le paracétamol est distribué dans presque tous les tissus de l'organisme, à l'exception des graisses. Il ne traverse pas la barrière méningée. Sa concentration tissulaire est comparable à la concentration plasmatique, sauf au niveau du foie et du rein où elle est supérieure.

Le paracétamol, aux concentrations thérapeutiques, ne se fixe aux protéines plasmatiques que très faiblement, contrairement aux salicylés. Dans le cadre d'un surdosage, le taux de fixation augmenterait, mais resterait toutefois modéré (5 à 20 %) (49).

### **III-3- Le métabolisme**

#### **III-3-a- L'aspirine (45)**

La métabolisation (figure n° 7) est hépatique pour 80 %, plasmatique et tissulaire pour 20 %.

Après administration orale, l'aspirine est totalement transformée en acide salicylique, d'une part dans la paroi gastro-intestinale, mais aussi parés l'absorption, lorsqu'elle gagne le foie par la veine porte ( c'est l'effet de premier passage hépatique ): après passage par le foie, le taux plasmatique d'aspirine devient inférieur au seuil de détection.

Ensuite l'acide salicylique est, soit éliminé par le rein, soit métabolisé essentiellement au niveau hépatique par 3 voies:

- transformation en acide salicylurique par liaison avec la glycine;
- conjugaison à l'acide glucuronique, qui conduit à la formation d'acide salicyl phénol glucuronide ou d'acide salicyl acyl glucuronide, lorsque la réaction met respectivement en jeu la fonction phénolique ou carboxylique;
- oxydation en acide gentisique pour une petite part.

#### **III-3-b- Paracétamol (34, 4)**

5 % de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine, le reste subit des biotransformations presque entièrement au niveau du foie (figure n° 8).

- A doses thérapeutiques, le paracétamol est presque totalement (95-98%) conjugué par sa fonction phénol, à l'acide glycuronique et à l'acide sulfurique, pour former des dérivés glycurono (55-75%) et sulfoconjugués (20-40%) inactifs et hydrosolubles (9). En raison d'une disponibilité limitée en ions sulfate, la sulfoconjugaison est saturée pour une posologie à peine supérieure à la posologie usuelle.

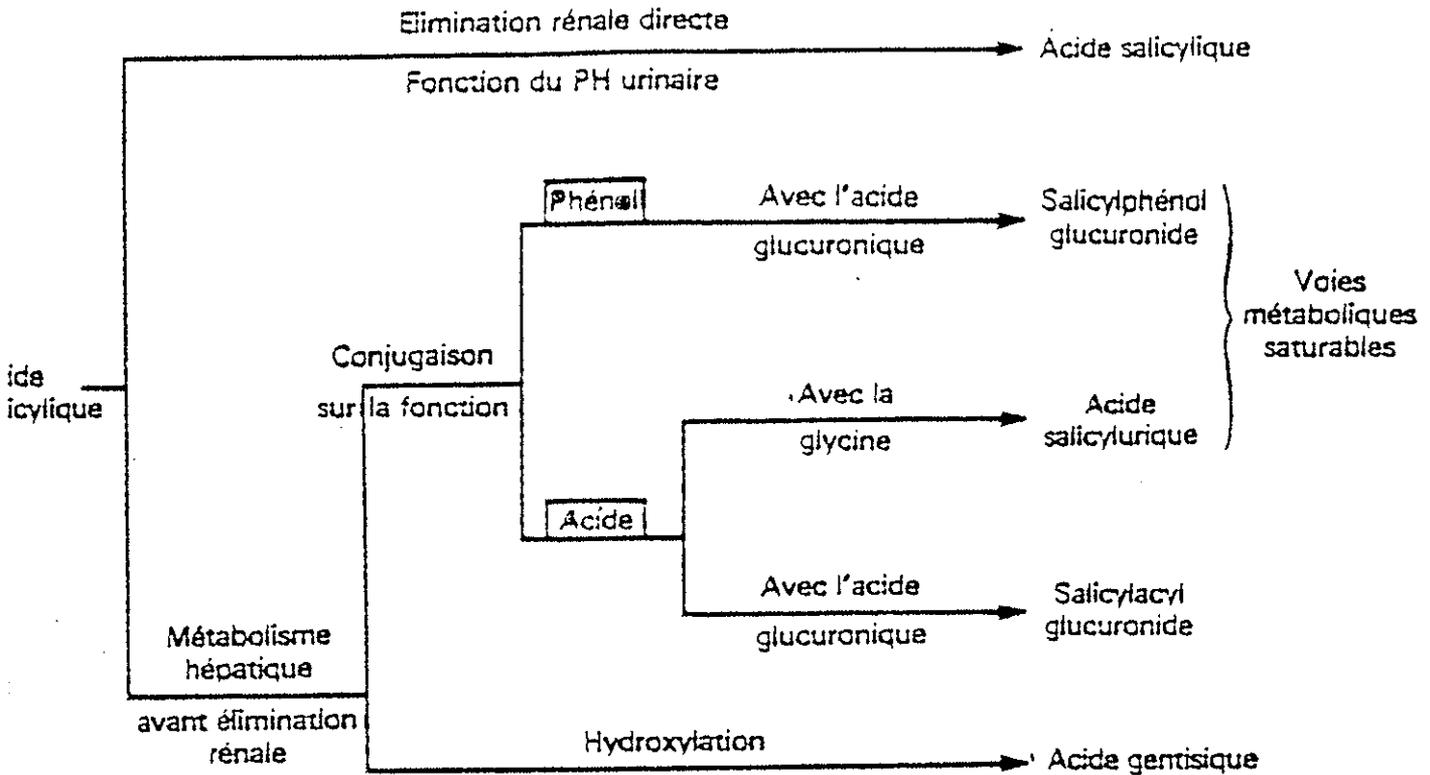


figure n° 7 : métabolisme de l'A.A.S.

- Il existe une autre biotransformation, tout à fait minoritaire dans le cadre d'une administration normale; cette voie secondaire met en jeu l'activité oxydasique des microsomes hépatiques ( monooxygénases à cytochrome P-450 ) produisant des métabolites intermédiaires hépatotoxiques. Ces composés sont alors détoxiqués par conjugaison au glutathion et éliminés par les reins sous forme de mercaptoconjugués et cystéines conjuguées.

En revanche, lors d'un surdosage massif, les réserves hépatiques en glutathion sont insuffisantes, et ces métabolites intermédiaires très réactifs se fixent sur des macromolécules cellulaires vitales, entraînant la nécrose des hépatocytes.

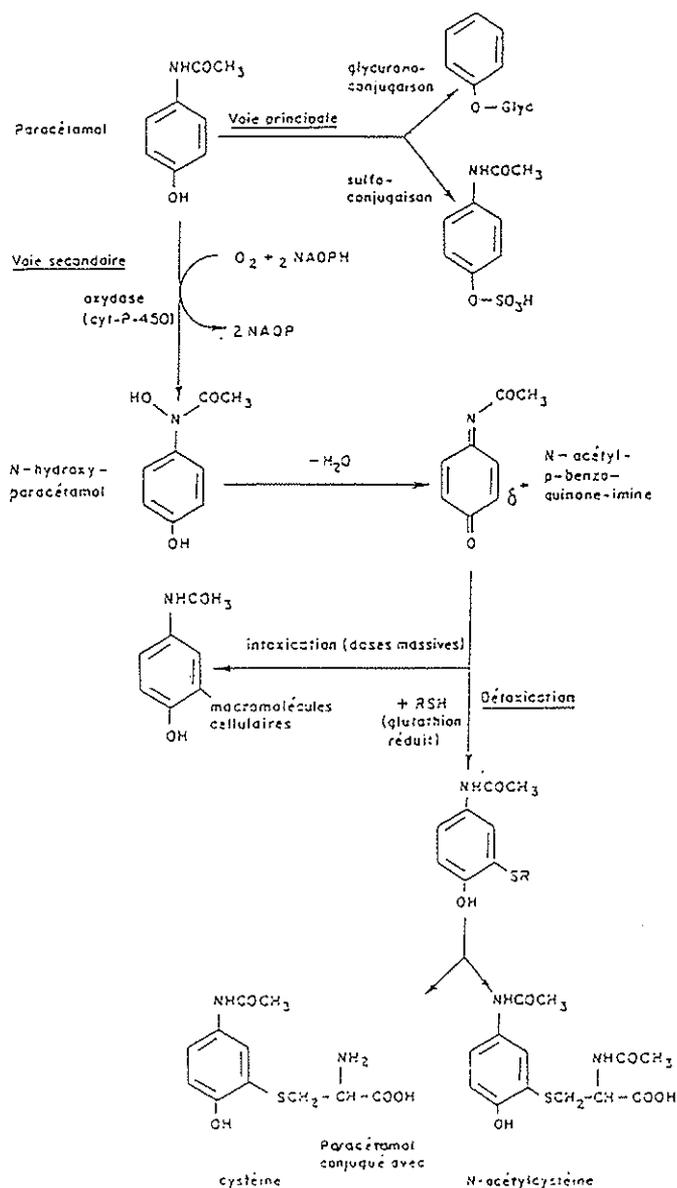


figure n° 8 : métabolisme du paracétamol

### III-4- L'élimination

#### III-4-a- L'aspirine

L'élimination de l'aspirine s'effectue principalement par voie rénale. Il y a filtration glomérulaire de la fraction libre, sécrétion tubulaire proximale, et réabsorption partielle passive au niveau distal.

La réabsorption se fait par diffusion passive, proportionnellement à la fraction non ionisée de l'acide. Le degré d'ionisation et donc l'élimination, varient en fonction du pH; l'excrétion augmente avec l'alcalinisation des urines.

L'acide salicylique sous forme inchangée constitue environ 10% des métabolites éliminés, l'acide salicylurique et ses conjugués, respectivement de l'ordre de 75 et 10%.

#### III-4-b- Paracétamol

Une dose de 1g *per os* est éliminée en 15 à 20 heures. La demi-vie d'élimination du paracétamol est de 2 à 3 heures chez l'adulte.

L'excrétion des métabolites, essentiellement rénale, semble indépendante du débit et du pH urinaire.

La fraction sous forme libre est filtrée au niveau glomérulaire, et les formes conjuguées sont éliminées plus rapidement par sécrétion tubulaire.

La répartition des différents dérivés se fait dans les proportions suivantes:

Métabolites	Paracetamol libre	glycuronate	sulfate	Dérivé mercapturique	Dérivé cystéinique
Adulte	6,81±2,90	62,63±7,59	27,48±2,73	1,65±0,30	1,87±0,40

Tableau n° 1 (35)

La sulfoconjugaison est plus développée chez l'enfant, et conditionne de ce fait une demi-vie réduite.

lors d'un surdosage, le système enzymatique sature et la demi-vie d'élimination se trouve majorée.

## IV- PHARMACOLOGIE

### IV-1- Aspirine (2, 42, 51)

#### IV-1-1- Mécanisme d'action : la théorie des prostaglandines

Au début du siècle, les principales actions thérapeutiques étaient connues: antipyrétique, anti-inflammatoire, antalgique.

Par la suite, des "médicaments de type aspirine" furent découverts.

Ces composés, appelés "Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens" (A.I.N.S.), en raison de leur composition très différente des glucocorticoïdes, présentaient les mêmes effets thérapeutiques malgré des structures chimiques variées. Cela laissait présager d'un mode d'action commun reposant sur un unique mécanisme biochimique.

En 1971, J. Vane et ses collaborateurs démontrent que l'aspirine bloque la biosynthèse des prostaglandines (figure n° 8), par inhibition de l'activité d'une enzyme: la cyclooxygénase (COX).

Les prostanoides (prostaglandines, prostacycline, thromboxane, et leucotriènes), sont des composés produits par les cellules de notre organisme, qui agissent localement comme régulateurs intercellulaire dans de nombreux processus biologiques.

Chimiquement, les prostaglandines (PG) sont des substances lipidiques dérivées d'un acide gras non saturé à 20 atomes de carbone, **l'acide arachidonique (AA)**.

En réponse à une lésion ou à une stimulation cellulaire chimique ou mécanique, ce constituant de la membrane cellulaire est libéré par activation d'une enzyme, la phospholipase A<sub>2</sub>.

Il est ensuite métabolisé selon deux grandes voies :

- la voie des 5 lipoxygénases, à l'origine de la production des leucotriènes,
- et la voie des cyclo-oxygénases, responsable de la synthèse par étapes des prostaglandines.

Dans ce deuxième circuit, l'AA est transformé par la COX en molécules intermédiaires, instables, biologiquement actives: les prostaglandines G et H. Ensuite, selon les types de cellule, ces produits sont métabolisés par une peroxydase en différentes PG (figure n° 9).

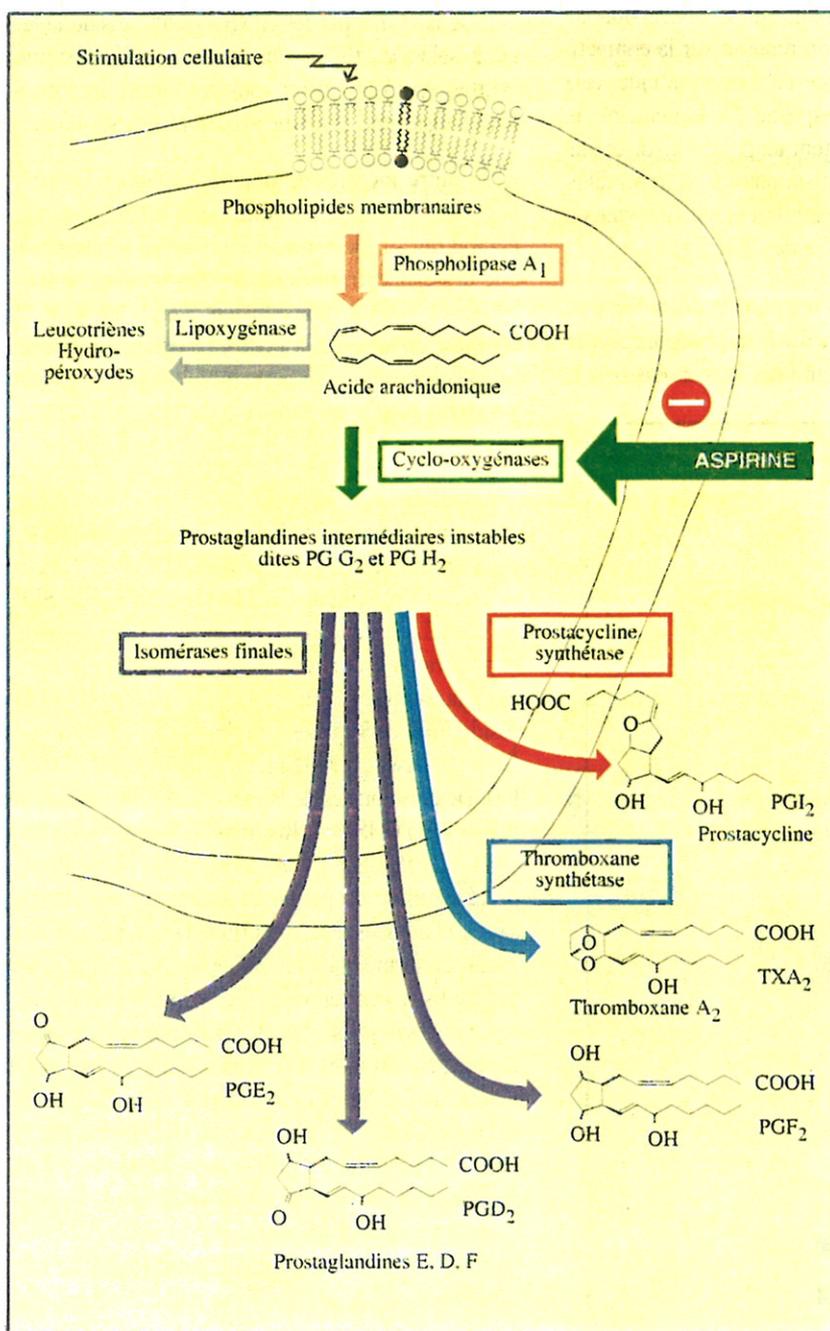


figure n° 8: Biosynthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique et action de l'aspirine.

La cyclooxygénase ou prostaglandine H<sub>2</sub> synthétase (PGHS), présente deux isoformes:

- COX-1 (ou PGHS-1), forme constitutive, qui est la cible des agents antithrombogéniques; elle est présente dans la plupart des tissus.

- COX-2 (PGHS-2), forme inductible, cible des agents anti-inflammatoires.

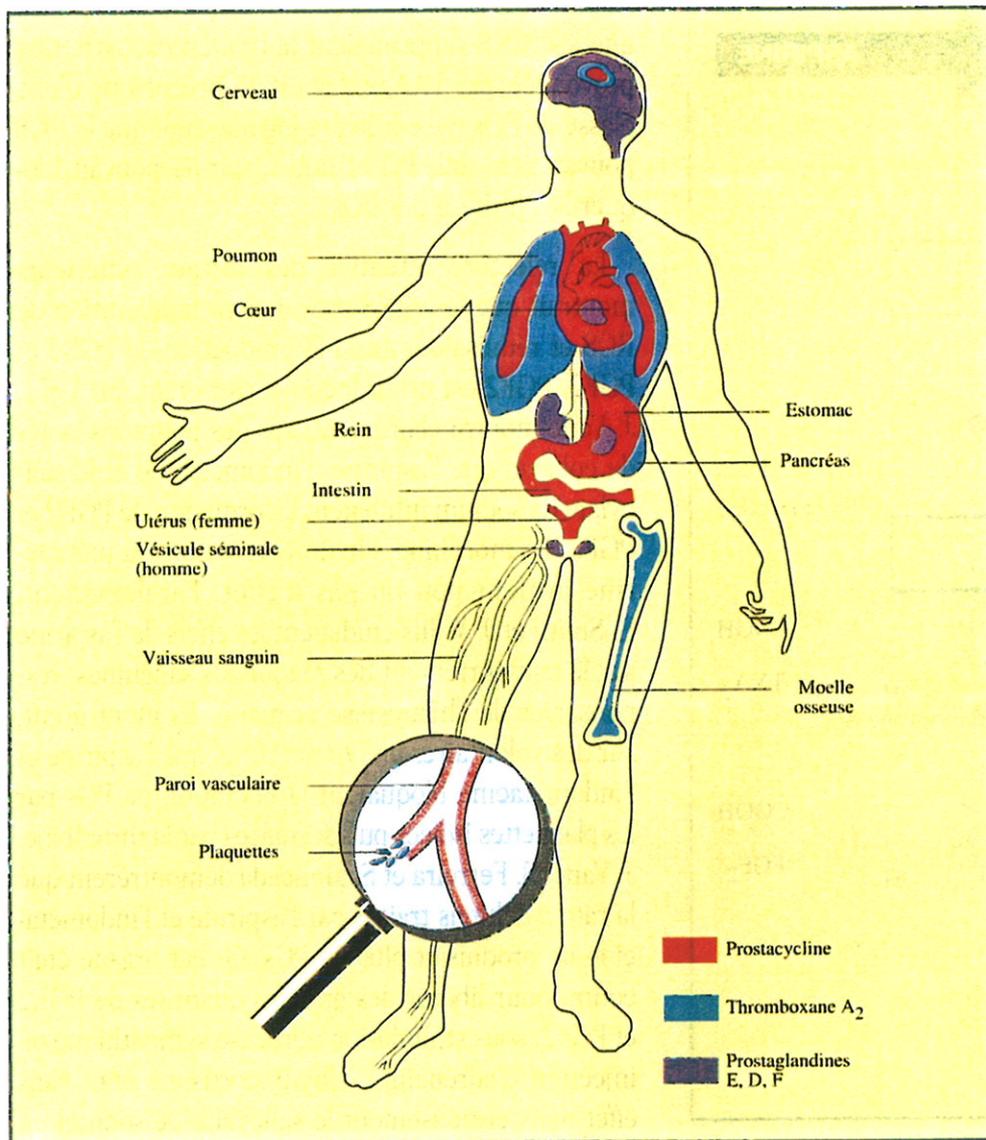


figure n° 9 : Production de prostaglandines par les différents tissus de l'organisme

#### IV-1-2- Propriété antalgique (19)

##### - Rappels sur la physiologie de la douleur

La sensation désagréable de douleur, se déclenche par stimulation de terminaisons nerveuses périphériques, puis elle se propage jusqu'au système nerveux central où s'effectue sa perception psychique.

Dans les territoires musculaires, cutanés, et les parois des viscères, des fibres nerveuses peu (A), ou pas myélinisées (C), captent des stimuli périphériques (brûlure, piqûre, agents algésiques de nature chimique...) qui abaissent leur seuil d'activation :

Il s'agit du phénomène d'hyperalgie (figure n° 10), favorisé par certains médiateurs endogènes, libérés au voisinage des tissus agressés ou lésés (kinines, prostaglandines, sérotonine, histamine...).

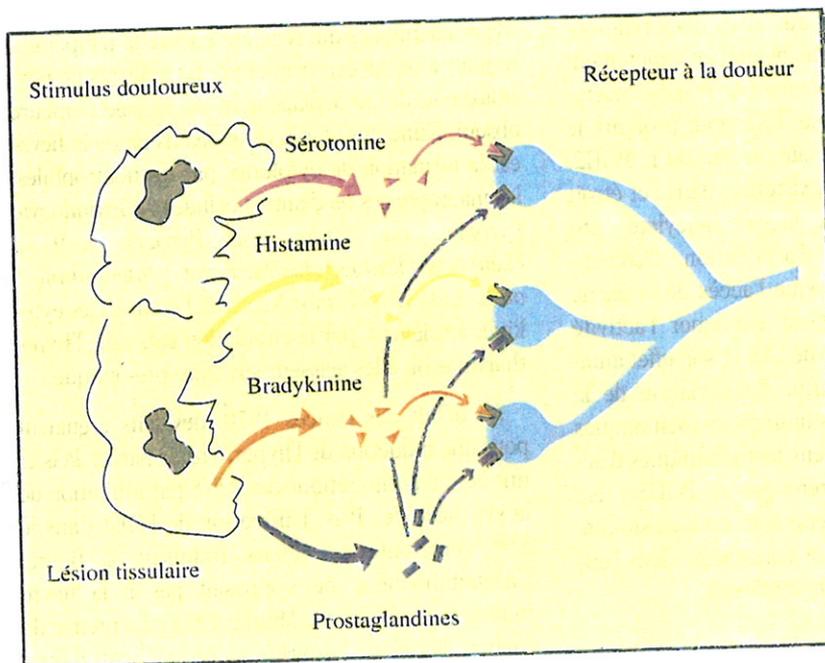


figure n° 10 : Action hyperalgésique des prostaglandines.

D'une façon générale on distingue deux types d'analgésiques :

- les analgésiques périphériques qui limitent la naissance de l'influx nociceptif,
- et les analgésiques centraux qui freinent sa transmission.

#### - Action analgésique de l'aspirine (12)

La sérotonine, l'histamine, la bradykinine, molécules libérées lors d'une lésion tissulaire activent les récepteurs nerveux de la douleur. Les prostaglandines quant à elles, sensibilisent ces récepteurs.

Ainsi une stimulation faible, non douloureuse au départ, le devient sous l'action des prostaglandines.

L'aspirine possède, donc, un effet antalgique périphérique dû à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

D'autre part, l'AAS serait pourvu d'une action centrale; il augmente le seuil de perception de la douleur.

Le médicament exercerait un effet antalgique direct, à certains niveau du neurax. Toutefois, si plusieurs hypothèses sont avancées, ce mécanisme reste à élucider.

En conclusion, l'effet de l'aspirine serait de prévenir la sensibilisation des structures périphériques et centrales impliquées dans la nociception.

Il s'agit d'un bon antalgique pour des douleurs moyennes ou modérées. Son action est dépourvue d'effets psychotropes ou de pharmacodépendance.

### **IV-1-3- Propriété antipyrétique**

#### - Rappels sur la régulation thermique et la fièvre (19)

La fièvre a de nombreuses étiologies. Sa survenue est liée à un dérèglement des centres hypothalamiques, qui contrôlent toujours la température, mais à un niveau trop élevé.

L'hyperpyrexie est déclenchée par un pyrogène exogène pouvant être un agent pathogène (virus, bactérie...), un corps étranger (allergène, greffe), des cellules cancéreuses.

Dans ce cas, les leucocytes (monocytes et neutrophiles) phagocytent l'agent pathogène, et libèrent dans le sang des pyrogènes endogènes, tels que l'interleukine-1 (IL-1).

Cette molécule active les centres de thermorégulation de l'aire préoptique de l'hypothalamus et y stimule la production de prostaglandines à l'origine de la fièvre (figure n° 11).

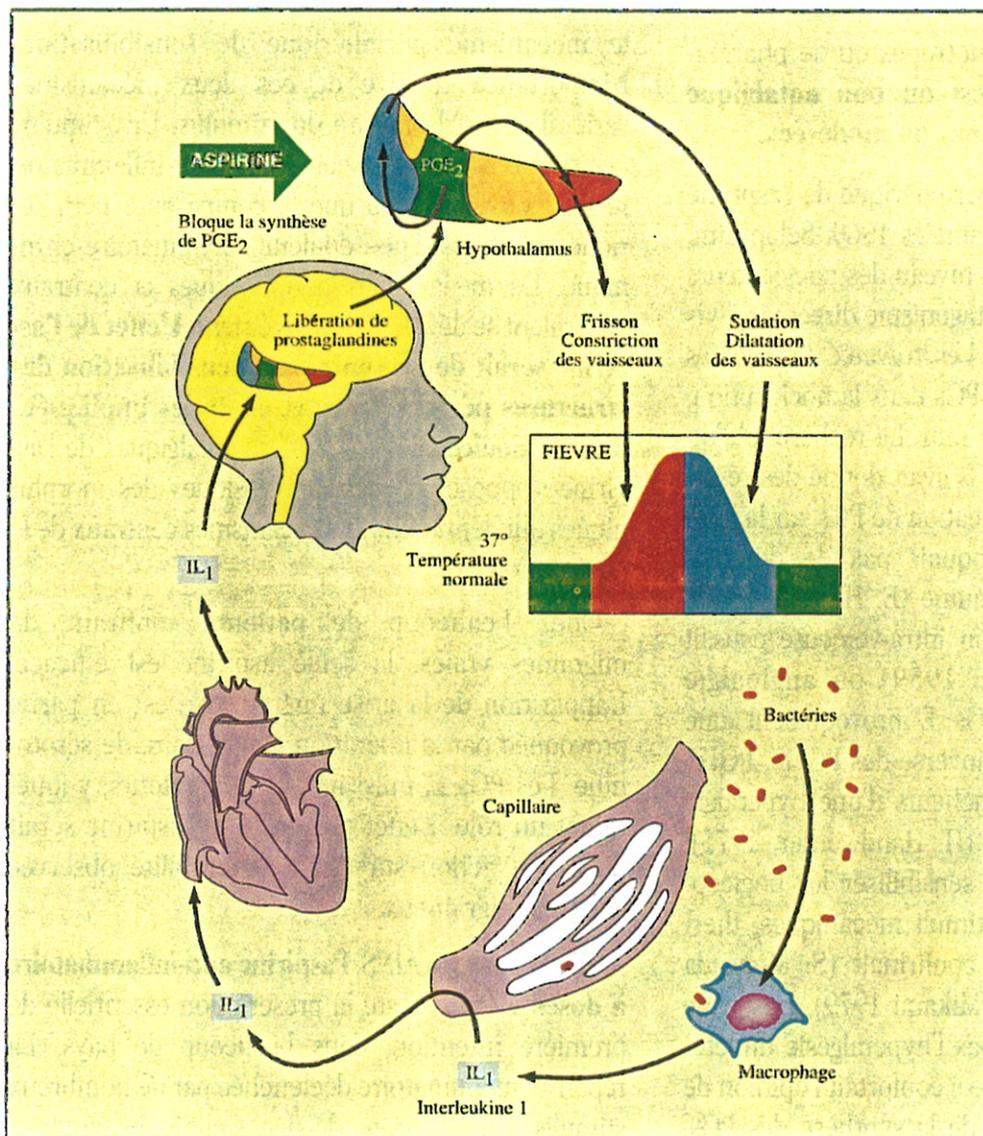


Figure n° 11 : Fièvre et action de l'aspirine.

La fièvre est une réaction de défense physiologique; elle majore :

- l'activité bactéricide des leucocytes,
- la prolifération des lymphocytes B et T,
- la production d'interféron et d'anticorps.

#### - Mécanisme d'action de l'aspirine

Le mode d'action de l'AAS reste ici aussi incertain. Plusieurs hypothèses sont avancées :

- effet antipyrétique par inhibition de la COX, et donc diminution des taux cérébraux de PG.
- influence par blocage compétitif des récepteurs centraux aux pyrogènes endogènes.

Différentes expériences ont toutefois permis d'affirmer, qu'à doses thérapeutiques, l'aspirine réduit la fièvre sans aucun effet hypothermisant.

Elle agit en augmentant la thermolyse par vasodilatation périphérique et sudation sans diminuer la thermogénèse.

Cette activité ne s'exerce pas chez le sujet apyrétique, il n'y a pas de baisse de la température normale.

#### **IV-1-4- Propriété anti-inflammatoire (50)**

Trois phases distinctes caractérisent l'inflammation : une phase aiguë de vasodilatation et d'hyperperméabilité membranaire, une phase subaiguë d'infiltration leucocytaire et phagocytaire, et une phase chronique de fibrose et de dégénérescence tissulaire.

L'agression cellulaire à l'origine de l'inflammation, libère des phospholipides membranaires et conduit à une importante synthèse de prostaglandines par métabolisation de l'acide arachidonique.

Les prostaglandines ont un effet vasodilatateur et stimule de façon synergique les médiateurs de l'inflammation augmentant la perméabilité membranaire et la douleur.

Toutefois, l'inhibition de la cyclooxygénase ne rend que partiellement compte des propriétés anti-inflammatoire de l'AAS.

A fortes doses, l'aspirine inhiberait par un processus non prostaglandines-dépendant, l'activité de plusieurs enzymes, les flux ioniques transmembranaires et les facteurs chimiotactiques.

D'autre part, concernant les deux isoformes de la cyclooxygénase, la responsabilité de COX2 dans l'inflammation a été évoquée très récemment : alors que COX1 est produite de manière "constitutive" dans la plupart des tissus, COX2 serait inductible dans les macrophages par les stimuli inflammatoires (figure n° 12 ).

Il est ainsi séduisant de penser que les propriétés anti-inflammatoires seraient dues à l'inhibition de COX2, et les effets indésirables à celle de COX1.

L'aspirine serait 20 à 50 fois moins active contre COX2 que COX1.

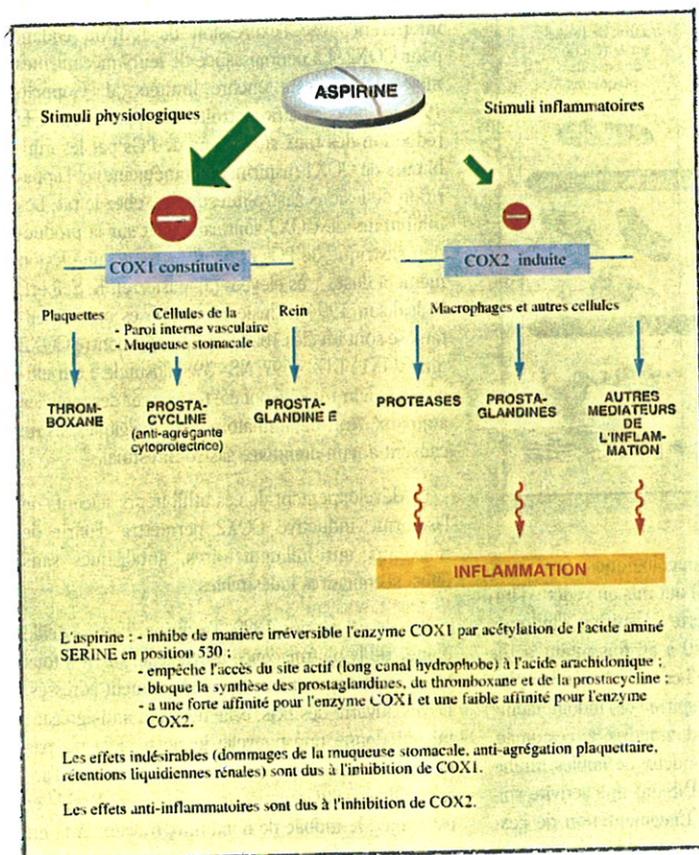


figure n° 12 : Action de l'aspirine sur les deux formes de la cyclo-oxygénase

Quel qu'en soit le mécanisme exact, l'aspirine anti-inflammatoire à doses élevées demeure toujours la référence des A.I.N.S., et constitue la principale prescription en première intention dans cette indication.

#### **IV-1-5- Propriété antiagrégante plaquettaire**

Le thromboxane et la prostacycline sont des substances qui jouent un rôle majeur dans l'agrégation plaquettaire, c'est-à-dire la formation de caillots sanguins.

La prostacycline est sécrétée par la paroi des vaisseaux. Elle intervient comme vasodilatateur, et c'est un puissant antiagrégant plaquettaire garant de la fluidité du sang dans les vaisseaux sains.

Lors d'une lésion, un mécanisme complexe mettant en jeu la paroi vasculaire, les facteurs de la coagulation et les plaquettes, conduit à l'obturation extravasculaire de la brèche par un thrombus plaquettaire.

Il y a formation de prostanoïdes, et notamment libération par les plaquettes de thromboxane qui est un agent agrégant et vasoconstricteur.

L'action de l'aspirine (inhibition de la cyclooxygénase) bloque la formation de thromboxane mais aussi de prostacycline  $PGI_2$ .

Cependant, cet effet serait dose-dépendant : la COX plaquettaire étant plus sensible à l'AAS que celle de l'endothélium vasculaire, la production de thromboxane  $A_2$  serait plus puissamment et durablement bloquée.

#### **IV-2- Paracétamol (19, 48)**

##### **IV-2-1- Mode d'action**

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique presque totalement dépourvu d'effet anti-inflammatoire, et sans action antiagrégante plaquettaire.

Son mécanisme d'activité reste encore mal connu.

Ainsi, en dépit de nombreux efforts pour élucider les mécanismes d'actions de l'aspirine et du paracétamol, on ne sait toujours pas si les deux médicaments agissent, ou non selon les mêmes processus.

Les propriétés pharmacologiques seraient dues, de façon comparable à l'AAS, à l'inhibition des cyclooxygénases. Cependant, ce blocage enzymatique se ferait préférentiellement au niveau cérébral, et faiblement sur les COX périphériques.

#### **IV-2-2- Action antalgique**

Le mécanisme d'action analgésique reposerait sur l'insensibilisation périphérique des chémorécepteurs aux médiateurs de la douleur comme la bradykinine, et surtout sur l'effet inhibiteur sur les PGs centrales.

#### **IV-2-2- Action antipyrétique**

Le paracétamol entraîne une déperdition cutanée par vasodilatation périphérique.

L'action antipyrétique de la molécule s'exerce au niveau central, dans l'hypothalamus antérieur, siège de la régulation thermique.

L'explication par l'inhibition des PGs, si elle est évoquée, semble maintenant discutée.

#### **IV-3- Efficacités comparées**

Les résultats de l'ensemble des études testant de façon comparée l'action des deux principes actifs, indiquent que l'administration d'une même dose n'entraîne pas de différence significative, d'efficacité analgésique, mais aussi antipyrétique.

## V- INDICATION ET POSOLOGIE (19)

### **V-1- L'aspirine (52)**

#### - Thérapeutique antalgique et antipyrétique

L'AAS est employé dans des douleurs d'étiologies diverses telles que céphalées, migraines, courbatures, myalgies, douleurs dentaires ou traumatiques, l'arthrose...

Posologies :

Adulte: - 0.5 à 1 g/ prise, 1 à 3 fois/24 heures

- *maximum* : 2 g/prise et 6 g/24 h en 3 à 4 prises

Enfant: - 25 à 50 mg/kg/jour, en 3 à 4 prises, de 0 à 15 ans

- *maximum* : 80 mg/kg/24 h, de 0 à 30 mois

100 mg/kg/24 h, de 30 à 15 ans en 4 prises  
espacées de 6 heures.

La voie parentérale est généralement réservée aux douleurs néoplasiques.

Posologies : perfusion intraveineuse lente ou intramusculaire

Adulte: - 0.5 à 1 g/ injection sans dépasser 4 g/jour en 4 injections

Enfant > 6 ans : 10 à 25 mg/kg/j.

sans dépasser 50 mg/kg/j. en 6 injections.

#### - Thérapeutique antipyrétique

L'aspirine est indiquée dans le traitement symptomatique des états fébriles, courbatures fébriles, états grippaux, états infectieux bénins...

La posologie est ici la même que pour l'effet antalgique.

#### - Thérapeutique anti-inflammatoire

L'aspirine est employée dans les formes chroniques ou aiguës des affections inflammatoires, rhumatismales ou non, telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, les tendinites, les contusions...

L'effet anti-inflammatoire est obtenu pour des doses d'aspirine supérieures à celles requises pour les actions antalgique et antipyrétique :

Adulte: 3 à 5 g/ jour

Enfant de 30 mois à 15 ans : 50 à 100 mg/kg/jour

Nourrisson de 0 à 30 mois : 50 à 80 mg/kg/jour

### - Thérapeutique antiagrégante plaquettaire (6, 43)

Les propriétés antiagrégantes plaquettares, récemment découvertes, sont depuis largement utilisées dans la prévention et le traitement des maladies vasculaires.

Les principales indications sont les suivantes :

- réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardio-vasculaire :
  - . prévention primaire de l'infarctus du myocarde
  - . prévention secondaire de l'infarctus du myocarde
  - . angioplastie et thrombolyse des coronaires
  - . angor instable
  - . angor stable
  - . après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué
- réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronarien.

Les posologies préconisées pour l'obtention d'un effet antithrombotique ou thrombolytique sont encore controversées, néanmoins on recommande généralement :

- 150 à 300 mg/jour
- ou éventuellement 325 mg un jour sur deux.

### - Autres thérapeutiques

-- diabète :

L'AAS augmente la sécrétion d'insuline et ralentit les complications vasculaires du diabète. Cependant il ne fait pas l'objet d'une prescription systématique.

-- divers :

Il est aussi quelquefois administré avec succès pour des pathologies telles que la cataracte, la conjonctivite printanière, l'ulcère des jambes, l'intoxication au venin de scorpion...

## **V-2- Paracétamol (12, 54, 55)**

Les indications du paracétamol à ses deux actions pharmacologiques majeures : antalgique et antipyrétique.

Elles sont globalement communes avec celles de l'aspirine, cependant du fait de sa meilleure tolérance et de ses faibles effets secondaires, cette substance peut être administrée dans certaines situations ne permettant pas l'aspirinothérapie.

En effet, le paracétamol sera préféré à l'aspirine dans le cas d'allergie à l'AAS, de troubles gastriques (ulcères gastroduodénaux, hernie hiatale...), de troubles de la coagulation, de risques hémorragiques et de traitements par les anticoagulants.

Posologies : par voie orale

Adulte : 0.5 g pour une dose, 1.0 à 1.5 g/24 h espacer les prises de 4 à 6 h  
maximum : 1.0 g/dose et 3.0 g/24 h

Enfant voie orale ou rectale (3 mois-15 ans): 60 mg/kg/24 h  
à répartir en 4 prises

La posologie enfant a récemment été modifiée. Antérieurement les doses recommandées étaient de 20 à 30 mg/kg/24 h en 3 à 5 prises (55).

Ces chiffres restaient en deçà des valeurs préconisées en Angleterre et aux Etats Unis. La base de calcul retenue par les américains, est de  $1.5 \text{ g/m}^2$ , ce qui correspond à environ 65 mg/kg/24 h pour un enfant de moins de 6 ans.

En 1983, Temple (37) dans une étude exhaustive de la question, estime que la posologie optimum se situe entre 60 à 90 mg/kg/ jour, soit trois fois celle proposée dans la pharmacopée française!

En conformité avec la nouvelle réglementation française pour l'utilisation du paracétamol en pédiatrie, suite à une commission d'A.M.M. du 31 Mars 1995, la posologie est désormais plus uniforme, puisque de 60 mg/kg/24 h en 4 prises.

## VI- CONCLUSION

Tout au long de cette première partie, nous avons confronté les atouts de l'aspirine et du paracétamol dans l'espoir de les départager.

Si seul l'acide acétyl salicylique présente des propriétés anti-inflammatoire et anti-agrégante plaquettaire, force est de constater qu'en dehors de ces indications, les deux produits présentent des avantages thérapeutiques équivalents, et qu'à ce stade, il est difficile de les différencier.

Nous avons, en effet, successivement mis en évidence, leur utilisation ancienne, des présentations galéniques similaires, des mécanismes d'action comparables, pour conclure sur une efficacité thérapeutique identique comme analgésique antipyrétique.

Il convient néanmoins, de donner l'avantage à l'aspirine pour ces propriétés supplémentaires, et notamment l'action anti-agrégante plaquettaire récemment découverte, et qui lui a donné une nouvelle jeunesse dans le secteur de la cardiologie.

DEUXIEME PARTIE

**COMPARAISON DES EFFETS  
INDESIRABLES ET DES DONNEES  
TOXICOLOGIQUES DE L'ASPIRINE  
ET DU PARACETAMOL**

Après avoir mis en évidence les effets bénéfiques, il convient de s'interroger à propos des inconvénients respectifs de l'aspirine et du paracétamol.

Au cours de cette deuxième partie nous allons étudier la tolérance, les effets secondaires indésirables et la toxicité de ces deux principes actifs.

## **I - EFFETS INDESIRABLES** (10)

### **I-1-Accidents digestifs**

#### **I-1-1-Aspirine** (29, 33, 52, 54)

##### I-1-1-a-Nature des troubles digestifs

Ce sont les effets indésirables les plus fréquemment constatés lors de la prise d'aspirine (4 à 16 % des cas).

La gravité de ces accidents médicamenteux varie des manifestations légères (gastralgie...) jusqu'à la perforation digestive.

Néanmoins trois pathologies iatrogènes types sont principalement en cause:

- les hémorragies digestives aiguës,
- les ulcérations digestives et perforations,
- et les saignements occultes.

##### I-1-1-b-Physiopathologie

Ces troubles occasionnés par le médicament sont liés à un double mécanisme d'action:

Cela s'explique tout d'abord par l'agression locale liée au caractère acide de la molécule.

A pH acide, l'aspirine sous forme ionisée, pénètre dans les cellules épithéliales. Il y a détérioration anatomique de la muqueuse gastrique par l'attaque acide, mais aussi altération d'un point de vue fonctionnel par une modification quantitative et qualitative de la sécrétion de mucus protecteur.

Le second mécanisme est dû à l'action anti-inflammatoire systémique du produit. L'AAS inhibe la formation des métabolites de l'acide arachidonique, baissant notamment la production des prostaglandines de la série E qui interviennent dans la physiologie digestive. Ces molécules agissent en effet sur les cellules gastriques en diminuant la sécrétion acide et en favorisant l'afflux sanguin dans la muqueuse. L'inhibition de leur synthèse entraîne ainsi une "hyperacidité" gastrique et une baisse du flux sanguin favorables aux phénomènes d'agression et d'érosion gastroduodénales.

### I-1-1-c-Incidence pratique

Il convient de déconseiller la prise d'aspirine à une personne présentant un ulcère gastrique.

De façon générale, on peut conseiller :

- l'emploi de formes solubles tamponnées effervescentes, moins agressives,
- les préparations enrobées, qui évitent le contact des particules d'aspirine avec la muqueuse gastrique,
- et l'acidité peut être limitée par l'utilisation d'antiacides.

### **I-1-2-Paracétamol**

Une recherche réalisée en 1978, et reposant sur l'observation en microscopie optique et électronique de biopsies de la muqueuse gastrique de 7 volontaires sains, conclue à l'absence d'altération consécutive à l'absorption de paracétamol.

Par ailleurs, le Professeur CACHIN a conduit une étude sur la tolérance du paracétamol chez 40 sujets présentant tous des antécédents digestifs. Les patients ont été traités pour des affections douloureuses par 2 à 3 g de paracétamol par 24 heures. Une tolérance gastrique parfaite a été constatée dans 90 % des cas, malgré des traitements prolongés (15 à 30 jours chez 18 malades).

De même, les études réalisées sur les hémorragies occultes ont toujours été négatives. Ces dernières conclusions sont confirmées par LECHAT en référence à des recherches contrôlées, d'hématies marquées au chrome 51, dans les selles : les pertes sanguines après administration de paracétamol ne diffèrent pas de celles constatées sur les patients témoins (moins de 1 ml/j.), contrairement au résultat moyen obtenu avec l'aspirine (5 ml/j.).

Comparativement à l'aspirine, la bonne tolérance gastrique s'explique par le caractère neutre de ce produit et son absence d'activité anti-inflammatoire.

En conclusion, la prescription de paracétamol n'entraîne pas d'effet indésirable gastrique, il peut être administré à la place de l'aspirine chez des patients présentant des pathologies digestives.

## **I-2-Atteintes rénales:**

### **I-2-1-Aspirine:**

La toxicité de l'aspirine se traduit par une altération de la fonction rénale due à une diminution de la filtration glomérulaire.

Ce phénomène, lié à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales, serait dose dépendant, réversible et peu fréquent. Les patients présentant des antécédents d'insuffisance rénale sembleraient plus sujet à ces troubles.

L'incidence biologique est une variation de la créatininémie, une baisse de la clairance de la créatinine, et une majoration du taux d'urée dans le sang.

Toutefois les recherches mettant en cause l'aspirine, portent sur des patients qui lors de traitements au long cours, de lupus ou d'arthrites rhumatoïdes, ont absorbé en association d'autres analgésiques, et la conclusion de VANECEK en référence à différentes études reste rassurante: le traitement unique pendant plusieurs années, n'aurait pas ou très peu d'incidences sur la fonction rénale.

La responsabilité de l'acide acétylsalicylique dans un syndrome de néphropathie par abus d'antalgiques, bien que souvent évoqué, reste elle aussi controversée.

Néanmoins, PRESCOT, ayant rassemblé plus de 150 dossiers associant l'aspirine à un syndrome de ce type, incrimine la molécule et s'étonne du scepticisme médical.

Comme nous le constatons, un doute subsiste, et une possible toxicité rénale ne peut être exclue malgré les 100 ans de l'aspirine et sa consommation massive.

### **I-2-2-Paracétamol:**

Du fait de sa parenté chimique avec la phénacétine dont il est le principal métabolite, le paracétamol a été mis en cause dans d'éventuels troubles rénaux.

Toutefois si de multiples études décrivent des cas de néphropathies consécutives à une consommation abusive de phénacétine, la toxicité rénale du paracétamol, même dans le cas d'une ingestion chronique, reste très controversée. Bien que l'on ne puisse pas exclure formellement une éventuelle néphrotoxicité de cette molécule, aucune toxicité rénale spécifique n'a été prouvée malgré les importantes quantités consommées depuis de nombreuses années.

Dans les limites d'une utilisation usuelle aux doses thérapeutiques, le paracétamol est reconnu de l'avis général, comme sans danger pour le rein.

## I-3-Troubles hépatiques

### I-3-1- Aspirine

#### I-3-1-a- Hépatotoxicité

Selon l'avis général, la consommation occasionnelle de doses usuelles d'aspirine ne présente pas d'effets hépatotoxiques.

Toutefois, des troubles hépatiques ont été observés à des posologies élevées, le plus souvent lors de traitements au long cours.

Une augmentation modérée des transaminases a ainsi été constatée chez 5 % de patients rhumatisants prenant 2.6 à 3.9 g/ jour d'aspirine.

L'atteinte hépatique se traduit par une asthénie, une anorexie, des nausées, des vomissements, mais elle est anictérique et le plus fréquemment asymptomatique. D'un point de vue biologique il s'agit d'une hépatite cytolitique caractérisée par une augmentation des transaminases (ASAT, ALAT), le plus souvent sans autre variation nette du bilan hépatique (phosphatases alcalines, bilirubine).

L'arrêt ou même la diminution du traitement entraîne une régression rapide et totale de la pathologie.

Ces troubles prévisibles et réversibles peuvent donc, en pratique, être contrôlés, chez les patients à risque, grâce à une surveillance régulière du taux des transaminases et de la salicylémie.

L'ajustement posologique permet ainsi la poursuite du traitement par AAS.

#### I-3-1-b- Syndrome de REYE (52)

Ce syndrome rare, qui survient habituellement chez l'enfant entre 6 mois et 15 ans à la suite d'une infection virale (en particulier varicelle ou grippe), associe une atteinte hépatique sévère et une encéphalopathie.

L'étiologie de ce syndrome, probablement multifactorielle, reste inconnue.

La responsabilité des salicylates dans cette pathologie a été mise en cause suite à des études américaines et britanniques, conduisant ces derniers à retirer de leur marché, en 1986, les formes pédiatriques de l'aspirine, et à déconseiller, par campagne de presse, l'administration aux enfants de moins de 12 ans.

Toutefois, beaucoup d'interrogations subsistent.

En France les spécialistes évaluent l'incidence de ce syndrome à moins de dix cas par an, et les organismes de pharmacovigilance n'ont pas jugé nécessaire de prendre des mesures de restriction (au même titre que les Etats-Unis).

### **I-3-2- Paracétamol**

L'atteinte hépatique représente le problème principal de l'intoxication par surdosage. Nous développons cet accident dans le chapitre réservé à la toxicité aiguë du paracétamol.

Par contre, à doses thérapeutiques et sur de courtes périodes, l'utilisation de paracétamol ne présente pas d'hépatotoxicité.

Quelques rares cas ont été néanmoins observés chez des personnes ayant des antécédents d'alcoolisme, ou une atteinte hépatique préalable. Il convient donc de faire preuve de vigilance et de prudence chez ces sujets prédisposés.

## I-4-Complications hématologiques

### I-4-1-Aspirine

#### I-4-1-a-La coagulation

##### -Troubles de l'hémostase

##### . Diminution de l'agrégation plaquettaire

Comme nous l'avons vu précédemment l'aspirine bloque la cyclooxygénase, et ainsi inhibe la synthèse des métabolites de l'acide arachidonique, dont deux substances assurent le contrôle de l'agrégation plaquettaire. Il s'agit du thromboxane et de la prostacycline, qui agissent respectivement comme agent agrégant et comme facteur antiagrégant.

Bien que la cyclooxygénase soit l'enzyme responsable de la formation de ces deux substances, la prostacycline est produite par des cellules nucléées (de l'endothélium vasculaire) pouvant de ce fait assurer une resynthèse partielle de la cyclooxygénase. Comparativement à la prostacycline A<sub>2</sub>, l'inactivation de la formation de thromboxane A<sub>2</sub> est obtenue pour une consommation d'AAS dix fois moindre.

L'action antiagrégante plaquettaire est obtenue pour des doses faibles de l'ordre du dixième de la dose antalgique.

Il y a, en conséquence, une majoration du temps de saignement; cela impose en pratique une grande vigilance chez les patients atteints de coagulopathies telles que l'hémophilie, ou sous traitement anticoagulant, mais aussi chez la femme enceinte, l'enfant et le sujet âgé.

L'aspirine est au même titre déconseillée en cas d'intervention chirurgicale sanglante (extraction dentaire par exemple) et en traitement post opératoire.

##### . Hypoprothrombinémie

A fortes doses (5 g/j.) l'AAS peut entraîner une baisse du taux plasmatique de prothrombine, responsable d'hémorragies sévères.  
Le sujet est dans ce cas traité avec succès par administration de vitamine K<sub>1</sub>.

### -Thrombopénie

Les thrombopénies iatrogènes observées pour l'aspirine seraient imputables à une dépression médullaire, ou bien à un phénomène immunoallergique (des anticorps plaquettaires générés par le médicament entraîneraient la destruction des plaquettes).

### I-4-1-b-Anémies

#### -Anémie ferriprive

Les propriétés antiagrégantes plaquettaires de l'AAS sont le plus souvent à l'origine des anémies iatrogènes.  
En effet 10 à 15% des sujets soignés au long cours par l'aspirine pour de l'arthrite chronique, seraient atteints d'anémie ferriprive consécutive à des pertes sanguines, notamment par saignement occulte.

#### -Autres

D'autres mécanismes d'action sont quelquefois incriminés; il apparaît que l'aspirine peut induire des anémies hémolytiques chez des patients présentant des déficits enzymatiques en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6PD), en glutathion peroxydase ou en pyruvate kinase.

### **I-4-2-Paracétamol**

Ici seuls quelques cas exceptionnellement rares d'agranulocytose aiguë et de thrombocytopénie avec purpura (d'origine vraisemblablement immuno-allergique) ont été rapportés.

Le paracétamol n'interfère donc pas sur l'hémostase; il entraîne pas de variation du taux de prothrombine ou du temps de Quick, et ne potentialise pas les antivitaminiques K.

Cela autorise donc son emploi en thérapeutique pré et post-opératoire et chez des sujets soumis à un traitement anticoagulant, ce qui présente comparativement à l'aspirine un intérêt important.

## **I-5- Intolérance-allergie**

### **I-5-1-Aspirine (52)**

L'aspirine est un médicament particulièrement inducteur de réactions allergiques.

Ces phénomènes ne semblent pas liés à une réaction antigène-anticorps, aussi on préfère parler d'intolérance ou de pseudoallergie.

L'intolérance peut se manifester sous la forme d'urticaire (exceptionnellement d'oedème de Quincke), d'angioedème, de bronchospasme, de rhinite ou d'un malaise survenant dans les trois heures suivant l'ingestion.

Dans le cas de l'asthme induit par l'AAS, ce délai d'apparition est de 15 à 30 minutes.

Bien que plusieurs hypothèses soient envisagées, le mécanisme de cette sensibilité à l'aspirine serait lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

En effet, l'inhibition de la cyclooxygénase dévie le métabolisme de l'acide arachidonique vers la formation (par la voie de la lipooxygénase) de leucotriènes qui sont bronchoconstricteurs.

### **I-5-2-Paracétamol**

Les phénomènes d'allergies au paracétamol demeurent exceptionnels, et se limitent à de simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire.

Il est, à ce titre, recommandé chez les personnes "allergiques" aux salicylés.

## **I-6-Effets secondaires au niveau du système nerveux**

### **I-6-1-Aspirine**

#### **I-6-1-a-Ototoxicité de l'aspirine**

L'AAS peut entraîner une atteinte de la VIIIème paire de nerfs crâniens. Les symptômes constatés sont essentiellement une hypoacousie, une sensation de pression dans les oreilles avec le plus souvent des acouphènes et parfois des vertiges.

Ces effets secondaires sont considérés comme les premiers signes d'une intoxication chronique aux salicylés.

Les acouphènes et l'hypoacousie sont dose-dépendant et apparaissent chez l'adulte à une salicylémie de l'ordre de 300 mg/l (c'est-à-dire chez les sujets sensibles à une posologie anti-inflammatoire).

Toutefois la surdité est réversible, et disparaît quelques jours après la suppression du traitement salicylé.

#### **I-6-1-b-Remarque**

L'aspirine est mise en cause dans le développement d'un syndrome de Reye. Ce syndrome apparaissant suite à une infection virale, associe une encéphalopathie aiguë

, une insuffisance hépatique et une stéatose viscérale généralisée.

Ces manifestations heureusement exceptionnelles (1 enfant sur 200 000), laissent des séquelles neurologiques, et la mortalité est importante.

Bien que la responsabilité de l'AAS reste ici discutée, les prescriptions de ce médicament chez l'enfant ont été réduites.

### **I-6-2-Paracétamol**

Aucune toxicité neurologique n'a été signalée à ce jour en ce qui concerne le paracétamol.

## **I-7-Térogénèse-grossesse**

### **I-7-1-Aspirine (17, 24, 25, 41)**

La conduite à tenir en ce qui concerne l'AAS, dont on sait qu'il passe la barrière placentaire, dépend du stade d'avancement de la grossesse :

-Des effets tératogènes ont été signalés, pour des posologies importantes, chez l'animal. Toutefois, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez l'homme, en référence à plusieurs enquêtes concernant un nombre important de femmes sous traitement ponctuel au cours du premier trimestre.

L'administration régulière à des doses élevées serait, sous toute réserve, susceptible d'avoir un effet abortif et d'entraîner un retard du développement foetal.

-La consommation continue pendant les deux derniers trimestres peut majorer la gestation d'une semaine environ, et prolonger le travail.

-Au cours du troisième trimestre, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et rénale. De plus au terme de la grossesse, il y a augmentation du risque hémorragique à l'accouchement, et perturbation éventuelle de l'hémostase du nouveau-né.

En conclusion, un traitement bref au cours des deux premiers trimestres ne paraît pas poser de problème. Par contre toute prise est absolument contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse.

### **I-7-2-Paracétamol**

Il n'y a pas de contre-indication à l'emploi de paracétamol à doses thérapeutiques chez la femme enceinte.

## II- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le grand public reste peu sensibilisé au phénomène d'interaction médicamenteuse, qui constitue néanmoins l'un des dangers des médicaments.

Dans notre cas, ces problèmes sont à prendre particulièrement en compte, du fait de l'importante consommation de ces deux substances en automédication.

### II-1-Aspirine (33, 57)

Les interactions médicamenteuses (tableau n° 2 ) sont dues à une compétition en ce qui concerne la liaison aux protéines plasmatiques: l'aspirine qui se lie fortement (de 60 à 90 %) peut déplacer de nombreux médicaments de leur site de fixation protéique. Il y a augmentation de la fraction libre circulante de ces produits, et risque de surdosage.

A l'inverse l'AAS peut être déplacé lorsque son affinité est moindre.

Interaction avec	Mécanisme	Résultats
Anticoagulants oraux	Déplacement des sites de liaison protéique, inhibition de leur métabolisme	Augmentation de l'effet anticoagulant
Phénytoïne	Déplacement des sites de liaison protéique	Augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne
Hypoglycémiant oraux	Déplacement des sites de liaison protéique	Augmentation des effets hypoglycémiant
Méthotrexate (doses élevées)	Diminution de la sécrétion tubulaire	Augmentation des taux sériques de méthotrexate
Digoxine	Diminution de la clairance de la digoxine	Augmentation de la digoxinémie
Anti-acides alcalinisants urinaires	Augmentation de la clairance de l'aspirine	Diminution des effets des salicylés
Probenecide	Elévation des concentrations sériques de l'aspirine	Augmentation des effets de l'aspirine
Corticoïdes	Elévation de la clairance des salicylés	Diminution des effets de l'aspirine
Autres AINS		Augmentation des effets de l'aspirine sur la muqueuse digestive

Tableau n° 2 : principales interactions de l'aspirine (13)

## **II-2-Paracétamol (37, 57)**

Les interactions possibles avec le paracétamol, d'un point de vue pharmaceutique et pharmacodynamique, sont nombreuses, cependant leurs incidences restent généralement sans gravité.

Néanmoins à posologie thérapeutique, l'antalgique allonge de façon importante la demi-vie du chloramphénicol (une compétition vis-à-vis du processus de glucuroconjugaison est incriminée); il convient donc d'éviter cette association en raison du risque de toxicité hématologique dû à l'élévation rapide du taux plasmatique de l'antibiotique.

Dans le cas de thérapies prolongées, l'analgésique pourrait majorer l'hypothrombinémie des traitements anticoagulant de certains antivitamines K.

Certains produits modifient l'absorption du paracétamol:

- retard d'absorption avec les anticholinergiques, les antipéristaltiques, les morphiniques, le charbon activé, la cholestyramine, la pectine ou la gomme Guar,

- accélération lors de la consommation de sorbitol ou de benzamides (métoclopramide, sulpiride).

Les inhibiteurs enzymatiques (IMAO, cimétidine) pourraient potentialiser l'action du paracétamol en limitant son catabolisme.

De façon contraire, les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, rifampicine, carbamazépine, diphénylhydantoïne...) sont susceptibles de limiter ses effets, mais aussi d'augmenter sa toxicité en accentuant la production de métabolites toxiques.

L'acide ascorbique et l'oxazépam, ainsi que certains corticoïdes, peuvent prolonger l'action thérapeutique du paracétamol (ils inhibent respectivement la sulfo et la glucuroconjugaison).

La synergie d'action analgésique et/ou antipyrétique avec les A.I.N.S., l'aspirine, les glucocorticoïdes, le dextropropoxyphène, la codéine, les myorelaxants, et les tranquillisants (exception faite du méprobamate et du chlordiazépoxyde) doit aussi être surveillée.

-- Cas des examens paracliniques:

La prise de paracétamol peut fausser la mesure de la glycémie par la méthode de dosage à la glucose-oxydase-peroxydase. La recherche par la méthode à l'héxokinase/glucose-6-phosphatase-déhydrogénase n'est pas influencée et peut être utilisée dans ce cas.

L'antalgique majore les résultats obtenus lors du dosage de l'uricémie par la méthode au phosphotungstate, mais n'interfère pas avec la méthode à l'uricase.

-- Interaction avec l'alcool

A doses thérapeutiques la toxicité du paracétamol est accrue chez l'alcoolique chronique avec des risques de nécrose hépatique et d'insuffisance rénale aiguë.

En effet, l'alcool augmente la formation de métabolites hépatotoxiques par induction enzymatique.

## **III-CONTRE-INDICATIONS** (57)

### **III-1-Aspirine**

On distingue les contre-indications:

#### III-1-1-Absolues

Une seule contre-indication ne doit pas être transgressée, il s'agit, comme nous venons de le voir, de l'utilisation au cours du troisième trimestre de la grossesse. Toutefois on peut y ajouter les cas suivants:

- ulcère gastro-duodéal,
- allergie aux salicylés,
- syndrome hémorragique.

#### III-1-2-Relatives

L'utilisation est déconseillée, elle reste à éviter, et dans le cas contraire, elle nécessite une grande prudence:

- goutte,
- ménorragies,
- antécédents ulcéreux,
- gastrites,
- insuffisance rénale,
- asthme,
- dispositif intra-utérin.

### **III-2-Paracétamol**

Deux contre-indications sont à prendre en compte:

- cas d'insuffisance hépatocellulaire,
- hypersensibilité au paracétamol.

## **IV- INTOXICATION-SURDOSAGE**

### **IV-1-Aspirine (9)**

#### **IV-1-1-Généralités**

Considérée comme la panacée, l'aspirine est présente dans la plupart des foyers.

Ce médicament est jugé inoffensif, puisque de consommation courante et disponible sans ordonnance, pourtant les risques d'intoxication par surdosage massif ne doivent pas être négligés.

D'une façon générale, deux types d'intoxications sont à craindre :

- le surdosage par ingestion massive intentionnelle, ce sont les intoxications suicidaires,
- et les intoxications accidentelles, concernant le plus fréquemment des personnes âgées ou des enfants. Les exemples types à déplorer, restent l'administration d'une forme adulte à un nourrisson ou l' "automultiplication" des prises médicamenteuses en cas de persistance des symptômes.

#### **IV-1-2-Signes cliniques**

Le délai d'apparition des premiers signes d'intoxication varie de quelques minutes à plusieurs heures.

Dans le cas d'un surdosage par consommation de formes à délitement entérique, ce laps de temps est particulièrement long.

A la phase d'état, le tableau clinique regroupe généralement les signes suivants:

##### **IV-1-2-a- Troubles neurologiques**

Ils sont caractérisés par des bourdonnements d'oreille, une surdité, des vertiges, et des troubles visuels.

Le sujet présente souvent d'autres signes associés, et l'on constate par ordre de gravité croissante, une agitation, un état confusionnel, des obnubilations, des hallucinations, et éventuellement des troubles de la conscience, des crises convulsives puis un coma.

#### IV-1-2-b- Troubles respiratoires

Très précocement (lorsque la salicylémie dépasse 350 mg/l), le patient est victime d'hyperpnée, qui s'aggrave par la suite.

#### IV-1-2-c- Troubles digestifs

Il s'agit de nausées, vomissements, et souvent de douleurs épigastriques.

#### IV-1-2-d- Hyperthermie

L'hyperthermie s'accompagne d'importantes sueurs, qui conjuguées à des pertes rénales et digestives, peuvent être à l'origine, dans les intoxications graves, d'une déshydratation sévère précipitant un collapsus cardio-vasculaire.

### **IV-1-3-Signes biologiques**

#### VI-1-3-a- Déséquilibre acido-basique

Au départ, l'hyperventilation entraîne une alcalose respiratoire compensée par une fuite urinaire de bicarbonate.

Puis, dans un second temps, il apparaît une acidose métabolique essentiellement due à une hyperlactacidémie, mais aussi liée au développement d'une aminoacidurie et d'une cétonurie.

En dernier ressort, la victime peut présenter une acidose mixte par épuisement respiratoire.

### VI-1-3-b- Perturbation du métabolisme glucidique

Deux mécanismes sont incriminés:

- il y a hyperglycémie par augmentation de la glycogénolyse;
- mais la glycolyse périphérique est également stimulée, et peut entraîner une hypoglycémie dans les cas les plus sévères.

### VI-1-3-c- Troubles hydroélectrolytiques

On observe le plus souvent une hypokaliémie (liée à l'alcalose respiratoire initiale, mais aussi à des pertes digestives et urinaires), et éventuellement une hyperosmolarité plasmatique avec hypernatrémie (du fait de la déshydratation extracellulaire).

### VI-1-3-d- Autres

Le patient peut présenter une insuffisance rénale fonctionnelle, une perturbation de l'hémostase, et des problèmes hépatiques, toutefois ces atteintes restent généralement limitées.

## **IV-1-4-Mécanisme de l'intoxication aiguë**

Plusieurs mécanismes toxiques sont incriminés :

-- Il y a altération de la muqueuse gastrique, et augmentation de sa perméabilité, par des cristaux d'acide salicylique non solubilisés.

-- Au niveau métabolique, les salicylés à dose toxique empêchent la synthèse d'adénosine-triphosphate (ATP), et ainsi des réactions qui en dépendent, telle que la synthèse de glycogène.

L'énergie cellulaire diminue, et par compensation, la glycolyse aérobie, donc la consommation d'oxygène et l'émission de gaz carbonique sont augmentées. Ces modifications métaboliques sont à l'origine de l'hyperthermie.

L'inhibition de la néoglucogénèse et l'accroissement de l'utilisation périphérique du glucose conduisent à une hyperglycémie, puis par épuisement des réserves à une hypoglycémie.

Consécutivement au blocage enzymatique, il y a production massive d'acides organiques responsables de l'acidose métabolique.

-- Les nausées et vomissements, ainsi que l'hyperpnée sont liés à une stimulation directe du système nerveux central.

#### **IV-1-5- Pronostic**

En fait, il existe des différences importantes de susceptibilité individuelle. Ainsi des décès ont été rapportés chez l'adulte dès 15 g, et à l'inverse la survie sans séquelle reste envisageable dans le cas d'ingestion de plus de 100 g.

Toutefois, d'une façon générale, l'intoxication est sévère au-delà de 10 g par prise pour un adulte, et lorsque la dose dépasse 100 mg/kg/prise chez le sujet âgé et le jeune enfant.

Il faut savoir que des surdosages modérés mais répétés peuvent aussi être à l'origine d'une intoxication sévère

#### **IV-1-6-Traitement**

Dans un premier temps un traitement évacuateur est effectué :

- une évacuation gastrique est réalisée de façon systématique en présence de signes cliniques, et moins de 24 heures après l'ingestion en l'absence de symptômes. L'évacuation sera renouvelée si l'élévation de la salicylémie persiste.

- A l'issue du lavage gastrique, une dose de charge de charbon activé est administrée : 1 g/kg puis 0.5 g/kg toutes les 4 heures.

Le traitement symptomatique consiste à réhydrater, à contrer l'acidose par perfusion de bicarbonates, à corriger l'hypokaliémie et à mettre en place un apport de soluté glucosé.

Le patient sera réfrigéré et éventuellement placé sous ventilation assistée.

L'épuration forcée est obtenue par alcalinisation des urines.

#### **IV-1-7-Conduite à tenir face à un surdosage d'aspirine**

Des bourdonnements d'oreille, une hypoacousie d'apparition récente, une hyperventilation ou une fièvre non fondée, sont à l'origine d'une suspicion d'intoxication aux salicylés

L'interrogatoire du malade, et/ou de son entourage, permet le cas échéant de confirmer le diagnostic, mais aussi d'en déterminer la cause

Il convient d'essayer d'évaluer la quantité ingérée.

La dose conditionne en effet la marche à suivre : si celle-ci dépasse 10 g pour un adulte ou 100 mg/kg chez l'enfant, ou bien en cas de doute, le sujet doit être hospitalisé même en l'absence de troubles cliniques (l'apparition de ces troubles peut être différée de plusieurs heures).

On administre si possible du charbon activé puis on évacue la personne vers l'hôpital le plus proche.

#### **IV-2- Paracétamol (36, 37)**

##### **IV-2-1- Généralités**

A doses thérapeutiques le paracétamol est le plus souvent bien toléré.

En fait, les rares accidents graves, sont dus à une absorption massive, volontaire ou accidentelle, ou bien à la prise répétée de doses élevées chez des sujets à risque. La toxicité est hépatique.

Dans les pays anglo-saxons ces intoxications sont assez fréquentes. Les conditionnements de 50 ou 100 unités et la vente libre en grande surface et dans des distributeurs automatiques sont les principaux responsables.

En France, la fréquence, mais aussi la gravité des intoxications par le paracétamol demeurent moindres, car les conditionnements mis sur le marché sont limités à 8 g de paracétamol par boîte.

L'utilisation de formes effervescentes constitue un facteur de sécurité supplémentaire car elle nécessite l'ingestion associée, d'un important volume d'eau limitant ainsi un surdosage, même volontaire.

De plus aujourd'hui, l'utilisation précoce et systématique de N-acétylcystéine comme antidote permet un traitement très efficace.

#### **IV-2-2- Signes cliniques**

L'évolution clinique se divise en 4 étapes qui se succèdent chronologiquement (tableau n° 3):

##### - étape 1 (< 24 heures)

Les 24 premières heures se caractérisent par une absence de signes cliniques précoces et spécifiques, rendant le diagnostic clinique difficile.

Toute suspicion d'intoxication nécessite donc des explorations biologiques et des dosages sanguins systématiques.

On observe des troubles digestifs mineurs, nausées, vomissements, anorexie; cependant ces signes peuvent être absents.

##### - étape 2 (24 à 48 heures)

Il y a apparition de douleurs abdominales, d'une hépatomégalie sensible au toucher, de vomissements importants et d'une anorexie persistante.

Ces signes sont liés au début des troubles hépatiques.

Le bilan biologique de la fonction hépatique est perturbé, mais les troubles les plus graves ne surviendront pas avant le 3<sup>ème</sup> jour.

- étape 3 (2-4 jours)

Au 2 ou 3<sup>e</sup> jour on observe le développement d'un ictère modéré à bilirubine libre. Les transaminases sont fortement augmentées, et atteignent leur taux maximal entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour.

Ces phénomènes sont la conséquence d'une nécrose hépatocytaire centrolobulaire. Les intoxications sévères mettant en jeu jaunisse et coma, sont de mauvais pronostic.

L'insuffisance hépatocellulaire est à l'origine de la perturbation des facteurs de la coagulation d'origine hépatique, et le taux de prothrombine peut être augmenté.

Dans les cas graves (1 à 3% des intoxiqués), une insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë, avec protéinurie, hématurie et baisse de la clairance de la créatinine, est diagnostiquée. Toutefois, cette atteinte a généralement un bon pronostic.

- étape 4 (>4 jours)

Au-delà de 4 à 15 jours après l'intoxication, dans la plus grande majorité des cas, il y a amélioration sans séquelles de l'état du patient et normalisation des paramètres biochimiques.

<i>Étapes</i>	<i>Temps suivant l'ingestion</i>	<i>Caractéristiques</i>
1	< 24 heures	Clinique pauvre : nausées, vomissements, malaises, pâleur, sudations.
2	24 à 48 heures	Douleurs abdominales, hépatomégalie, anorexie, vomissements. Augmentation de la bilirubine et des enzymes hépatiques, oligurie.
3	2 à jours	Ictère modéré, les anomalies hépatiques sont à leur apogée. Baisse des facteurs de la coagulation.
4	> 4 jours	Normalisation sans séquelles des paramètres biologiques et des fonctions hépatiques.

Tableau n° 3 : Différentes étapes cliniques de l'intoxication aiguë par le paracétamol (37)

### **IV-2-3- Signes biologiques**

L'évolution des tests fonctionnels hépatiques constituent l'élément de diagnostic et de pronostic; ils permettent d'évaluer la gravité de la nécrose hépatique.

#### IV-2-3-a- cytolysse hépatique

Les transaminases sériques (ASAT et ALAT) sont considérablement augmentées, les taux pouvant atteindre 10 000 UI/l.

#### IV-2-3-b- rétention biliaire

Il y a augmentation de la bilirubine non conjuguée.

#### IV-2-3-c- insuffisance hépatocellulaire

Le taux de prothrombine est presque toujours diminué, même dans les formes peu caractéristiques.

### **IV-2-4- Mécanisme de l'intoxication**

Lors de l'ingestion massive de paracétamol, il y a déviation du métabolisme normal.

Les possibilités de détoxication de l'organisme sont dépassées, les réserves de glutathion permettant normalement la neutralisation (par conjugaison), d'un métabolite intermédiaire toxique, sont insuffisantes.

Ce métabolite électrophile se lie par covalence aux sites nucléophiles cellulaires, provoquant une nécrose.

Le foie et les reins constituent les organes cibles privilégiés.

#### **IV-2-5- Pronostic**

Les cytolyses hépatiques graves surviennent pour des doses minimales de 10 à 15 g de paracétamol ingérées en une prise.

Deux méthodes permettent de déterminer un pronostic précis :

- par évaluation de la paracétamolémie,
- ou par détermination de la demi-vie par plusieurs dosages.

On considère le risque de nécrose comme élevé si :

-- la concentration plasmatique en paracétamol libre dépasse 300 mg/l à la 4<sup>ème</sup> heure, ou 50 mg/l à la 12<sup>ème</sup> heure,

-- ou bien si la demi-vie est supérieure à 4 heures (2 h normalement).

#### **IV-2-5- Traitement**

On procède à un traitement évacuateur par lavage gastrique lorsque la dose ingérée est supérieure à 100 mg/kg.

Il doit être réalisé au cours des six premières heures après l'intoxication.

Ensuite un traitement spécifique par un antidote, la N-acétylcystéine, est rapidement entrepris, sans attendre les résultats de la paracétamolémie.

La N-acétylcystéine n'est pleinement efficace que si son administration est réalisée dans les dix heures suivant l'ingestion du paracétamol.

Le protocole consiste à administrer une dose de charge à raison de 140 mg/kg, puis des prises de 70 mg/kg toutes les 4 heures.

On peut pour cela utiliser la spécialité MUCOMYST<sup>R</sup> soluté pour aérosol ou instillations locales en ampoules de 5 ml.

L'épuration par diurèse forcée ou dialyse est inutile, le reste du traitement sera donc uniquement symptomatique.

#### **IV-2-- Conduite à tenir face à une intoxication aiguë par le paracétamol**

Si la dose ingérée estimée dépasse 175 mg/kg, l'hospitalisation est nécessaire.

Dans ce cas la personne est évacuée après lui avoir administré du MUCOMYST<sup>R</sup> pour aérosol par voie orale dans un jus de fruit, à raison de 140 mg/kg.

## V- CONCLUSION

Cette deuxième partie, dans laquelle nous avons confronté la tolérance et la toxicité d'ensemble de ces deux principes actifs, se montre nettement en faveur du paracétamol.

Lorsque l'on se pose la question du choix entre l'aspirine et le paracétamol, c'est-à-dire sur le terrain commun de leurs propriétés antalgique et antipyrétique, en raison de leur efficacité comparable, la préférence est accordée au produit présentant le moins d'effets secondaires.

Le paracétamol possède une excellente tolérance à doses usuelles, mais présente un risque d'hépatotoxicité dans les rares cas de surdosage.

L'administration de N-acétylcystéine constitue cependant un traitement performant de ces intoxications.

L'aspirine présente fréquemment de nombreux effets indésirables.

Malgré une tolérance globale correcte, elle ne peut pas être délivrée "sans arrière pensée".

Aujourd'hui, son intérêt repose pour beaucoup sur ses propriétés antiagrégante plaquettaire, récemment découvertes.

TROISIEME PARTIE

**REALITE ECONOMIQUE**

Au cours de cette troisième partie, nous allons procéder à l'étude du marché de ces deux molécules.

L'objectif de notre analyse est en fait de vérifier s'il y a corrélation entre la répartition réelle de leurs ventes et la distribution théorique à laquelle on pourrait s'attendre suite à nos conclusions thérapeutiques.

En fait, nous allons tenter de déterminer si les différents volumes consommés sont conditionnés par les arguments médicaux, ou si des facteurs extérieurs de déséquilibre interviennent.

## **I- ECONOMIE GLOBALE DE L'ASPIRINE ET DU PARACETAMOL**

### **I-1- Economie mondiale**

L'aspirine est aujourd'hui le médicament le plus vendu dans le monde.

Selon l'International Marketing Service, la consommation mondiale a été estimée, en 1994, à 11.600 tonnes sous forme de plus de 36,2 milliards de comprimés, sachets, gélules, ou suppositoires.

Bien que l'utilisation du paracétamol demeure légèrement en retrait, les ventes respectives des deux antalgiques tendent à s'égaliser.

### **I-2- Cas de l'Europe**

Il convient de remarquer que les pays anglo-saxons préfèrent le paracétamol, tandis qu'en Allemagne et dans les pays latins l'aspirine conserve jusqu'à présent la faveur (tableau n° 4).

C.A. Part de marché %	ASPIRINE	PARACETAMOL
<b>ROYAUME UNIS</b>	8,6%	<b>66,6%</b>
<b>ALLEMAGNE</b>	<b>40,2%</b>	25,2%
<b>ITALIE</b>	<b>32,9%</b>	28,0%
<b>USA</b>	19,6%	<b>37,7%</b>

Tableau n° 4 : Parts de marché des chiffres d'affaire en 1997.

Comme nous pouvons le constater (tableau n° 5 ), l'évolution du marché global, semble relativement stable.

En ce qui concerne les nombres de boîtes consommées, mentionnés dans le tableau n° 5 , il convient d'être prudent car il s'agit d'une comparaison entre la quantité de spécialités contenant uniquement de l'aspirine, et le volume de vente du paracétamol qui comprend aussi les formes associées à d'autres principes actifs.

Correction faite, la comparaison équitable reste à l'avantage de l'aspirine.

	1995 (Millions de boites)	EVOLUTION
<b>PARACETAMOL (simplex et associé)</b>	<b>345</b>	<b>- 0,1 %</b>
<b>ASPIRINE</b>	<b>281</b>	<b>+ 1,0 %</b>

Tableau n° 5 : marché européen (hors France)

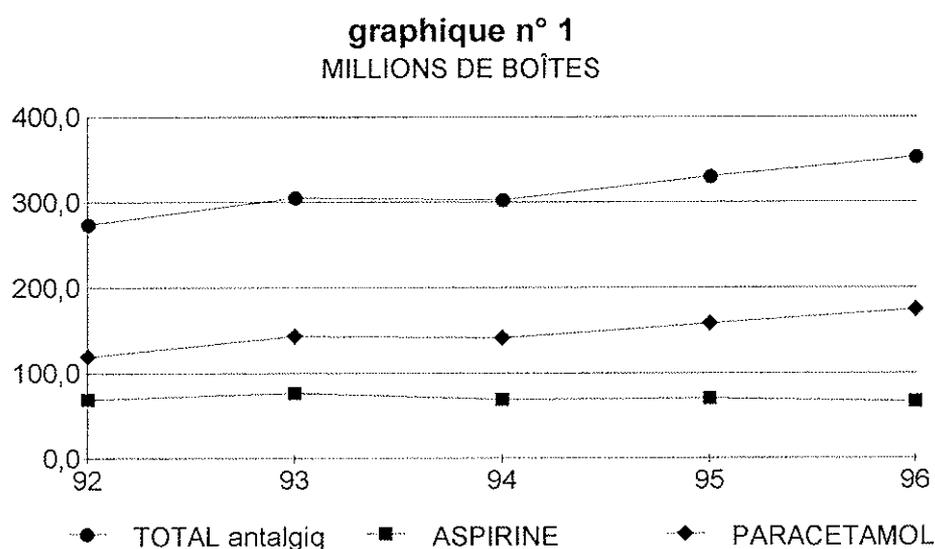
### I-3- Marché français de l'aspirine et du paracétamol

#### I-3-1- Nombre de boîtes consommées

Toutes les statistiques concordent pour mettre en évidence un accroissement général depuis 1978, de la consommation de paracétamol et une stagnation de celle de l'aspirine (P22-graph-tab) :

Remarque : dans les documents suivants, le total correspond à l'ensemble des analgésiques antipyrétiques non narcotiques.

-- Volumes des ventes par unités (boîtes) :



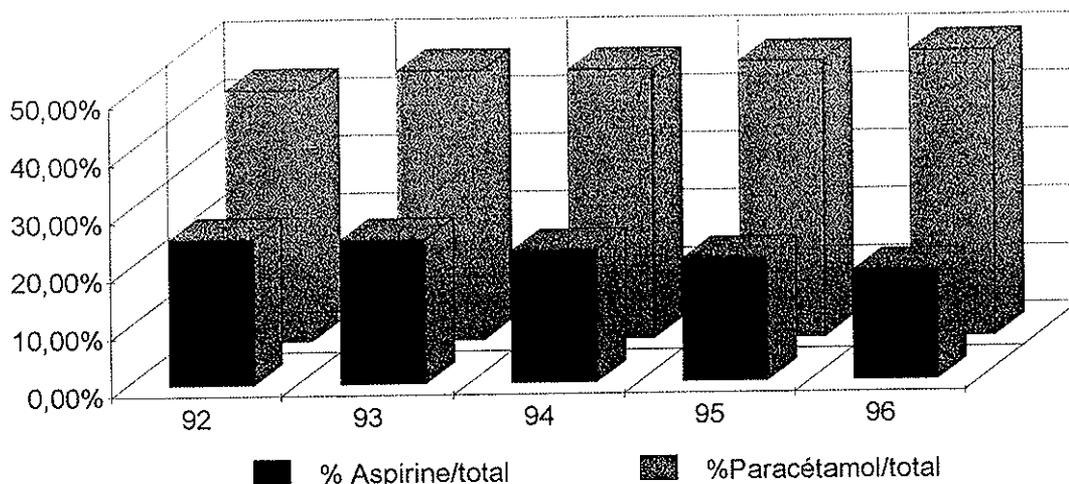
-- Evolution :

Millions de boites	1978	1985	1992	1996	EVO 92/96
ANALGESIQUES ANTIPYRETIQUES	-	-	274	352.9	28.7%
ASPIRINE	237	678	69.3	66.9	-3.6%
PARACETAMOL	82	79	119.4	174.6	46.3%

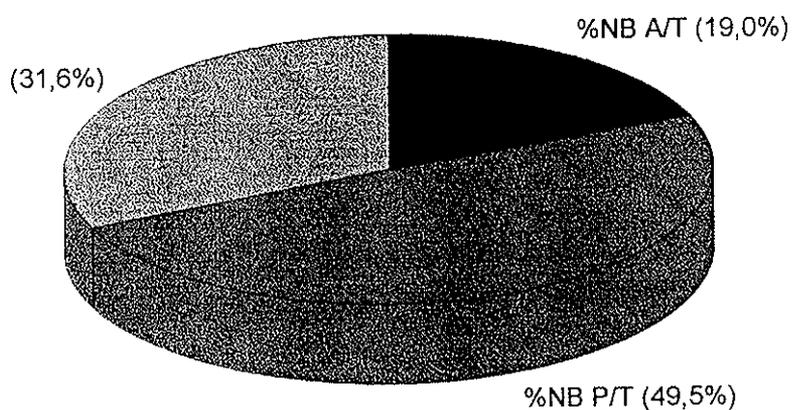
Tableau n° 6

-- Répartition en 1996 :

graphique n° 2



graphique n° 3  
Répartition en 1996



NB A/T : Nombre de boîte d'aspirine par rapport au total des analgésiques antipyrétiques non narcotiques

NB P/T : Nombre de boîte de paracétamol par rapport au total des analgésiques antipyrétiques non narcotiques

L'utilisation de paracétamol, qui représentait en 1978 environ 35% de la consommation, est plus que doublée de nos jours.

Dans le même temps les achats d'aspirine ont été divisés par 3,5.

La relative stagnation de 1992 à 1996 (- 3,6%), doit être rapportée à une croissance moyenne de près de 30%.

Le paracétamol accuse une augmentation depuis 1992 de plus de 45%, il représente actuellement une boîte vendue sur deux, contre une sur cinq pour l'AAS.

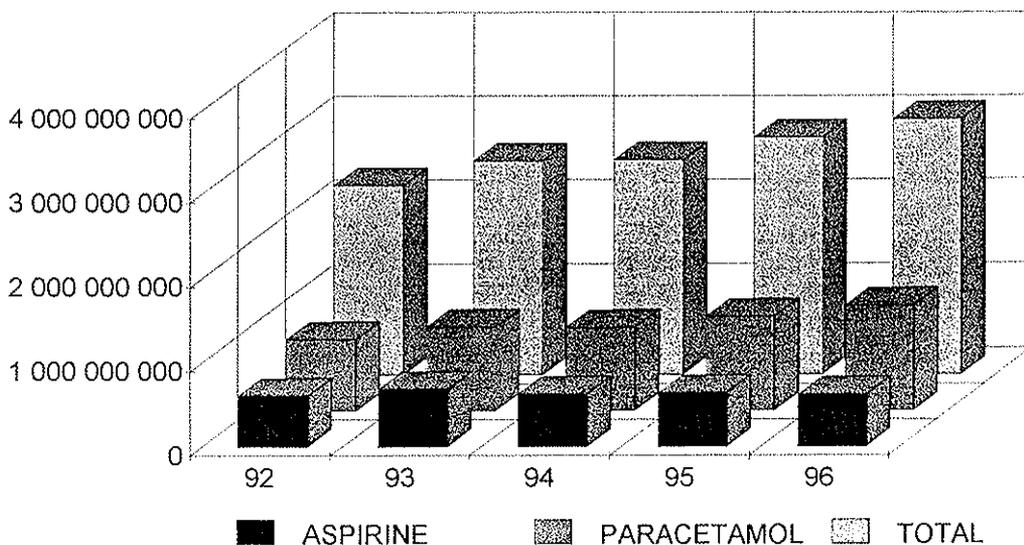
Les préférences françaises semblent acquises, tout comme en Grande Bretagne ou aux Etats-Unis, à la cause du paracétamol.

### I-3-2- Chiffre d'affaires

L'évolution des chiffres d'affaires de ces deux principes actifs s'effectue sensiblement comme les volumes en unité de boîte (graphiques n° 4 et 5).

Les variations restent cependant moins marquées, du fait de la répartition de leurs prix moyens respectifs (tableau n° 7) :

**graphique n°4**  
Evolution du chiffre d'affaire



**graphique n° 4**  
Répartition des C.A. en 96

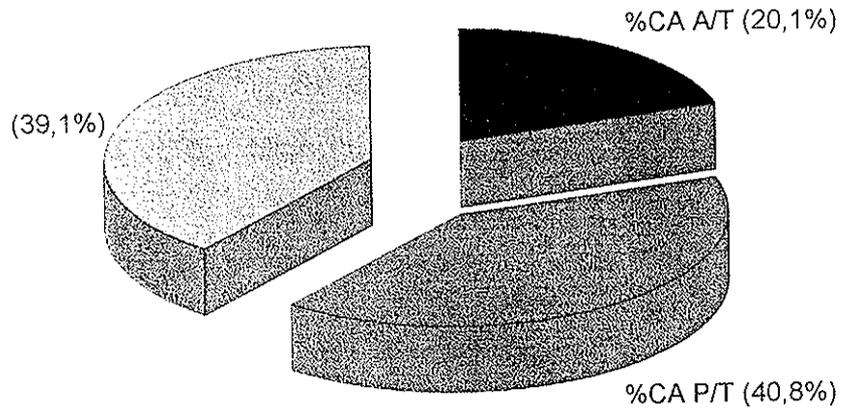


Tableau n° 7

Prix moyen	92	93	94	95	96	EVO 92/96
TOTAL	8,21	8,32	8,43	8,54	8,61	4,9%
ASPIRINE	8,66	8,85	8,91	8,99	9,14	5,5%
PARACETAMOL	7,06	6,93	6,96	7,03	7,09	0,5%

## II- REPARTITION DES VENTES

### II-1- Le circuit du médicament

De façon tout à fait prévisible, la délivrance de ces produits reste à 95% officinale, l'hôpital ne consommant que 5% de l'aspirine et du paracétamol total.

Cette répartition semble assez comparable pour les deux antalgiques.

En ce qui concerne le circuit d'approvisionnement, le pourcentage d'achat en direct aux laboratoires, c'est-à-dire sans passer par le répartiteur pharmaceutique, est élevé. En moyenne, ces commandes directes représentent environ 12% des achats d'une officine. Ce mode de fonctionnement, autorisant des remises supérieures et jusqu'à présent, non plafonnées (ce qui vient de changer récemment), nécessite l'achat en grandes quantités, et concerne donc les produits à forte rotation.

De façon prévisible, les principales spécialités de l'aspirine et du paracétamol sont fortement négociées en direct (tableau n°).

	C.A. % DIRECT 9/96-9/97
DOLIPRANE	74,80%
EFFERALGAN	82,90%
EFFERALGAN vit C	90,00%
DAFALGAN	81,80%
ASPEGIC	39,30%
ASPRO	57,40%
UPSA	57,20%
UPSA EFF	90,50%
CATALGINE	4,10%

Tableau n° 8 : Chiffre d'affaire réalisé en direct de quelques spécialités

L'une des indications intéressantes, demeure la proportion de substance utilisée en automédication. Toutefois, il n'est pas possible d'obtenir, dans ce domaine, de réponse plus précise que "40 à 80% selon les marques".

## II-2- Décomposition par indication

Tableau n° 9 : Ventilation par propriété pharmacologique

	ANTALGIQUE	ANTIPYRETIQUE	DIVERS
PARACÉTAMOL	80%	18%	2%
ASPIRINE	15%	27%	58 % (anticoagulant)

La supériorité thérapeutique du paracétamol en ce qui concerne l'effet analgésique-antipyrétique, se révèle respectée au niveau des volumes consommés pour chaque propriété.

L'aspirine est utilisée presque à 60 % pour ses indications complémentaires, surtout en cardiologie comme antiagrégant plaquettaire.

Les volumes de ventes en 1996, consommés comme antalgique-antipyrétique, sont les suivants :

aspirine : **28.1** millions de boites  
paracétamol : **171,1** millions de boites

Il se délivre donc, dans ces deux indications, six fois plus de paracétamol que d'aspirine.

### II-3- Distribution selon les spécialités

#### - Aspirine :

	92	96	EVO 92/96	% / P. TOTAL
aspirine total	69 353 997	66 873 174	-3,6%	100,00%
NB ASPEGIC	30205820	33411122	10,6%	49,96%
NB UPSA VIT C	14847867	13832904	-6,8%	20,69%
NB UPSA	-	1872362	-	2,80%
NB UPSA TOTAL	14847867	15705266	5,8%	23,49%
NB CATALGINE	5737718	4086606	-28,8%	6,11%
NB CATALGINE C	75858	11	-100,0%	0,00%
NB CATALGINE TOTAL	5813576	4086617	-29,7%	6,11%
NB ASPRO	3131956	2792985	-10,8%	4,18%
NB ASPRO VIT C	128573	122595	-4,6%	0,18%
NB ASPRO TOTAL	3260529	2915580	-10,6%	4,36%
NB SOLUPSAN	4622754	2272937	-50,8%	3,40%
NB ASPI DU RHONE	2000866	1738101	-13,1%	2,60%
NB OBERLIN VIT C	1992397	1606788	-19,4%	2,40%
NB ASPI PH8	1502262	1269956	-15,5%	1,90%

Tableau n° 10 : Ventilation des ventes des principales spécialités contenant de l'aspirine.

#### - Paracétamol :

	92	96	EVO 92/96	% / P. TOTAL
paracétamol total	119 398 457	174 641 654	46,3%	100,00%
DOLIPRANE	57 083 441	79 119 043	38,6%	45,30%
EFFERALGAN	17 082 098	34 749 644	103,4%	19,90%
DAFALGAN	13 986 289	28 622 687	104,6%	16,39%
EFFERALGAN VIT C	26 987 383	24 419 925	-9,5%	13,98%
GELUPRANE	-	3 762 066	-	2,15%
CLARADOL	1 282 939	1 269 429	-1,1%	0,73%
PARALYOC	1 350 903	1 158 179	-14,3%	0,66%
PRO-DAFALGAN	131 928	116 721	-11,5%	0,07%
DOLKO	142 025	747 893	426,6%	0,43%
REMBOURSE	119181975	174520093	46,4%	99,93%
NON REMBOURSE	216482	121561	-43,8%	0,07%

Tableau n° 11 : Ventilation des ventes des principales spécialités contenant du paracétamol.

L'analyse des répartitions par spécialité montre que dans les deux cas, un faible nombre de marques "phares" se partagent l'essentiel du marché.

Ces produits, l'ASPEGIC<sup>R</sup>, l'ASPIRINE UPSA<sup>R</sup>, le DOLIPRANE<sup>R</sup>, l'EFFERALGAN<sup>R</sup>, et le DAFALGAN<sup>R</sup>, sont les seuls en progression depuis 1992.

Il convient aussi de remarquer l'échec des spécialités non vignettées du paracétamol.

La multiplication des produits ne semble pas être un facteur de développement des ventes.

## **CONCLUSION GENERALE**

En France, les statistiques concernant les volumes de vente ainsi que l'évolution du marché, montrent un accroissement général de la consommation de paracétamol et une stagnation de celle de l'aspirine.

L'utilisation de paracétamol est désormais très supérieure à celle des salicylés, et ce déséquilibre est plus net en ce qui concerne leur utilisation commune comme analgésique-antipyrétique.

Le paracétamol présente des qualités thérapeutiques indéniables, qui justifient à elles seules ce succès.

Il démontre une bonne efficacité analgésique-antipyrétique et une innocuité presque totale dans des conditions correctes d'emploi.

Comparativement à l'aspirine, les arguments en sa faveur sont les suivants :

- il n'est pas irritant pour la muqueuse gastrique,
- ne modifie pas la crase sanguine,
- peu allergisant, il peut être délivré aux sujets intolérants à l'aspirine, et aux asthmatiques,
- et on peut l'administrer sans danger aux femmes enceintes ou allaitantes ainsi qu'aux nourrissons fébriles porteurs d'infection virale.

A doses thérapeutiques les manifestations hépatotoxiques iatrogènes demeurent exceptionnelles. Le seul risque majeur reste en fait, le surdosage massif, volontaire ou accidentel, et l'on dispose dans ce cas d'un traitement antidotique efficace.

De son côté, l'aspirine possède davantage d'effets indésirables ainsi certains pharmacologues pensent qu'elle ne franchirait pas, aujourd'hui, la barrière des tests d'autorisation de mise sur le marché !

Il convient néanmoins de relativiser; sa tolérance d'ensemble reste tout à fait acceptable.

Son utilisation, pour ses propriétés anti-inflammatoire et surtout antiagrégante plaquettaire, devient prépondérante, et lui permet de se maintenir d'un point de vue économique.

L'avenir repose peut être, sur le développement prometteur de composés inhibiteurs sélectifs de l'isoforme inductive COX2 présentant l'efficacité indéniable de l'aspirine sans les effets secondaires indésirables.

Bien que l'aspirine et le paracétamol présentent des points communs, il convient donc de ne pas les confondre.

Face à la confusion fréquente du grand public, et au regard des volumes consommés en automédication, le conseil à l'officine apparaît comme une garantie nécessaire.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- ADAMS S.S.  
La découverte des analgésiques périphériques  
La lettre du pharmacologue, juin 1990, 4 (6 supplément 1), 4-6.
- 2- AUFFRET VAN DER KEMP T.  
L'aspirine de la tête aux pieds  
Revue du palais de la découverte, mai 1996, 238, 39-47.
- 3- AUGER P., GRMEK M.D.  
Encyclopédie internationale des sciences et des techniques.; Paris: Groupe des presses de la cité, 1969.
- 4- BELHADJ M.  
Le paracétamol : un antalgique de grande diffusion.  
Thèse Pharma., Bordeaux II, 1994, 39.
- 5- BELLEC F.  
Aspirine, cette sacrée coquette.  
Revue du palais de la découverte, 243, décembre 1996, 33-49.
- 6- BOGOUSSLAVSKY J.  
Antiagrégants dans le traitement préventif des accidents cérébrovasculaires.  
Méd. et Hyg. , 1994, 52, 1157-1160.
- 7- DE BONNEVAL S.  
L'aspirine: médicament d'autrefois ou molécule d'avenir ?  
Gaz. Méd., 1990, 97(1), 13-19.
- 8- BOUSQUET E., TIRENDI S., BONINA F.P., MONTENEGRO L., BIANCHI A., CIAMPINI N.  
Bioavailability of two formulation of acetylsalicylic acid gums.  
Pharmazie, 1992, 47, 8, 607-609.
- 9- BOURRILLON A.  
Le maniement de l'aspirine et du paracétamol chez l'enfant.  
Le concourt médical, 25 septembre 1993, 115, 30, 2549-2554.

10-BRUXELLE J.

Effets indésirables et contre-indications des antalgiques antipyrétiques :  
aspirine, paracétamol, ibuprofène.  
La lettre du pharmacologue, juin 1990, 4 (6 supplément 1), 19-23.

11-BUSSE W.-D.

"History and philosophy of Bayer pharmaceutical research"  
Drug research and drug development in the 21<sup>st</sup> century,  
5-8 octobre 1988, 1-8.

12-CABANE J., FESTINO C., LABLACHE COMBIER B. .

Essai comparatif de l'acétylsalicylate de lysine et du paracétamol sur des  
douleurs de pratique médicale courante.  
La Presse Médicale, 12 octobre 1996, 25, 30, 1367-1371.

13-CAPET M.

L'aspirine.  
Thèse : Pharma., Bordeaux II, 1995, 87.

14-CHALEON J.

Pharmacie - Médicaments de la douleur. - Paris : 6ème ed. Maloine, 1992.

15-CHICHMANIAN (R.M.), TAILLAN (B.), FUBIZET (J.G.), VINTI  
(H.),DUJARDIN (P.).

Agranulocytose due au paracétamol: un cas avec réadministration positive.  
Ann. Med. Interne; Paris, 1989, 140, 4, 332-333.

16-DASSAUD A.G. - Le médical d'aujourd'hui vol. 1. - L'histoire de la médecine  
et de la chirurgie. - Le grand médical  
Edito-service SA, Genève, 252-255, (S.D.).

17-DECHAVANNE M., WAUTIER J.L., GOUEMAND J.G., LECOMPTE T.,  
MOERLOOSE P. .

Utilisation des médicaments antalgiques en pratique médicale courante.  
STV., n° spécial, mai 1991, 16-22.

18-DILLEMANN G.

"Acide acétylsalicylique et aspirine"

Revue d'histoire de la pharmacie, juin 1977, 24 (233), 99-105.

19-DREISER R.L.

Efficacité des antalgiques antipyrétiques, indications thérapeutiques

La lettre du pharmacologue, juin 1990, 4 (6 supplément 1), 15-18.

20-DROUET L.

Plaquettes, hémostase, thrombose : place de l'aspirine.

Coeur et Santé, Hors-série, octobre 1996, 25-37.

21-ESCHALIER A., FIALIP J., COURTEIX C.

Pharmacologie des antalgiques antipyrétiques aspirine, paracétamol, ibuprofène : comparaison dynamique et cinétique.

La lettre du pharmacologue, juin 1990, 4 (6 supplément 1), 11-14.

22-FOURCADE M.

Acétylsalicylate de lysine ou paracétamol ?

Le généraliste, vendredi 13 octobre 1995, 1636, 40.

23-GALLIOT M.

Données pharmacologiques pour une prescription rationnelle de l'aspirine.

Revue de pharmacologie clinique et thérapeutique, avril 1982, 15, 11-18.

24-GRAND A.

Grossesse et médicaments cardiologiques.

Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1993, 88, 5, 297-312.

25-HEIZ F.

AINS, Aspirine et fonction cardiovasculaire foetale.

Rev. Gyn., 1993, 1, 149-156.

26-JACQUES J.

L'Aspirine : un comprimé d'histoire et de chimie.

Coeur et Santé, octobre 1996, n °hors série, 8-12.

27-JAUSSAUD P.

Histoire des salicylés (1<sup>re</sup> partie)

Actualités Pharmaceutiques, janvier 1993, 305, 63-67.

28-JAUSSAUD P.

Histoire des salicylés (2<sup>e</sup> partie).

Actualités Pharmaceutiques, février 1993, 306, 57-61.

29-JIBE V.

Aspirine à manier avec précaution !

Que choisir santé, mars 1993, 28, 31-36.

30-KURZ C.

Cardiovasculaire : aspirine et thrombose ; Action antiagrégante : quelle posologie utiliser ?

Impact Médecin, 28 octobre 1989, numéro spécial, 14-17.

31-LAURENT P. E., PERRIN L.F.

Historique et pharmacologie.

L'aspirine, 1990, ed marketing (Paris), 1.

32-LAURENT P. E., PERRIN L.F.

Indications thérapeutiques.

L'aspirine, 1990, ed marketing (Paris), 2.

33-LAURENT P. E., PERRIN L.F.

Effets indésirables et interactions médicamenteuses.

L'aspirine, 1990, ed marketing (Paris), 3.

34-LAVARENNE J.

Paracétamol et phénacétine pharmacologie clinique

Théorie et pratique thérapeutique, 1981, 6, 63-71.

35-LECHAT P., LAGLIER G., BOITEAU J.

Le paracétamol, revue générale

Extrait de thérapie, 1978, ed Doin, 33 (5), 551-585.

36-LECHAT P., KISCH R.

Le paracétamol, actualisation des connaissances en 1989.  
Thérapie 1989, 44, 337-349.

37-LE GARREC S., BURNAT P., GENTES P.

Le paracétamol  
Lyon pharmaceutique, 1994, 45, 4, 227-242.

38 LEONARD J.R.

The influence of solubility on the rate of gastro-intestina absorption of aspirin.  
Clin. Pharmacol. Ther., 1963, 4, 476-479.

39-LESPAGNOL A.

Chimie des médicaments, Tome 1 - Paris : Entreprise moderne d'édition, 1974.

40-LEVY G.

Comparative pharmacokinetics of aspirin and acetaminophen.  
Arch. Int. Med. 1981, 141, 279-280.

41-MANIGAND G.

Accidents de l'acide acétylsalicylique.  
AUZEPY Ph. MANIGAND G. -Accidents des médicaments.  
Paris : Marketing, 1990, Chap. 31, 310-316.

42-MARTIN B.

Mode d'action : l'inhibition des prostaglandines.  
Impact Médecin, 28 octobre 1989, numéro spécial, 12-13.

43-MICHEL P.L.

Pathologie coronaire : Les bénéfices de l'aspirine. Quelles doses pour quelles pathologies ?  
Ann. Card. Angéiol., 1994, 43 (4), 204-210.

44-PERRET G.

Analgésiques non morphiniques.  
La revue du praticien, 21 octobre 1990, 24, 2276-2282.

- 45-PIERI F., KIRKIACHARIAN S.  
Pharmacologie et thérapeutique.  
Paris : Marketing, 1988.
- 46-RODDE D.  
Les 100 ans du paracétamol, tout l'avenir devant lui...  
Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 26 juin 1993, 2035,  
24-25.
- 47-ROBERT O. et VARGAFTIG B.B.  
L'aspirine  
La Recherche, novembre 1986, 182 (17), 1322-1331.
- 48-SCHNEIDER F., HASSELMANN M., KUMMERLEN C.  
Le paracétamol : produit antipyrétique sans action anti-inflammatoire.  
Rev. Pratitien, 1989, 54.
- 49-SEGASOTHY M., SULEIMAN A.B., PUVANEWARY M., ROHANA A.  
Paracétamol; a cause for analgesic nephropathy and end stage renal disease.  
Nephron, 1988, 50, 1, 50-54
- 50-SMITH W.L., LECONTE M., LANEUVILLE O., BREUER D.K., De WITT  
D.L.  
Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxyde H synthases-1  
and -2 by aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs.  
Eur. J. Med. Chem., suppl. 1995, 30, S417-S427.
- 51-SOLIGNAC P.  
Merveilleuse Aspirine.-  
Paris : M.A Editions, 1990.
- 52-TRAN THI NGOC M.A.  
A la découverte de la biologie médicale de l'aspirine et de ses premières  
applications médicales non cardio-vasculaires.  
Coeur et Santé, Hors -série, octobre 1996, 15-22.

53-VAN CAUWENBERGE H.

L'aspirine, un médicament toujours d'actualité.

Rev Med Liege, 1996; 51, 1, 7-18.

54-VINCENT J.

Effets secondaires : Aspirine : attention, complications digestives.

Impact Médecin, 28 octobre 1989, numéro spécial, 21.

55-WEISSMANN G.

L'aspirine

Pour la science, mars 1991, 161, 34-40.

56-Pharmacopée française, Xè édition, avril 1988.

57 VIDAL 97

73ème édition, éditions du Vidal.

58-Compensium Suisse des Médicaments.

Monographie des spécialités pharmaceutiques, 1987, 1, Documed SA Bâle.

59-Le médicament : un comprimé de chimie ?

Revue du Palais de la découverte, numéro spécial 46, décembre 1995, 14 articles.

## TABLE DES MATIERES

PLAN.....	6
<u>INTRODUCTION</u> .....	13
<u>1ère PARTIE : PHARMACOLOGIE DE L'ASPIRINE ET DU PARACETAMOL</u> .....	15
<u>I- HISTORIQUE</u> .....	16
<u>II- PRESENTATION CHIMIQUE</u> .....	20
II-1- Structure et dénomination.....	20
II-2- Synthèse.....	22
<u>III- PHARMACOCINETIQUE</u> .....	24
III-1- L'absorption.....	24
III-1-a- Aspirine.....	24
- pH du milieu.....	24
- temps de vidange gastrique.....	25
- formes galéniques.....	25
III-1-b- Paracétamol.....	26
III-2- La distribution.....	27
III-2-a- Aspirine.....	27
III-2-b- Paracétamol.....	27
III-3- Le métabolisme.....	28
III-3-a- A.A.S.....	28
III-3-b- Paracétamol.....	28

III-4- L'élimination.....	31
III-4-a- Aspirine.....	31
III-4-b- Paracétamol.....	31
<u>IV- PHARMACOLOGIE.....</u>	<u>33</u>
IV-1- Aspirine.....	33
IV-1-1- Mécanisme d'action : la théorie des prostaglandines.....	33
IV-1-2- Propriété antalgique.....	36
IV-1-3- Propriété antipyrétique.....	37
IV-1-4- Propriété anti-inflammatoire.....	39
IV-1-5- Propriété antiagrégante plaquettaire.....	41
IV-2- Paracétamol.....	41
IV-2-1- Mode d'action.....	41
IV-2-2- Action antalgique.....	42
IV-2-3- Action antipyrétique.....	42
IV-3- Efficacités comparées.....	42
<u>V- INDICATION ET POSOLOGIE.....</u>	<u>43</u>
V-1- L'aspirine.....	43
V-2- Paracétamol.....	45
<u>VI- CONCLUSION.....</u>	<u>46</u>

**2ème PARTIE : COMPARAISON DES EFFETS INDESIRABLES ET  
DES DONNEES TOXICOLOGIQUES DE L'ASPIRINE ET DU  
PARACETAMOL**.....47

**I- EFFETS INDESIRABLES**.....48

I-1- Accidents digestifs.....48

I-1-1- Aspirine.....48

I-1-1-a- Nature des troubles digestifs.....48

I-1-1-b- Physiopathologie.....48

I-1-1-c- Incidence pratique.....49

I-1-2- Paracétamol.....49

I-2- Atteintes rénales.....50

I-3- Troubles hépatiques.....52

I-4- Complications hématologiques.....54

I-4-1- Aspirine.....54

I-4-1-a- La coagulation.....54

- Troubles de l'hémostase.....54

. Diminution de l'agrégation plaquettaire.....54

. Hypoprothrombinémie.....54

- Thrombopénie.....55

I-4-1-b- Anémies.....55

- Anémie ferriprive.....55

- Autres.....55

I-4-2- Paracétamol.....55

I-5- Intolérance-allergie.....56

I-6- Effets secondaires au niveau du système nerveux.....	57
I-6-1- Aspirine.....	57
I-6-1-a- Ototoxicité de l'aspirine.....	57
I-6-1-b- Remarque.....	57
I-6-2- Paracétamol.....	57
I-7- Tératogénèse-grossesse.....	58
I-7-1- Aspirine.....	58
I-7-2- Paracétamol.....	58
<u>II- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</u>	<u>59</u>
II-1- Aspirine.....	59
II-2- Paracétamol.....	60
<u>III-CONTRE-INDICATIONS.....</u>	<u>62</u>
III-1- Aspirine.....	62
III-1-1- Absolues.....	62
III-1-2- Relatives.....	62
III-2- Paracétamol.....	62
<u>IV- INTOXICATION-SURDOSAGE.....</u>	<u>63</u>
IV-1- Aspirine.....	63
IV-1-1- Généralités.....	63

IV-1-2- Signes cliniques.....	63
IV-1-2-a- troubles neurologiques.....	63
IV-1-2-b- troubles respiratoires.....	64
IV-1-2-c- troubles digestifs.....	64
IV-1-2-d- hyperthermie.....	64
IV-1-3- Signes biologiques.....	64
IV-1-3-a- déséquilibre acido-basique.....	64
IV-1-3-b- perturbation du métabolisme glucidique.....	65
IV-1-3-c- troubles hydroélectrolytiques.....	65
IV-1-3-d- autres.....	65
IV-1-4- Mécanisme de l'intoxication aiguë.....	65
IV-1-5- Pronostic.....	66
IV-1-6- Traitement.....	66
IV-1-7- Conduite à tenir face à un surdosage aigu.....	67
IV-2- Paracétamol.....	67
IV-2-1- Généralités.....	67
IV-2-2- Signes cliniques.....	68
- étape 1.....	68
- étape 2.....	68
- étape 3.....	69
- étape 4.....	69

IV-2-3- Signes biologiques.....	70
IV-2-3-a- cytolysse hépatique.....	70
IV-2-3-b- rétention biliaire.....	70
IV-2-3-c- insuffisance hépato-cellulaire.....	70
IV-2-4- Mécanisme de l'intoxication.....	70
IV-2-5- Pronostic.....	71
IV-2-6- Traitement.....	71
IV-2-7- Conduite à tenir face à une intoxication aiguë par le paracétamol.....	72
<u>V- CONCLUSION</u> .....	73
<b><u>3ème PARTIE : REALITE ECONOMIQUE</u></b> .....	74
<u>I- ECONOMIE GLOBALE</u> .....	75
I-1- Economie mondiale.....	75
I-2- Cas de l'Europe.....	75
I-3- Marché français de l'aspirine et du paracétamol.....	77
<u>II- REPARTITION DES VENTES</u> .....	81
II- 1- Le circuit du médicament.....	81
II-2- Décomposition par indication.....	82
II-3- Distribution selon les spécialités.....	83
<b><u>CONCLUSION GENERALE</u></b> .....	85
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	88

BON A IMPRIMER N° 46

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**RESUME :**

Aujourd'hui, l'aspirine et le paracétamol sont encore fréquemment confondus du grand public.

Nous mettons en évidence que d'un point de vue thérapeutique, même si ces médicaments possèdent des points communs, ils présentent toutefois de nombreuses différences qu'il convient de bien connaître, de façon à utiliser celui qui se révèle le plus adapté, qui présente le moins d'inconvénients.

Puis nous vérifions par une analyse détaillée de leurs économies respectives, si en pratique leurs volumes de vente sont conditionnés par les arguments thérapeutiques.

L'utilisation de paracétamol est désormais très supérieure à celle des salicylés, et ce déséquilibre est plus net en ce qui concerne leur utilisation commune comme analgésique-antipyrétique.

Le paracétamol présente des qualités thérapeutiques indéniables, qui justifient à elles seules ce succès.

Il démontre une bonne efficacité analgésique-antipyrétique et une innocuité presque totale dans des conditions correctes d'emploi.

Le seul risque majeur reste en fait, le surdosage massif, volontaire ou accidentel, et l'on dispose dans ce cas d'un traitement antidotique efficace.

De son côté, l'aspirine possède davantage d'effets indésirables. Son utilisation, pour ses propriétés anti-inflammatoire et surtout antiagrégante plaquettaire, devient prépondérante, et lui permet de se maintenir d'un point de vue économique.

---

**MOTS-CLES :**

- Aspirine
  - Paracétamol
  - Analgésique
  - Antipyrétique
  - Anti-inflammatoire
  - Antiagrégant plaquettaire
  - Economie
- 

**JURY :**

Président :

Monsieur BUXERAUD J., Professeur

Juges :

Monsieur LAGORCE J.-F., Maître de conférences

Monsieur LUCARD A., Pharmacien