

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 22 septembre 2023

Par **Amélie TAGUET**

Née le 15 janvier 1999 à Limoges (87)

### **INTOXICATION PAR LE PARACÉTAMOL : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS SIGNALÉS AU CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE DE NOUVELLE- AQUITAINE, SUR LA PÉRIODE 2017-2021**

Thèse dirigée par Franck SAINT-MARCOUX et Camille PARADIS

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités

M. Camille PARADIS, Praticien Hospitalier Contractuel

Mme Catherine FAGNERE, Professeur des Universités

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités

M. Benjamin QUILLARD, Pharmacien titulaire

Directeur et Président

Co-directeur

Juge

Juge

Juge





**Faculté de Pharmacie**

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 22 septembre 2023

Par Amélie TAGUET

Née le 15 janvier 1999 à Limoges (87)

**INTOXICATION PAR LE PARACÉTAMOL :  
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS SIGNALÉS AU CENTRE  
ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE DE NOUVELLE-  
AQUITAINE, SUR LA PÉRIODE 2017-2021**

Thèse dirigée par Franck SAINT-MARCOUX et Camille PARADIS

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités

M. Camille PARADIS, Praticien Hospitalier Contractuel

Mme Catherine FAGNERE, Professeur des Universités

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités

M. Benjamin QUILLARD, Pharmacien titulaire

Directeur et Président

Co-directeur

Juge

Juge

Juge

# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2022

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSE pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

Amélie TAGUET | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2023

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l’Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

**Attaché Temporaire d’Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie
<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique

**Enseignants d’anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

À mon directeur de thèse, Monsieur Saint-Marcoux. Merci d'avoir accepté ce projet et de faire en sorte qu'il aboutisse. Merci pour votre investissement et votre accompagnement tout au long de ce travail. Je vous en suis très reconnaissante. Merci d'avoir consacré votre temps précieux pour mettre en place ce projet et me conseiller.

À mon co-directeur de thèse, Monsieur Paradis. Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Sans votre implication et votre bienveillance, ce projet ne serait pas celui qu'il est devenu aujourd'hui. Votre aide précieuse m'a été d'un grand soutien.

À Madame Labadie, merci d'avoir permis la mise en place de ce projet et d'être un des moteurs de sa réalisation.

À Madame Fagnère. Je vous remercie pour votre accompagnement depuis ma deuxième année et votre soutien lors du master de distribution pharmaceutique. Vous m'avez accompagnée au fil de cette sixième année et permise d'acquérir de plus amples compétences.

À Madame Pouget pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être membre de mon jury et de consacrer votre temps à ma thèse. Merci pour vos enseignements précieux à notre si beau métier.

À Monsieur Quillard, vous me soutenez depuis ma troisième année, vous m'avez fait confiance et transmis votre savoir. Cela m'a aidée à prendre confiance en moi et à contribuer à mon évolution professionnelle. Je suis reconnaissante de votre présence à ma soutenance, symbole de la fin de ces belles années d'apprentissages.

À mes parents qui m'ont toujours soutenue, m'ont permis de m'épanouir et qui ont toujours été à mes côtés. Merci d'être mes piliers.

À ma sœur, mon tout, mon essentiel. Nous serons toujours là l'une pour l'autre.

À mon amour, tu es mon soutien, mon confident, mon rayon de soleil.

À mes grands-parents, vous êtes des personnes très importantes à mes yeux. Ainsi qu'à mon parrain et à ma marraine.

À ma meilleure amie, Alice. Depuis nos 6 ans, on a partagé les étapes de la vie. Merci d'être là.

À mes amies de longue date, Chloé, Coline et Amandine pour ces belles années de lycée. Merci d'être restées des amies incroyables.

À Pauline et Nicolas pour votre amitié et votre joie de vivre. Je vous souhaite plein de bonheur avec votre petite Lina.

À Justine, Johanna et Sarah. Merci pour votre soutien pendant ces belles années d'études.

À Camille, Léa, Louise, Lucie et Mélanie pour ces 6 ans à vos côtés. On aura partagé de bons moments ensemble. Merci pour ces souvenirs.

À Agathe, Aurélia et Lou-Anne, vous êtes mes plus belles rencontres.

À mes collègues de la pharmacie, merci pour votre accueil et votre bienveillance pendant mon stage de sixième année.

À ma promotion du Master Distribution Pharmaceutique et nos moments de partage.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien

ALAT : alanine aminotransférase

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ASAT : aspartate aminotransférase

ATP : acide adénosine-triphosphorique

BNCI : base nationale des cas d'intoxications

CAPTIV : Centre Antipoison et de toxicovigilance

CHU : centre hospitalier universitaire

COX : cyclooxygénase

dL : décilitre

DROM : départements et régions d'outre-mer

DSI : dose supposée ingérée

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

h : heure

IMV : intoxication médicamenteuse volontaire

INR : international normalized ratio (ratio international normalisé)

IV : intra-veineux

Kg : kilogramme

L : litre

mcg : microgramme

mg : milligramme

min : minute

mL : millilitre

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OTC : over the counter (médicament en vente libre)

PGHS : prostaglandine H2 synthase

pH : potentiel Hydrogène

POX : peroxydase

SAMU : service d'aide médicale urgente

UI : unité internationale

μmol : micromole

## Table des matières

---

Introduction .....	15
I. Présentation de la molécule .....	16
I.1. Généralités sur le paracétamol .....	16
I.2. Histoire de la molécule.....	16
I.3. Identification.....	17
I.4. Synthèse du paracétamol .....	18
I.5. Mécanismes d'action .....	18
I.5.1. Inhibition de la production des prostaglandines .....	19
I.5.2. Effet sérotoninergique central.....	19
I.5.3. Interaction avec les canaux calciques.....	19
I.5.4. Voie des endocannabinoïdes .....	20
I.5.5. Effet antipyrétique.....	21
I.5.6. Autres mécanismes analgésiques .....	21
I.6. Propriétés thérapeutiques .....	21
I.7. Indications thérapeutiques .....	21
I.8. Usages .....	22
I.9. Formes galéniques .....	22
I.10. Gammes de médicaments contenant la substance.....	23
I.11. Posologies .....	23
I.11.1. Présentation comprimé ou gélule .....	23
I.11.2. Présentation solution buvable.....	23
I.11.3. Présentation suppositoire : [32] .....	24
I.11.4. Présentation injectable .....	24
I.12. Modalités d'administration.....	24
I.13. Précautions d'emploi.....	24
I.14. Grossesse et allaitement.....	25
I.15. Sujet âgé.....	25
I.16. Effets indésirables .....	26
I.17. Contre-indications .....	27
I.18. Interactions .....	27
I.18.1. Interactions avec les examens paracliniques.....	27
I.18.2. Interactions médicamenteuses .....	27
I.19. Caractéristiques pharmacocinétiques .....	28
I.19.1. Absorption .....	28
I.19.2. Distribution .....	28
I.19.3. Métabolisme .....	28
I.19.4. Élimination.....	29
I.20. Consommation du paracétamol en France .....	29
I.21. Impact de l'épidémie de Covid-19 sur le marché français .....	31
I.22. Approvisionnement de la France en paracétamol pendant et après la crise de la Covid - 19. ....	31
I.23. Pénurie controversée .....	32
II. Intoxication par le paracétamol.....	33
II.1. Physiopathologie de l'intoxication .....	34
II.2. Clinique de l'intoxication.....	35

II.3. Doses toxiques .....	37
II.4. Facteurs prédisposants à une intoxication par le paracétamol .....	37
II.4.1. Jeûne et malnutrition .....	37
II.4.2. Consommation d'alcool .....	37
II.4.3. Consommation régulière de paracétamol .....	38
II.4.4. Prise de préparations combinées .....	38
II.4.5. Interactions avec les médicaments .....	38
II.4.6. Hépatopathies chroniques .....	38
II.4.7. Tabac .....	38
II.5. Diagnostic différentiel.....	39
II.6. Méthodes de dosage de la paracétamolémie.....	39
II.6.1. Méthode immunochimique.....	39
II.6.2. Méthode chromatographique.....	40
II.6.3. Technique colorimétrique .....	40
II.6.4. Technique enzymatique.....	41
II.7. Pronostic.....	41
II.7.1. Nomogramme de Rumack-Matthew .....	41
II.8. Prise en charge de l'intoxication.....	44
II.8.1. Intervention empêchant l'absorption du paracétamol.....	45
II.8.2. Antidote qui détoxifie le foie du NAPQI .....	45
II.8.2.1. N-acétylcystéine.....	46
II.8.2.2. Méthionine .....	47
II.9. Complications de l'intoxication .....	47
II.9.1. Complications hépatiques.....	47
II.9.2. Encéphalopathie hépatique .....	49
II.9.3. Œdème cérébral.....	49
II.9.4. Cardiotoxicité et Hématotoxicité .....	49
II.9.5. Toxicité pulmonaire .....	50
II.9.6. Atteintes digestives.....	50
II.9.7. Anomalies métaboliques.....	50
II.9.8. Atteintes musculaires .....	51
II.9.9. Néphrotoxicité .....	51
II.10. Paracétamol et foie .....	51
II.11. Intoxication chronique .....	52
III. Étude rétrospective des cas d'intoxication par le paracétamol sur les données du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine (2017- 2022).....	54
III.1. Présentation du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine. ....	54
III.2. Contexte et objectifs .....	55
III.3. Matériel et méthodes.....	55
III.4. Diagramme de flux.....	56
III.5. Résultats de l'étude des données du Centre Antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine.....	59
III.5.1. Évolution du nombre de patients exposés .....	59
III.5.2. Description de la population en fonction du sexe et de l'âge.....	59
III.5.3. Antécédents médicaux des cas exposés .....	61
III.5.4. Proportion homme/femme selon les circonstances d'exposition .....	62
III.5.5. Types d'exposition.....	62

III.5.6. Gravité des cas exposés .....	63
III.5.7. Évolution des cas exposés .....	63
III.5.8. Circonstances de l'exposition .....	64
III.5.9. Circonstances détaillées de l'exposition .....	65
III.5.10. Voies d'administration.....	65
III.5.11. Lieux de l'exposition .....	66
III.5.12. Appareils atteints lors de l'intoxication par le paracétamol .....	67
III.5.13. Lieux de prise en charge .....	67
III.5.14. Doses supposées ingérées (DSI) .....	68
III.5.15. Doses supposées ingérées en fonction du poids .....	69
III.5.16. Examens réalisés .....	70
III.5.17. Stratégies thérapeutiques.....	70
III.6. Biais et discussion des cas d'intoxication par le paracétamol sur les données du Centre Antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine .....	71
III.6.1. Biais de l'étude .....	71
III.6.2. Discussion .....	72
Conclusion .....	77
Références bibliographiques .....	78
Annexes .....	85
Serment De Galien.....	95

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Formule développée de l'acétaminophène .....	17
Figure 2 : Synthèse du paracétamol de Harmon Northrop Morse .....	18
Figure 3 : Synthèse du paracétamol de Frielander .....	18
Figure 4 : Métabolisme du paracétamol à doses thérapeutique .....	29
Figure 5 : Consommation d'antalgiques non-opioïdes dans 7 pays européens en 2015.....	30
Figure 6: Métabolisme hépatique d'un surdosage en paracétamol .....	35
Figure 7 : Technique colorimétrique du dosage de la paracétamolémie .....	40
Figure 8 : Nomogramme de Rumack & Matthew (échelle semi-logarithmique) .....	42
Figure 9 : Nomogramme du risque de cytolyse hépatique au décours d'une exposition à une surdose de paracétamol .....	43
Figure 10 : Exemple d'algorithme de prise en charge de l'intoxication par le paracétamol selon Dupont et al. ....	45
Figure 11 : Tableau posologique de l'HIDONAC® chez l'adulte .....	47
Figure 12 : Pictogramme apposé sur les boîtes contenant du paracétamol .....	52
Figure 13 : Nombre de cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021.....	59
Figure 14 : Proportion homme/femme selon les circonstances d'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.....	62
Figure 15 : Évaluation de la gravité des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	63
Figure 16 : Circonstances détaillées des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	65
Figure 17 : Doses supposées ingérées des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	68

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Intervalle d'administration chez les patients insuffisants rénaux.....	25
Tableau 2 : Stades de l'intoxication aiguë par le paracétamol .....	36
Tableau 3 : Diagramme de flux ; Flowchart de l'étude de données de 2017 à 2021 .....	57
Tableau 4 : Classes d'âge des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	60
Tableau 5 : Antécédents médicaux des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	61
Tableau 6 : Type de l'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	62
Tableau 7 : Évolution des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	63
Tableau 8 : Circonstances des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	64
Tableau 9 : Voies d'administration du paracétamol pour les patients exposés de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	65
Tableau 10 : Lieux de l'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.....	66
Tableau 11 : Appareils atteints chez les patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	67
Tableau 12 : Lieux de prise en charge des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	67
Tableau 13 : Doses supposées ingérées en fonction du poids (mg/kg) des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.....	69
Tableau 14 : Examens réalisés lors des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	70
Tableau 15 : Stratégies thérapeutiques des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance. ....	70

## Introduction

---

Le paracétamol, est l'antalgique le plus consommé en France. Sa dénomination commune internationale est l'acétaminophène [1]. En vente libre, depuis les années 50, il peut être dispensé sans ordonnance pour son indication antalgique et antipyrétique. Les Français sont les plus gros consommateurs de cette molécule en Europe, avec une utilisation qui a encore augmenté au cours des dix dernières années [2].

Bien que le paracétamol soit considéré sans danger par les patients, son mésusage est la première cause iatrogène de greffe hépatique, en France [3]. En raison de son accessibilité, il est le deuxième médicament source d'appel au Centre Antipoison de Paris pour une ingestion volontaire et le premier médicament impliqué dans une exposition accidentelle ; devançant, le bromazépam et l'ibuprofène [4]. L'intoxication peut entraîner des atteintes hépatiques allant jusqu'à l'hépatite fulminante. Ainsi, pour les cas les plus graves, la seule issue résolutive reste la transplantation hépatique. Pourtant, l'hépatotoxicité de la molécule n'est pas forcément connue de tous.

Dans ce travail, nous étudierons les dossiers de la banque nationale des cas d'intoxications du centre antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine, ayant trait à une intoxication par le paracétamol. Plus précisément, cette étude rétrospective recense les cas de patients intoxiqués dans la période 2017 - 2021.

Cette période a été marquée par la pandémie de Covid-19, une maladie infectieuse causée par le virus severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), de son nom anglais. Identifié à Wuhan en Chine, ce dernier s'est propagé aux autres continents créant un enjeu de santé publique mondial [5]. La pandémie a causé plus de 6.88 millions de décès dans le monde [6] dont 166 556 en France [7], depuis son apparition en décembre 2019. Un vaccin a été mis au point en 2020, stabilisant ce taux de mortalité. Entre temps, le paracétamol est devenu la molécule indiquée en première intention pour le traitement symptomatique du virus du SARS-CoV-2 [8].

Ce manuscrit abordera dans une première partie les généralités sur la molécule de paracétamol et sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Puis, nous décrirons l'intoxication par cette substance, ses complications et sa prise en charge thérapeutique.

Enfin, une troisième partie sera consacrée à l'étude rétrospective descriptive de données d'intoxications du centre antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine. Sur les 5 ans que comprend le recueil de données (2017 à 2021), nous analyserons la typologie et les caractéristiques des intoxications référencées dans ce territoire.

# I. Présentation de la molécule

---

## I.1. Généralités sur le paracétamol

La dénomination commune internationale du paracétamol est l'acétaminophène.

C'est une molécule analgésique non-opioïde, recommandée en première intention pour la prise en charge des douleurs légères à modérées, ainsi que la fièvre [1].

Le paracétamol possède une durée d'efficacité d'environ 4 heures ; avec une action thérapeutique débutant approximativement 20 minutes après son ingestion. Dans les conditions normales d'utilisation, c'est une molécule sûre et efficace. Son usage est possible pendant la totalité de la grossesse afin de soulager les douleurs ou la fièvre, à la dose minimale efficace. Contrairement aux autres antalgiques, tels que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), il ne provoque pas d'irritation gastrique ou d'atteintes rénales.

Le paracétamol est commercialisé en vente libre dans les officines. Il peut être prescrit sur ordonnance par un médecin, permettant son remboursement à 65 % par l'Assurance Maladie. Il est présent dans de nombreuses spécialités antalgiques, seul ou en association [9].

## I.2. Histoire de la molécule

Dès 1878, les médecins utilisaient une préparation antalgique à base de composés naturels, comme l'écorce de quinquina (contenant de la quinine) ou l'écorce de saule (contenant de l'acide salicylique). En raison du prix de l'écorce de quinquina, une recherche est menée pour trouver d'autres substituts, ainsi, Harmon Northrop Morse est parvenu à synthétiser le paracétamol. Cette molécule sera commercialisée cinquante ans plus tard sous le nom de paracétamol [10]. À cette même période, l'aspirine est synthétisée par Felix Hoffmann et connaît un grand succès contre la douleur et la fièvre. Au fil des années, les effets secondaires de l'aspirine ont commencé à être connus, remettant son utilisation en question. [11].

En 1886, le professeur Adolf Kussmaul fit une découverte fortuite de l'effet antipyrétique de l'acétanilide, jusqu'ici inconnu. Cette dernière était la molécule ancestrale du paracétamol. Les propriétés antalgiques de la molécule ont été découvertes quelques années plus tard. Ensuite, deux employés de la compagnie Kalle Co<sup>®</sup>, le docteur Hepp et son frère, ont proposé l'acétanilide sur le marché sous le nom d'antifébrine, ayant pour objectif de concurrencer l'acide acétylsalicylique [11].

À la fin des années 1880, le responsable recherche de Bayer AG<sup>®</sup> a demandé à ses coéquipiers d'exploiter la molécule de paranitrophénol. Pour cela, Oscar Hinsberg a modifié la molécule en acétophénitidine. Cette démarche commerciale était un grand succès, et les études ont démontré un effet thérapeutique plus puissant que l'antifébrine [11]. De ce fait, Duisberg a lancé la production de cette nouvelle molécule sous le nom de phénacétine et nombreuses recherches se sont consacrées au paracétamol.

C'est en 1889, que le scientifique Karl Morner a découvert un résidu de la phénacétine : l'acétaminophène, un produit efficace contre la douleur et la fièvre. Il sera prouvé par la suite qu'il s'agit d'un métabolite désacétylé de la phénacétine. En 1893, le médecin J. von Mering a

étudié les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol et de la phénacétine. Ainsi, il a mis en évidence la toxicité rénale de la phénacétine, entraînant son retrait du marché en 1955 [11].

En 1946, l'Institute for the study of Analgesic and Sedative Drugs a étudié les problématiques liées aux agents analgésiques. M. Brodie et M. Axelrod ont découvert la dégradation de l'acétanilide en N-acétyl-*p*-aminophénol, métabolite actif contre la douleur. Les chercheurs ont ainsi révélé que l'agent responsable de la formation de méthémoglobine, est l'acétanilide et non pas le paracétamol. De ce fait, ils ont proposé aux industriels de remplacer l'acétanilide par le paracétamol. Cette avancée a entraîné un regain d'intérêt pour ce dernier, lui offrant une place de favori, grâce à ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et sa bonne tolérance. En 1955, la Food Drug Administration a accordé l'autorisation de vente du paracétamol aux Etats-Unis. La même année, est commercialisé le Tylenol Children's Elixir® par les laboratoires McNeil Laboratories®, un sirop pour enfant contre la fièvre et la douleur.

Le produit est devenu rapidement populaire chez les adultes. En 1956, le paracétamol est distribué sous le nom de Panadol® en dosage de 500 mg au Royaume-Uni par la filiale de Sterling Drug Inc®. Puis en 1958, une spécialité destinée aux enfants est apparue sous le nom de Panadol Elixir® (le suffixe -ol provient du latin qui signifie douleur) [10].

En France, le paracétamol est commercialisé par les laboratoires Thérapix® en 1957, sous forme pédiatrique, nommé Algotropyl®. Par la suite, ce même laboratoire a commercialisé le Doliprane® en 1961 [11].

### I.3. Identification

Selon l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) le paracétamol est le N- (4-hydroxyphényl) acétamide, encore appelé acétaminophène ou *p*-acétylaminophène. Il est inclus dans la classe des antalgiques de palier I et des antipyrétiques [12].

Visuellement, il possède l'apparence d'une poudre blanche cristalline inodore, soluble dans l'éthanol. Sa température de fusion est de 168-172°C [13]. La formule développée du paracétamol est [13] :

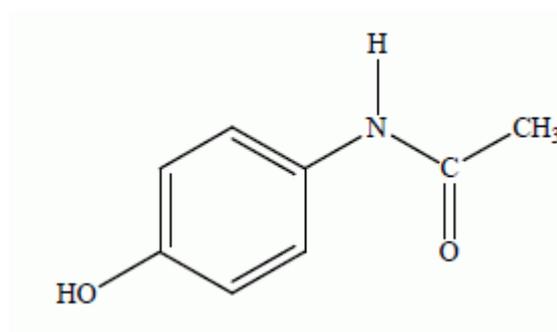


Figure 1 : Formule développée de l'acétaminophène  
Source : Futura-science [14]

Ce composé organique est constitué d'un noyau benzénique, une fonction amide en position *para* et une fonction alcool. Le paracétamol ne possède aucun centre stéréogène ni de stéréoisomère. Il est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine : produit par la décomposition de ces deux composés dans l'organisme humain [12].

#### I.4. Synthèse du paracétamol

Le paracétamol est synthétisé pour la première fois en 1878 par le chimiste Harmon Northrop Morse. La synthèse débute par la réduction du *para*-nitrophénol en *para*-aminophénol dans l'acide acétique. Puis, par acylation du *para*-aminophénol en présence d'anhydride acétique, la réaction produit du paracétamol et de l'acide acétique [15].

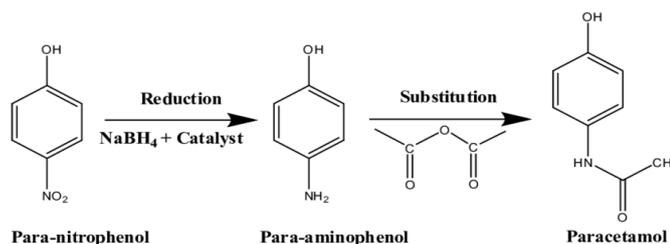


Figure 2 : Synthèse du paracétamol de Harmon Northrop Morse

Source : researchgate.net [16]

Quelques années plus tard, Frielander simplifia la synthèse à une simple acylation du *para*-aminophénol à partir de *para*-nitrophénol en présence d'anhydride acétique. Cette substitution de l'acide acétique permet un meilleur rendement [17].

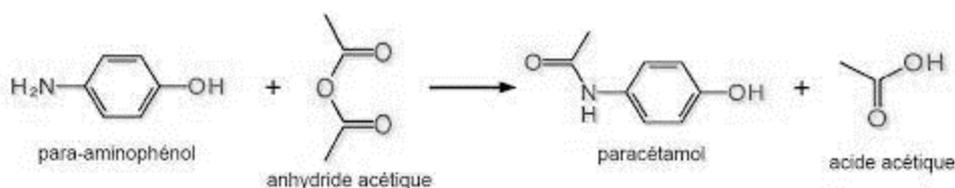


Figure 3 : Synthèse du paracétamol de Frielander

Source : La chimie de la synthèse du paracétamol.pdf [18]

#### I.5. Mécanismes d'action

Bien que le paracétamol soit largement utilisé, son mécanisme d'action n'est toujours pas totalement résolu. Il possède une action centrale et périphérique. En périphérie, il agit principalement sur la lésion à l'origine de la douleur, c'est-à-dire, où se situent les terminaisons des fibres nerveuses de la peau, des muscles, des viscères, des articulations et des vaisseaux. L'effet antalgique provient de son métabolite, le *p*-aminophénol, synthétisé par le foie. Il libère des bêta-endorphines [19], inhibe la production de prostaglandines et supprime l'influx nerveux responsable de la douleur. Le paracétamol est également utilisé comme antipyrétique, grâce à son activité sur le centre thermorégulateur hypothalamique [19].

### **I.5.1. Inhibition de la production des prostaglandines**

Selon une étude de 2006, le paracétamol inhiberait la production de prostaglandines. Ces cytokines sont impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre dans le système nerveux central. Ces dernières inhibent l'enzyme prostaglandine H2 synthase (PGHS). La PGHS comporte un site actif « cyclooxygénase » (COX), et un site « peroxydase » (POX) [20].

Les COX-1 et COX-2, sont deux formes de cyclooxygénases sur lesquelles agissent les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Le paracétamol n'aurait qu'une très faible action sur la COX-1 et 2, insuffisante à l'effet antalgique. Toutefois, on pourrait soupçonner l'existence d'une autre isoenzyme, la COX-3, sur laquelle agirait le paracétamol. Cela expliquerait l'effet antalgique et antipyrétique de la molécule, tout en étant dénuée d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire [19]. Contrairement aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, il possède une meilleure pénétration dans le cerveau, expliquant son effet central ; ajouté à son action périphérique [19].

Un article publié dans *Journal of Biological Chemistry*<sup>®</sup> en 2005 et intitulé "Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System" [21] évoque un nouveau mécanisme d'action. Le paracétamol pénétrerait dans le cerveau où il serait métabolisé en *para*-aminophénol grâce à la fatty acid amide hydrolase (FAAH). Il interagirait alors avec l'acide arachidonique pour former un métabolite actif, le N-arachidonoylphenolamine 404 (AM404). L'AM404 inhiberait la COX-1 et la COX-2 et serait un activateur du Transient Receptor Potential Vanilloid-1 (TRPV1), récepteur-canal cationique. Son activation prolongée conduirait à une désensibilisation et un effet antalgique du système nerveux central [21].

### **I.5.2. Effet sérotoninergique central**

D'autres hypothèses impliqueraient la voie sérotoninergique centrale. Les neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exercent un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. Ils prennent naissance dans les noyaux du tronc cérébral de l'hypothalamus et dans le cortex ; et interagissent avec les afférences de la douleur dans la corne dorsale. Ces récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>3</sub>, sont présents dans tout le système nerveux central, et sont impliqués dans un certain nombre de fonctions.

Le paracétamol jouerait un rôle clé dans l'activation des voies sérotoninergiques descendantes. Ainsi, il a été démontré que les effets anti-nociceptifs du paracétamol peuvent être expliqués par son action agoniste aux récepteurs 5-HT<sub>3</sub> [22]. Le paracétamol potentialiserait l'effet de ces neurones [19].

### **I.5.3. Interaction avec les canaux calciques**

En coopération avec l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier et du Laboratory of Ion Channel Research<sup>®</sup> de Leuven, le chercheur Alain Eschalié et ses collaborateurs ont révélé l'implication d'une protéine cérébrale dans l'action antalgique du paracétamol : un canal calcique appelé Cav3.2 : « Le paracétamol a une action centrale, mais il n'en est pas le principe actif à proprement parler. L'effet antalgique observé provient en effet de la métabolisation du médicament dans l'organisme : il est d'abord transformé en

p-aminophénol au niveau du foie. Cette substance passe ensuite dans le sang et arrive au cerveau où elle se combine avec l'acide arachidonique pour donner un acide gras appelé le N-arachidonoyphénolamine 404 (AM404). Ce dernier agit alors sur des récepteurs TRPV1 situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur » [23], décrit Alain Eschalier.

Le composé AM404 appartient à la famille des lipoaminoacides. Ces dernières seraient connues pour exercer une activité antalgique par inhibition des canaux calciques Cav3.2. D'après leur hypothèse, les chercheurs ont supposé que ces canaux, présents dans le cerveau, pourraient être des médiateurs de l'effet antalgique du paracétamol. Des expériences réalisées sur des souris déficientes en canaux Cav3.2 ont permis de confirmer l'hypothèse. Les données obtenues indiquent en outre que les canaux Cav3.2 interviennent en aval des récepteurs TRPV1. Toutefois, l'ensemble des processus et le mécanisme précis dans le cerveau restent à clarifier [23].

Ces travaux ouvrent la voie au développement de nouveaux antalgiques plus ciblés et plus efficaces. « Ces canaux s'offrent comme une nouvelle cible thérapeutique au niveau central. Nos résultats confirment par ailleurs l'intérêt de bloquer les récepteurs TRPV1 centraux pour renforcer cet effet. Ces pistes sont d'ores et déjà à l'étude » [23], conclut Alain Eschalier.

#### **I.5.4. Voie des endocannabinoïdes**

Dans le système nerveux central, le paracétamol (via son intermédiaire, le *para*-aminophénol) se conjugue à l'acide arachidonique. Tous les deux forment un métabolite actif lipidique : le N- arachidonylphénolamine (AM404). L'AM404 inhibe la recapture de l'endocannabinoïde des fentes synaptiques et augmente l'activation des récepteurs cannabinoïdes sur la membrane post-synaptique [24].

Cette métabolisation expliquerait les états de tranquillité rapportés par de nombreux utilisateurs de paracétamol, indépendants de l'analgésie [24].

La molécule AM404 est impliquée dans différents mécanismes de la douleur. Elle possède également la capacité d'activer les récepteurs transitoires vanilloïdes de type 1 (TRPV1) et d'inhiber la cyclooxygénase et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ). Ces facteurs sont notamment impliqués dans les états douloureux aigus et chroniques [24]. Le paracétamol, via l'AM404, associé à d'autres acteurs, notamment le récepteur aux cannabinoïdes CB1 et le canal calcique Cav3.2, induit une activation des voies bulbospinales sérotoninergiques [25].

Toutefois, tous ces effets centraux, le noyau cérébral concerné et le mécanisme cellulaire demeurent inconnus. Des études d'imageries fonctionnelles révèlent plusieurs régions cérébrales potentiellement impliquées dans l'action du paracétamol, notamment la substance grise périaqueducule. Le noyau de cette dernière exprime la triade FAAH/TRPV1/récepteur CB1. Il s'agit d'un carrefour des voies descendantes sérotoninergiques. L'activation de la substance grise périaqueducule via les récepteurs TRPV1 et CB1 exerce un effet antalgique dépendant des contrôles descendants. Ces travaux ont conforté l'action antalgique du paracétamol impliquant un mécanisme supra-spinal dépendant de l'enzyme FAAH. En effet, il interagirait avec une voie de signalisation cellulaire mGLUR5-PLC-DAGL responsable de la production de l'endocannabinoïde 2-AG. Ce

mécanisme pourrait expliquer l'étroite collaboration existante entre les récepteurs TRPV1 et CB1 dans l'effet antalgique du paracétamol, ainsi que le renforcement des voies descendantes sérotoninergiques. Ce mécanisme ouvrirait la voie à de nouveaux antalgiques aux effets indésirables moindres [24].

### **I.5.5. Effet antipyrétique**

La fièvre est régulée par le centre thermorégulateur de l'hypothalamus antérieur. Dans certaines conditions pathologiques, l'organisme peut développer un état fébrile pour se défendre. La production centrale d'AM404 expliquerait l'effet antipyrétique du paracétamol. Il inhiberait la production de COX-2 responsable de la production de prostaglandines dans le cerveau. Les prostaglandines sont impliquées dans l'inflammation et la régulation thermique corporelle. Leur inhibition permettrait une diminution de cette thermorégulation et ainsi un effet antipyrétique [24].

### **I.5.6. Autres mécanismes analgésiques**

Le paracétamol inhibe également la voie du monoxyde d'azote (NO). Le monoxyde d'azote agit sur la substance P et sur divers types de récepteurs de neurotransmetteurs, notamment le N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces derniers modulent la transmission du signal de la douleur dans les voies nerveuses et peuvent influencer l'intensité de la douleur. Le monoxyde d'azote entraîne une vasodilatation des vaisseaux sanguins afin de mobiliser les facteurs de l'inflammation vers la zone affectée. En fin de compte, de nombreuses interrogations subsistent encore sur l'action exacte du paracétamol malgré les nombreuses hypothèses fondées [23].

## **I.6. Propriétés thérapeutiques**

Le paracétamol est une molécule pourvue de propriétés antalgiques (non-opioïdes) et antipyrétiques. Il possède peu d'activité anti-inflammatoire malgré son action inhibitrice de cyclo-oxygénases. Cette absence d'effet anti-inflammatoire est expliquée par une trop faible faculté d'inhibition des cyclo-oxygénases [26].

## **I.7. Indications thérapeutiques**

Le paracétamol est utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. C'est un antalgique non-opioïde de palier I. Il appartient à la catégorie des antalgiques de palier II lorsqu'il est associé au tramadol ou à la codéine [27].

Il peut être administré par voie injectable en cas de douleurs d'intensité modérée, ainsi que dans le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque la voie intraveineuse est justifiée par l'urgence, ou que d'autres voies d'administration ne sont pas envisageables [27].

Les indications communes à toutes les présentations sont : céphalées, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses [28].

## I.8. Usages

Pour des douleurs d'intensité légère à modérée, ainsi que la fièvre, le paracétamol est indiqué, seul ou en association avec [1] :

- L'acide acétylsalicylique et la codéine,
- L'acide acétylsalicylique et la caféine,
- L'acide ascorbique (vitamine C),
- La caféine : molécule vasoconstrictrice indiquée pour soulager les migraines
- La caféine et la codéine.

En association avec la chlorphénamine, la chlorphénamine et l'acide ascorbique, le paracétamol est indiqué dans la prise en charge des états grippaux et des rhinopharyngites.

Le paracétamol est indiqué dans la fièvre et la rhinopharyngite, en association avec [1] :

- La chlorphénamine et la pseudoéphédrine,
- La doxylamine et la pseudoéphédrine,
- La diphénhydramine et la pseudoéphédrine
- La phéniramine et l'acide ascorbique,
- La prométhazine,
- La pseudoéphédrine : effet vasoconstricteur
- La triprolidine et la pseudoéphédrine,

Couplé à la codéine, l'opium, la caféine ou le tramadol, il est utilisé dans la prise en charge de douleurs d'intensité modérée à intense [1].

## I.9. Formes galéniques

Le paracétamol est commercialisé sous plusieurs formes galéniques. Cette diversité permet l'adaptation de la molécule à différents dosages, à différentes durées d'action et différents profils de patients [29]. Par exemple, la forme intra-veineuse est appropriée dans les situations d'urgence, le conditionnement sirop permet une modulation de la posologie en fonction du poids de l'enfant et la forme poudre pour solution buvable adulte facilite l'administration chez une personne souffrant de troubles de la déglutition.

Voici les différentes formes médicamenteuses disponibles en France en 2023 :

- Comprimé enrobé, orodispersible ou effervescent
- Gélule,
- Suppositoire,
- Poudre pour solution buvable en sachet
- Poudre pour suspension buvable en sachet
- Sirop
- Suspension buvable et
- Solution injectable (pour la voie intraveineuse IV)

Le paracétamol est associé à des analgésiques opioïdes (codéine ou tramadol) dans les spécialités indiquées pour les douleurs modérées à sévères. De plus, il est combiné à la morphine et aux AINS sous forme intraveineuse pour la même indication. L'efficacité du paracétamol intraveineux est identique à celle du paracétamol administré par voie orale [1].

## I.10. Gammes de médicaments contenant la substance

Les spécialités contenant du paracétamol en principe actif sont citées en Annexe 1, liste du Vidal mise à jour le mardi 21 février 2023 [30].

## I.11. Posologies

La dose maximale recommandée en l'absence d'avis médical est de 1 gramme par prise, renouvelable 3 fois par jour chez l'adulte. Un délai d'au moins 6 heures doit être respecté entre chaque administration. Ce délai peut s'étendre à 8 heures pour une personne insuffisante rénale. Il n'est pas nécessaire de dépasser 3 grammes de paracétamol par jour, mais, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être majorée à 4 grammes par jour, tout en respectant un intervalle de 6 heures minimum entre les prises [1].

Chez l'enfant, les posologies sont définies selon le poids de l'enfant : pour la forme sirop, la dose recommandée est 15 mg/kg par prise toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures sans excéder 60 mg/kg par jour. Il convient donc d'adopter une présentation adaptée à l'enfant [31].

Le traitement doit être réévalué au bout de 5 jours en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes [30].

### I.11.1. Présentation comprimé ou gélule

La présentation comprimé est adaptée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

*« Pour les enfants ayant un poids de 27 à 40 kg (environ de 8 à 13 ans), la posologie est de 1 gélule à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 gélules par jour. Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 gélule à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 gélules par jour. Doses maximales recommandées : la dose totale de paracétamol ne devrait pas dépasser 80 mg/kg chez l'enfant de moins de 37 kg et 3 g par jour chez l'adulte et le grand enfant au-delà de 38 kg. » [31]*

### I.11.2. Présentation solution buvable

La spécialité est une forme sirop ou une suspension buvable à reconstituer extemporainement à partir de sachets-poudre [32] :

- *« Sachet à 100 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant de 6 à 20 kg (soit environ de 3 mois à 7 ans).*
- *Sachet à 150 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant de 8 à 30 kg (soit environ de 6 mois à 11 ans).*
- *Sachet à 200 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant de 11 à 25 kg (soit environ de 18 mois à 10 ans).*
- *Sachet à 300 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant de 16 à 30 kg (soit environ de 4 à 15 ans). » [32]*

### **I.11.3. Présentation suppositoire : [32]**

- « *Suppositoire à 100 mg : Cette présentation est réservée au nourrisson pesant de 3 à 8 kg (environ de la naissance à 9 mois).*
- *Suppositoire à 150 mg : Cette présentation est réservée au nourrisson pesant de 8 à 12 kg (environ 6 à 24 mois).*
- *Suppositoire à 200 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant pesant de 12 à 16 kg (environ 2 ans à 5 ans).*
- *Suppositoire à 300 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant pesant de 15 à 24 kg (environ 4 ans à 9 ans).* » [32]

En raison du risque d'irritation locale, l'administration de la forme suppositoire ne doit pas être supérieure à 4 prises quotidiennes, espacées de 6 heures. De plus, le temps de traitement par voie rectale doit être le plus court possible. L'administration de suppositoire n'est pas recommandée en cas de diarrhées.

### **I.11.4. Présentation injectable**

- « *Pour l'usage hospitalier, il existe des flacons à 500 milligrammes (10 mg/ml, 50 ml) et à 1 gramme (10 mg/ml, 100 ml), pour perfusion.*
- *Chez le nouveau-né : 7,5 mg/kg, soit 0,75 ml/kg, toutes les 6 heures, à administrer en 15 minutes, en respectant maximum 30 mg/kg par jour.*
- *Pour un enfant âgé de plus d'un mois et avec un poids inférieur à 10 kg : 10 mg/kg, soit 1 ml/kg, toutes les 6 heures, à administrer en 15 minutes, en respectant maximum 30 mg/kg par jour.*
- *Pour un patient pesant entre 10 et 50 kg : 15 mg/kg, soit 1,5 ml/kg toutes les 6 heures, à administrer en 15 minutes, en respectant maximum 60 mg/kg par jour.*
- *Pour un patient de plus de 50 kg : 1 gramme soit 100 ml toutes les 6 heures, à administrer en 15 minutes, en respectant maximum 4 g par jour.* » [32]

### **I.12. Modalités d'administration**

Les formes médicamenteuses destinées à la voie orale doivent être accompagnées d'une boisson et ingérées indépendamment des repas. Il est recommandé de respecter les posologies ainsi que les intervalles de temps entre les renouvellements [30].

### **I.13. Précautions d'emploi**

Le paracétamol doit être utilisé avec précaution dans les cas suivant :

- Poids du patient inférieur à 50 kilogrammes
- Syndrome de Gilbert
- Déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD)
- Alcoolisme chronique
- Grossesse

- Anorexie, boulimie ou cachexie
- Malnutrition chronique
- Déshydratation ou hypovolémie
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée : la biodisponibilité du paracétamol, ainsi que sa clairance ne sont pas altérées en cas d'affections chroniques bénignes du foie. Aucune modification posologique n'est nécessaire lors d'un usage provisoire.
- Insuffisance rénale sévère : l'élimination du paracétamol est principalement rénale. Il est recommandé de diminuer la posologie quotidienne à 3 grammes.

Tableau 1 : Intervalle d'administration chez les patients insuffisants rénaux.

Source : Prospectus « Gamme paracétamol USPA : un circuit de fabrication ancré en France »

Clairance de la créatine	Intervalle d'administration
Supérieure ou égale à 50 mL/min	4 heures minimum
10-50 mL/min	6 heures
Inférieure à 10 mL/min	8 heures

#### I.14. Grossesse et allaitement

Bien qu'il franchisse la barrière placentaire, le paracétamol ne possède aucun effet tératogène ou foetotoxique aux doses thérapeutiques. C'est une molécule de choix dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre tout au long de la grossesse [33]. Les quantités de paracétamol excrétées dans le lait maternel sont inférieures à 2 % de la dose ingérée par la mère. De même, la quantité ingérée par l'enfant est faible, en effet, l'enfant reçoit jusqu'à 4 % de la dose pédiatrique (en mg/kg/jour). Ces données rassurent sur l'utilisation de paracétamol pendant l'allaitement [33].

#### I.15. Sujet âgé

Au cours du vieillissement, la littérature décrit une diminution de la clairance plasmatique du paracétamol. Toutefois, cette altération n'oblige en rien la modification du schéma posologique habituel. Le paracétamol est recommandé en première intention par La Société Américaine de Gériatrie pour les douleurs musculo-squelettiques d'intensité faible à modérée en l'absence de dysfonctionnement hépatique et rénal.

Ces propos sont approuvés par un article du National Library of Medicine, publié le 19 juin 2018. Il évoque l'incidence de l'âge sur la pharmacocinétique du paracétamol [26]. L'étude compare les concentrations plasmatiques administrées *per os* dans un groupe de 16 personnes (âge moyen 28 ans, intervalle 22-39 ans) en bonne santé puis dans un groupe de 12 personnes plus âgées (âge moyen 65 ans, intervalle 61-71 ans). Tous les patients ne possèdent aucune pathologie. L'étude démontre que l'absorption n'est pas significativement réduite dans la cohorte plus âgée, il faut donc s'intéresser à l'élimination de la molécule.

Une seconde étude de cohorte démontre les effets du vieillissement sur les concentrations sériques de paracétamol chez des patients hospitalisés. Le premier groupe comporte des patients âgés de 18 à 55 ans (n = 19). Ce dernier est comparé à un groupe de

personnes plus âgées en bonne santé (n = 24) et à un groupe de sujets âgés fragiles (n = 28), de plus de 70 ans. Les patients inclus dans l'étude ont reçu du paracétamol régulièrement, 3 à 4 grammes par jour avec un maximum de 3 grammes pour les patients âgés. Après 5 mesures quotidiennes, la concentration sérique de paracétamol s'est avérée plus élevée chez les patients âgés ( $p < 0,005$ ). Les deux groupes de patients âgés possèdent des concentrations plasmatiques moyennes plus élevées, bien qu'ils aient reçu des doses plus faibles en paracétamol. Après 5 jours d'admission, les cliniciens mesurent l'alanine aminotransférase des 3 groupes et de patients n'ayant pas reçu de paracétamol. Il est remarqué une légère augmentation de l'alanine transférase chez les patients plus âgés sans risque d'hépatotoxicité. Cependant, l'étude est de trop courte durée pour détecter une différence significative des concentrations plasmatiques des enzymes hépatiques [26].

D'autres études rapportent une association entre la diminution de la clairance rénale du paracétamol et l'augmentation de l'âge du patient. Un groupe de patients en bonne santé, âgés de 80 à 90 ans, possède des concentrations plasmatiques (4,6 mL/min/kg) plus élevées, après 8 heures de perfusion d'un gramme de paracétamol qu'un groupe témoin adulte plus jeune (3,3 mL/min/kg) [26].

Pour conclure, nous admettons que l'âge n'est pas un facteur de risque. Les personnes âgées en bonne santé et pesant plus de 50 kilogrammes n'ont besoin d'aucune réduction de posologie. Mais l'âge s'accompagne généralement de fragilité, de dénutrition, de perte pondérale, d'insuffisance rénale ou hépatique qui rendent vulnérable un patient âgé. Il faut tenir compte de ces modalités lors de l'utilisation de paracétamol.

## **I.16. Effets indésirables**

Le paracétamol possède la particularité d'avoir peu d'effets indésirables. Contrairement aux autres antalgiques, il est relativement bien toléré et ne provoque que très rarement d'effets secondaires [1].

Toutefois, il peut provoquer des affections du système immunitaire, telles que des réactions d'hypersensibilité de type choc anaphylactique ou œdème de Quincke. En cas d'allergie à la molécule, le patient peut développer des affections de la peau ou des tissus sous-cutanés, comme un érythème, une urticaire, un érythème pigmenté fixe, ou un rash cutané. L'apparition de ce type d'effets indésirables graves est extrêmement rare [27].

Le paracétamol peut provoquer des affections du système hématologique et lymphatique, comme une thrombopénie, une leucopénie ou une neutropénie. Il peut aussi causer une agranulocytose ou une anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. La fréquence d'apparition de ces derniers est indéterminée [27].

Le paracétamol peut engendrer des affections hépatobiliaires : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolitique ou hépatite aiguë ou massive. Des affections respiratoires, comme des bronchospasmes peuvent aussi apparaître [34].

## **I.17. Contre-indications**

Il n'existe pas de réelles contre-indications à l'utilisation de paracétamol ; à l'exception d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, une porphyrie, une insuffisance hépatocellulaire sévère ou une maladie active du foie décompensée [27]. La forme comprimé ou gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, causant un risque de fausse route.

## **I.18. Interactions**

### **I.18.1. Interactions avec les examens paracliniques**

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase : il provoque artificiellement une augmentation de la glycémie sanguine sur ce dosage. De même, la molécule peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique [27].

Le paracétamol interagit avec la réaction enzymatique pouvant entraîner des résultats faussement élevés ou bas. Il inhibe l'activité de l'enzyme glucose oxydase, utilisée dans la mesure du glucose sanguin, entraînant une diminution de ce taux.

### **I.18.2. Interactions médicamenteuses**

En association avec la warfarine, le paracétamol potentialiserait l'activité anticoagulante de l'antivitamine K. Cette interaction serait à l'origine de quelques cas d'hémorragies. L'interaction existe également avec les autres coumarines anticoagulantes. La probabilité de survenue de l'interaction augmente lorsque les doses employées sont supérieures à 2 grammes par jour pendant une semaine. La surveillance de l'INR est recommandée lors de la mise en route ou à l'arrêt du traitement par paracétamol [35].

La prudence est recommandée lorsque le paracétamol et la flucloxacilline sont administrés de façon concomitante, en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique augmenté, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque [35].

Le paracétamol est essentiellement métabolisé par le foie, il peut donc interagir avec les médicaments ayant la même voie métabolique ou les médicaments qui activent/inhibent cette voie hépatique.

La prise chronique de médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques tels que la rifampicine, les barbituriques, certains antiépileptiques (ex. carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone) et le millepertuis peuvent augmenter l'hépatotoxicité du paracétamol. Ces associations augmentent la production de métabolites toxiques. « De ce fait, il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques. [35] »

Le probénécide (agent uricosurique) diminue de moitié la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Dans le cas présent, une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée.

« Le paracétamol peut augmenter les concentrations plasmatiques du chloramphénicol [35]. »

En cas d'utilisation chronique et concomitante de paracétamol et de zidovudine, le risque de neutropénie est majoré ; cet effet est causé par la réduction du métabolisme hépatique de la zidovudine.

L'isoniazide entraîne une diminution de la clairance du paracétamol et potentialise son action et/ou sa toxicité, en inhibant son métabolisme hépatique.

« Le paracétamol peut entraîner une diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une diminution de son effet, en raison d'une potentielle induction de son métabolisme hépatique [35]. »

Une interaction médicamenteuse bénéfique ; l'association de paracétamol avec les AINS réduit les besoins en morphiniques lors des suites d'interventions chirurgicales. Ainsi, elle potentialise l'effet antalgique [27].

## **I.19. Caractéristiques pharmacocinétiques**

### **I.19.1. Absorption**

L'absorption du paracétamol est rapide et quasiment totale dans l'intestin grêle. Sa biodisponibilité est élevée : 80 % par voie orale et 60 à 70 % par voie rectale [32].

La concentration sanguine de la molécule atteint un pic plasmatique 1 à 2 heures après l'ingestion de forme à libération immédiate et 30 minutes après l'ingestion de solution. Sa demi-vie est comprise entre une 1,5 et 3 heures [17].

### **I.19.2. Distribution**

Le paracétamol est distribué rapidement dans tous les tissus de l'organisme en 2 à 4 heures suivant l'ingestion avec un volume de distribution de 0,91 l/kg. Il se lie faiblement aux protéines plasmatiques (inférieur à 20 %) [32]. Les concentrations sont semblables dans le sang, la salive et le plasma.

### **I.19.3. Métabolisme**

Le métabolisme du paracétamol est essentiellement hépatique. À doses thérapeutiques, deux voies métaboliques majeures sont sollicitées : la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Ces voies métaboliques aboutissent à des dérivés glucuro et sulfoconjugués [17]. Il existe une voie métabolique accessoire où 10 % de la dose administrée est catalysée par le cytochrome p450 (comprenant les isoenzymes CYP2E1 et CYP3A4). Cette dernière aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif toxique, la N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI), immédiatement neutralisée par sa liaison au glutathion [17].

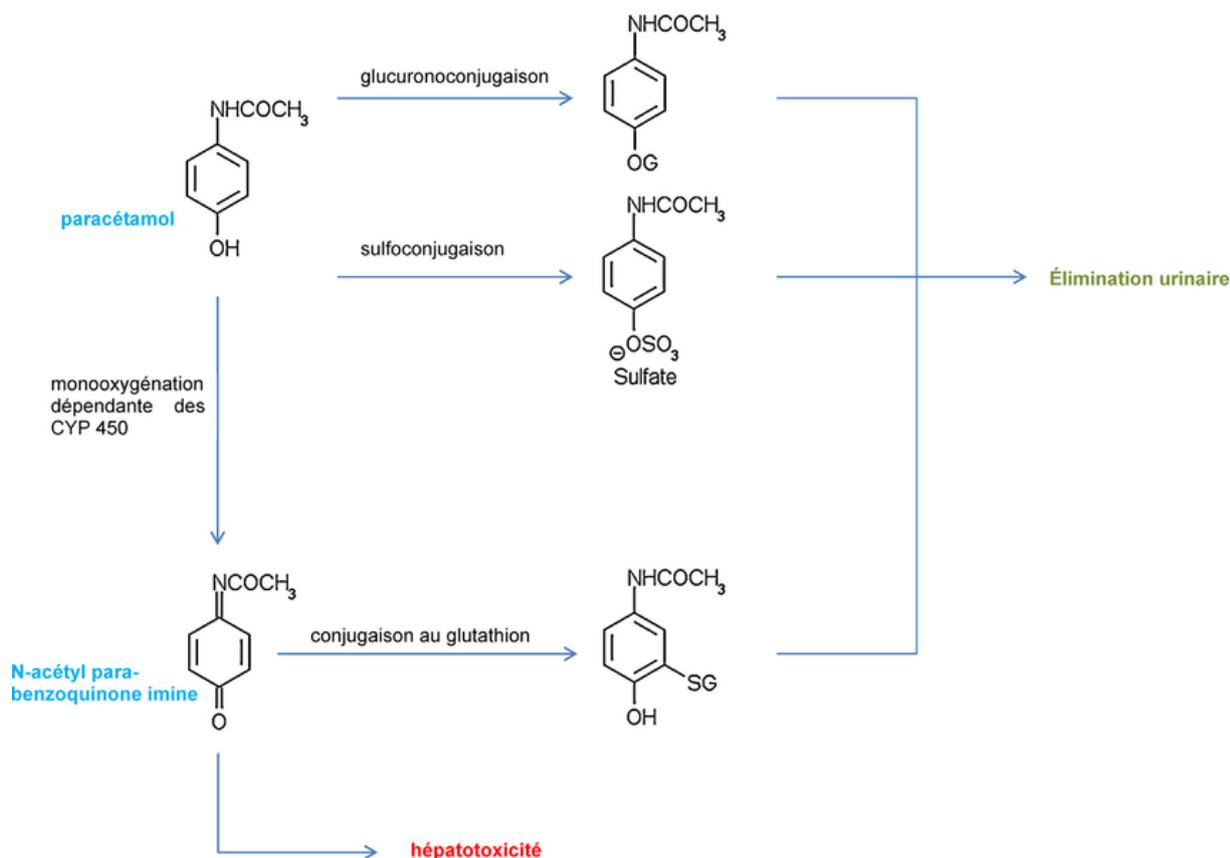


Figure 4 : Métabolisme du paracétamol à doses thérapeutique  
Source : Researchgate [36]

#### I.19.4. Élimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement rénale : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures sous forme de métabolites glycuconjugués (60 à 80 %) et sulfoconjugués (20 à 30 %). Seulement 5 % de la dose reste sous forme inchangée [32].

La NAPQI est prise en charge par le glutathion et évacuée par voie urinaire après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique [17].

#### I.20. Consommation du paracétamol en France

Le paracétamol est la molécule la plus vendue et la plus prescrite en France avec 500 millions de boîtes vendues en 2013 [37]. Sa consommation ne cesse d'accroître. Si 84 % des boîtes sont dispensées sur prescription médicale, 16 % le sont après un achat en accès libre à l'officine.

À ce sujet, une étude de Karima Hider-Mlynarz, Philippe Cavalié et Patrick Maison, du service de pharmacovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a été publiée dans la revue *British Journal of Pharmacology*, consultable sur le site de l'Observatoire français des médicaments antalgiques (Ofma). Elle recense les ventes d'antalgiques dans l'hexagone entre 2006 et 2015, communiquées par les laboratoires. Les ventes sont converties en doses définies journalières ou Defined Daily Doses (DDD) en anglais, ce qui correspond à la dose totale moyenne d'antalgiques rapportée à mille habitants par jour. Les variations

annuelles sont exprimées en pourcentage. L'étude catégorise trois classes d'antalgiques (palier I, palier II et palier III) et démontre deux types de hausse. En premier lieu, les auteurs rapportent une hausse des ventes de paracétamol over the counter (OTC). Cette hausse serait imputable au retrait des spécialités contenant du dextropropoxyphène en 2011 (+53 % en 10 ans). Une seconde analyse démontre que le dosage à 1000 milligrammes, vendu sans ordonnance, est plus consommé (+140 % en 10 ans), tandis que la vente de comprimés dosés à 500 milligrammes a diminué de 20 % [38].

En partenariat avec la société IMS Health, les auteurs étendent le champ d'action de l'étude à l'Europe en procédant à une estimation des ventes d'antalgiques. Ainsi, ils démontrent que parmi les sept pays analysés (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Danemark, Suède), toutes catégories d'antalgiques confondues, la France est située au troisième rang européen des ventes, derrière le Royaume-Uni et l'Espagne. Cependant, la France est dernière concernant la consommation d'opiacés de palier III [38]. Il existe un biais dans cette étude, car il s'agit de médicaments vendus, et non effectivement utilisés. Les chiffres risquent donc d'être surévalués.

D'après l'Agence nationale du médicament (ANSM), en 2022, près de 10 millions de boîtes de paracétamol pédiatrique supplémentaires ont été vendues comparé à 2021.

Les ventes d'analgésique augmentent en Europe et engendrent des problématiques de sécurité pour les médicaments en vente libre. La surveillance des ventes permet de suivre les tendances afin de prévenir les mésusages ou les abus et d'adapter les recommandations à la pratique [38].

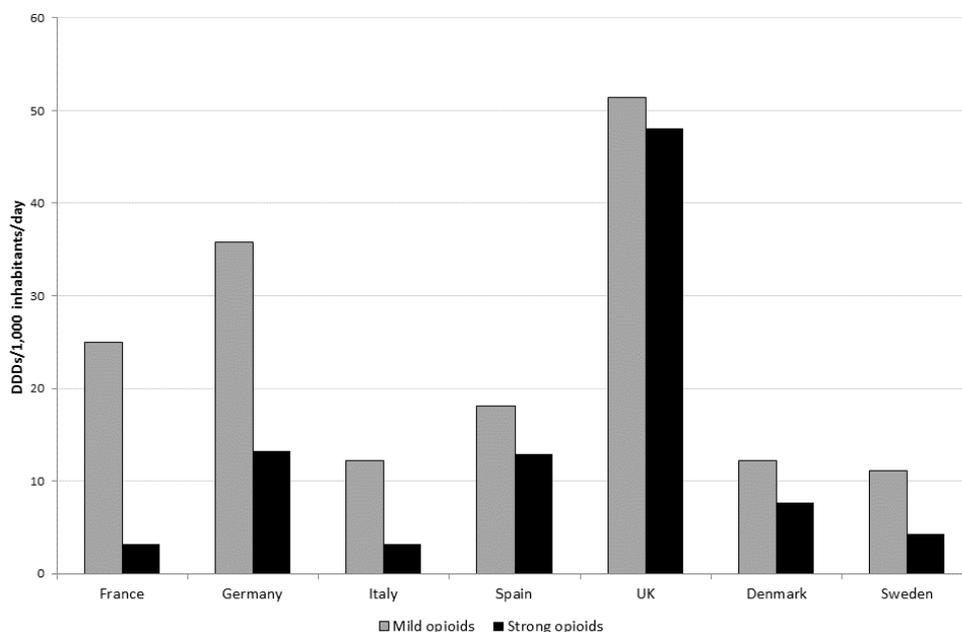


Figure 5 : Consommation d'antalgiques non-opioïdes dans 7 pays européens en 2015  
Source : [www.ofma.fr](http://www.ofma.fr) [38]

## **I.21. Impact de l'épidémie de Covid-19 sur le marché français**

Au début de la crise de la corona virus disease-19 (Covid-19), la Chine ferme ses frontières et une grande inquiétude s'installe sur la capacité du système de santé à approvisionner la population française en médicaments. Le paracétamol est la première molécule recommandée en cas d'infection à la Covid-19. Après la ruée sur les masques, faut-il s'attendre à ce que les Français anticipent des réserves de paracétamol ? On craint une possible pénurie de médicaments dans les pharmacies et les comportements des populations pourraient accentuer ce phénomène. Le 12 février 2020, l'Académie nationale de pharmacie lance une alerte cinglante : « *L'épidémie de coronavirus (Covid-19), en Chine, pourrait faire peser une grave menace sur la santé publique en France et en Europe, dans la mesure où 80 % des principes actifs pharmaceutiques utilisés en Europe sont fabriqués hors de l'espace économique européen, dont une grande partie en Asie [39].* »

Une inquiétude prise très au sérieux par le ministère de la Santé qui souligne que l'industrie pharmaceutique mondiale est très dépendante des matières premières de la Chine et que si la crise devait perdurer, la disponibilité de certains médicaments pourrait effectivement être impactée. Le paracétamol est une matière première particulièrement vulnérable et la production chinoise représente 60 % de la production mondiale. Cette molécule est nécessaire à la fabrication des médicaments les plus courants en France.

Cependant, d'après le laboratoire Sanofi<sup>®</sup>, aucun problème d'approvisionnement n'est à craindre. Le laboratoire pharmaceutique ne remarque aucune tension d'approvisionnement en matières premières grâce à une alimentation dans d'autres pays tels que l'Inde et les Etats-Unis. Le porte-parole du groupe assure que la crise n'a aucun impact sur la production. Sanofi<sup>®</sup> annonce même son intention de devenir un des leader européen de la production de principes actifs afin de réduire la dépendance asiatique [39].

## **I.22. Approvisionnement de la France en paracétamol pendant et après la crise de la Covid - 19.**

La crise de la Covid-19 perdure et de nouvelles périodes de tension s'installent. L'année 2022 fut marquée par l'augmentation des médicaments « manque fabriquant ». De plus, les virus hivernaux pour lesquels le paracétamol est utilisé accentuent le phénomène de demande. Un communiqué du sénateur M. Alain Dufourg, publié le 16 février 2023 dans le Journal Officiel du Sénat, alerte sur l'accentuation de la pénurie des médicaments, impactant significativement les soins aux patients [40].

En effet, en 2021, l'ANSM recensait 2 160 signalements de rupture de stock de médicaments. Ces tensions impactent l'approvisionnement du paracétamol, de Ventoline, d'insuline et d'antibiotiques. Tous des médicaments essentiels [41].

La situation complexe va prendre du temps à se normaliser avertit le Ministère de la Santé le mercredi 14 décembre 2022 : la « crise Covid » augmente le nombre de prescriptions de paracétamol. La pénurie de Doliprane<sup>®</sup> résulte également d'une grève d'entreprise par les salariés de l'usine Sanofi<sup>®</sup> de Lisieux. Cette usine du Calvados est, à cette date-là, la seule unité de production de paracétamol en France.

Il faut également tenir compte de la situation géopolitique. Un conflit Ukraine-Russie éclate en février 2022 et impacte le prix des matières premières indispensables au conditionnement du paracétamol, tels que le carton et l'aluminium.

Amélie TAGUET | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2023

Depuis 2022, l'ANSM tente de limiter l'impact des tensions en paracétamol. Afin d'écartier le risque de rupture de stock, la dispensation sur ordonnance doit être privilégiée et la vente de paracétamol sans ordonnance est limitée à deux boîtes dès le début de la crise Covid-19. Il est demandé aux pharmaciens de limiter les ventes en ligne et la dispensation doit être inscrite dans le dossier pharmaceutique du patient. D'autres mesures visant à rationner l'usage de paracétamol sont instaurées par l'ANSM puis maintenues jusqu'à la fin de l'épidémie [39]. En complément de ces mesures, les laboratoires pharmaceutiques concernés doivent optimiser leur production afin d'assurer un approvisionnement continu sur l'ensemble du territoire français [39].

À l'approche de l'hiver 2022, une augmentation de la demande est attendue, expliquée par la hausse des pathologies virales et la continuité de l'épidémie de Covid-19. Ce dispositif de tension des formes orales et suppositoires permet d'éviter une situation de rupture de stock et de modérer l'utilisation du paracétamol. Les médecins sont également invités à respecter ces mesures en réduisant la prescription aux patients.

L'ANSM instaure alors un remaniement de la chaîne de distribution du paracétamol : 50 % des ventes des laboratoires sont rationalisées par les grossistes-répartiteurs. Les ventes directes aux officines sont suspendues. Toutefois, la distribution des hôpitaux et des départements et régions d'outre-mer (DROM) n'est pas impactée par ce contingentement.

Le gouvernement sensibilise la population sur les bonnes pratiques à adopter et tente de responsabiliser les consommations abusives. Pour cela, il est demandé aux patients de ne pas constituer de stock de paracétamol dès lors qu'il n'y a pas d'utilité immédiate. De plus, en fonction de la situation individuelle, le pharmacien se réserve le droit de dispenser une quantité de paracétamol inférieure à celle figurée sur l'ordonnance : il s'agit de la dispensation adaptée [42].

Afin de pallier à la pénurie, l'ANSM publie le 16 février 2023, la liste complète des spécialités de paracétamol indiquées pour un usage pédiatrique, pouvant remplacer le médicament mentionné sur l'ordonnance en cas d'indisponibilité immédiate de celui-ci [41].

### **I.23. Pénurie controversée**

D'après les laboratoires Upsa® et Sanofi®, les tensions sur le paracétamol en France ne sont pas liées à la production... mais à la consommation. Les quatre usines françaises d'Upsa® fonctionnent à plein régime et ne déclarent aucun problème d'approvisionnement en matières premières. En janvier 2023, le siège français de l'usine Sanofi® assure que toutes les références du groupe sont disponibles, incluant les formes pédiatriques : « *Nous produisons au maximum de nos capacités, nous avons renforcé les effectifs, les usines tournent sept jours sur sept, 24 heures sur 24. Aucune production ne s'arrête par manque de composants. La difficulté ne vient pas de là* » [43]. Ainsi, la production se porterait bien, même si la forme pédiatrique est la plus affectée à cause de sa demande grandissante [43].

## II. Intoxication par le paracétamol

---

L'intoxication par le paracétamol est la première cause iatrogène d'insuffisance hépatique en France. Un surdosage peut rapidement survenir dans divers contextes : erreur de dispensation, erreur d'administration, erreur de prescription, illisibilité de l'ordonnance, méconnaissance des doses thérapeutiques...etc. Sans prise en charge médicale, un surdosage en paracétamol peut être fatal. Sa délivrance sans ordonnance rend la molécule accessible au grand public.

En France, le paracétamol est le deuxième médicament source d'appel au centre antipoison de Paris pour une ingestion volontaire et le premier médicament pour les expositions accidentelles devant le bromazépam et l'ibuprofène [4].

Les facteurs de risques du patient doivent être pris en compte lors de l'initiation du traitement et une adaptation posologique est établie si nécessaire [26].

Dans cette deuxième partie, nous évoquerons l'intoxication par paracétamol. Il est nécessaire de savoir qu'un surdosage peut induire une intoxication sans pour autant être inéluctable. Toutefois, une intoxication peut avoir d'autres étiologies que le surdosage. Pour être agile avec les termes employés, quelques définitions sont de rigueur.

Définition d'un surdosage : « Prise d'une quantité excessive d'un médicament pouvant entraîner des effets toxiques [44]. »

Définition d'une intoxication : « Ensemble des troubles dus à l'introduction, volontaire ou non, dans l'organisme d'une ou de plusieurs substances toxiques (poisons) [45]. »

Il existe plusieurs types d'intoxications selon la durée d'exposition au « poison » : suraiguë, aiguë, subaiguë, subchronique et chronique. De plus, différents facteurs (rapidité d'apparition des symptômes, sévérité ou rapidité d'absorption), permettent aux toxicologues de distinguer la nature de l'intoxication [46].

- Toxicité suraiguë : elle correspond à une exposition de très courte durée. L'absorption du toxique est très rapide et la dose est toujours unique.
- Toxicité aiguë : l'administration du poison est unique. L'apparition de la toxicité est de courte durée. L'absorption du toxique et les manifestations d'intoxication sont rapides.
- Toxicité subaiguë : l'administration est répétée pendant au maximum 28 jours. L'intoxication subaiguë correspond à des expositions fréquentes et répétées sur une période plus ou moins étendue.
- Toxicité subchronique : l'administration est reproduite pendant une période de 28 à 90 jours.
- Toxicité chronique : les expositions sont répétées sur de longues périodes, au moins 90 jours. La manifestation de l'intoxication dépend soit du toxique qui s'accumule, soit des effets engendrés qui s'additionnent [46].

## II.1. Physiopathologie de l'intoxication

La molécule de paracétamol est principalement métabolisée (à doses thérapeutiques) dans le foie par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison (80-95 %) en métabolites non-toxiques. Ces métabolites hydrophiles sont excrétés par voie rénale. Une faible partie du paracétamol (5 à 10 % des taux sanguins) est convertie en N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), par le système enzymatique hépatique des cytochromes P-450 (CYP2E1 principalement et 3A4).

La NAPQI est une substance toxique, réactive et électrophile. Elle sera conjuguée au glutathion endogène du foie pour être inactivée. Aux doses thérapeutiques, le glutathion permet la détoxification du foie de NAPQI en le métabolisant en cystéine et en dérivés de l'acide mercaptique non-toxiques. Cependant, en cas de surdosage, ces voies de conjugaisons sont rapidement saturées et les réserves en glutathion sont épuisées [47].

Ainsi, quand la NAPQI est produite en excès, elle s'accumule dans le foie et se lie aux protéines cytosoliques des hépatocytes par des liaisons covalentes. Les dysfonctionnements mitochondriaux accélèrent le processus de mort hépatocellulaire, avec un effet hépatotoxique direct par nécrose cellulaire. Cet excès active une cascade de kinases à l'origine d'un stress oxydant et d'une fragmentation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le découplage de la respiration mitochondriale et l'arrêt de synthèse d'adénosine-triphosphate (ATP) provoquent des dommages membranaires et causent l'ouverture des mitochondrial permeability transition pore (MPT).

Un second mécanisme lésionnel en découle. Ce dernier est lié à la translocation précoce de la protéine membranaire BAX qui se combine à BAK dans la paroi externe de la mitochondrie. Cette translocation entraînant la fuite des protéines présentes dans l'espace intermembranaire, notamment le cytochrome C [48].

Ces altérations cellulaires exercent de multiples signaux d'apoptose, à l'origine de :

- L'induction de la nitric-oxyde-synthase,
- De la production en excès de heatshock proteins et de l'hème-oxygénase-1
- Du relargage de damage-associated molecular patterns (DAMPs) comme la cytokératine-18 et le high mobility group box-1 (HMGB1),
- De l'échappement des fragments d'ADN nucléaire ou mitochondrial et des micro-ARN, tel que le miR122.

Ainsi, la protéine HMGB1 active les cellules hépatiques de Küpffer. Ces cellules produisent des cytokines et des chémokines, qui déclenchent un afflux de cellules inflammatoires (polynucléaires et monocytes), et renforcent les lésions hépatocytaires. Ce phénomène amplifie la production de cytokines et d'enzymes à activité cytolytique. Ces molécules pourraient devenir des marqueurs précoces, sensibles et spécifiques de la toxicité hépatique du paracétamol [48].

Il existe également une toxicité rénale, par nécrose tubulaire aiguë engendrée par la production de NAPQI métabolisée par le CYP2E1 du rein [47].

## Métabolisme du paracétamol en cas de surdosage

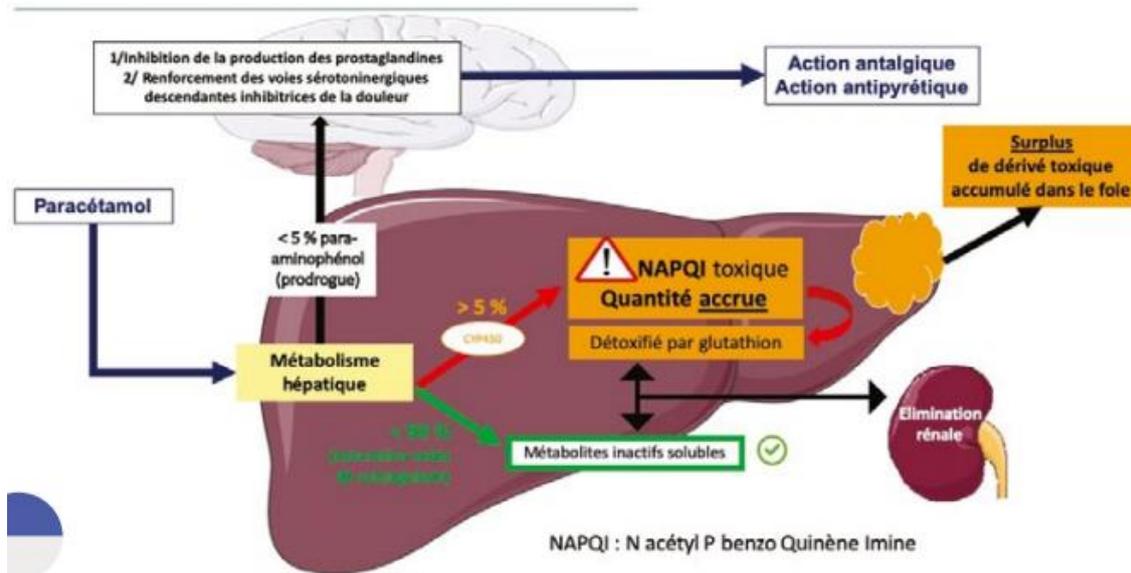


Figure 6: Métabolisme hépatique d'un surdosage en paracétamol

Source : Sanofi® [49]

Aujourd'hui, il est admis que la toxicité hépatique du paracétamol soit également liée à la présence de quantités toxiques de calcium dans les cellules du foie. En effet, la drogue perturbe l'homéostasie calcique des cellules hépatiques responsable de l'activation d'enzymes cytolytiques. En février 2014, une équipe de l'Université australienne d'Adélaïde a proposé une explication au phénomène d'afflux calcique dans les cellules hépatiques [50]. Les responsables seraient les TRPM2 : il s'agit de petits canaux situés dans la membrane des cellules hépatiques. Brièvement, en présence de paracétamol, ces canaux s'ouvrent et permettent l'entrée de calcium dans les cellules du foie induisant une nécrose centro-lobulaire du foie [50].

Pour confirmer cette hypothèse, les auteurs de l'étude ont utilisé des souris dépourvues de ces canaux TRPM2. Puis ils ont constaté, que 24 heures après l'injection de paracétamol, les dommages hépatiques de ces souris étaient significativement réduits par rapport aux souris non-modifiées. « Avec ces canaux TRPM2, nous avons maintenant une cible pour de potentiels médicaments contre l'overdose de paracétamol et d'autres empoisonnements endommageant le foie » [50], déclare Grigori Rychkov, l'un des docteurs de cette étude.

## II.2. Clinique de l'intoxication

La phase initiale peut être asymptomatique ou marquée par des symptômes bénins. Ils sont peu spécifiques à une intoxication par le paracétamol : nausées, vomissements, anorexies, diarrhées, pâleurs, douleurs abdominales, diaphorèse et altération de la conscience plus ou moins importante. La phase initiale s'installe entre 2 et 12 heures après l'administration de la molécule [47].

Dans un deuxième temps, une hépatotoxicité s'installe, généralement dans les 24 heures après l'administration. Une tubulopathie et une cytolyse hépatique apparaissent, entraînant ainsi une augmentation significative des transaminases. Le patient peut ressentir des douleurs abdominales diffuses ou localisées dans l'aire hépatique [47].

Dans les 72 à 96 heures suivantes, l'hépatotoxicité peut évoluer favorablement ou, au contraire, se compliquer. La gravité de l'intoxication résulte de l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire. Les facteurs de la coagulation diminuent de moitié. Un syndrome de coagulation disséminée (CIVD) est présent. L'évolution de l'insuffisance hépatique est le plus souvent favorable mais elle peut aboutir à une hépatite fulminante marquée par des troubles de la conscience ou un coma [51].

L'atteinte rénale peut être asymptomatique ou elle peut être évoquée devant une oligoanurie ou des lombalgies bilatérales. Elle est diagnostiquée par la créatininémie. Dans certains cas d'intoxication, une pancréatite, une myocardite ou une acidose lactique ont été observées mais leurs étiologies ne sont pas totalement élucidées [47].

Tableau 2 : Stades de l'intoxication aiguë par le paracétamol  
Source : Manuel MSD [47]

<b>Stade</b>	<b>Temps après ingestion</b>	<b>Symptômes</b>
I	0-24 heures	Nausées, vomissements ++.  Diarrhées, Anorexie pâleurs, douleurs abdominales.  À partir de 12 heures après l'ingestion : augmentation de l'activité des ALAT et ASAT.
II	24-72 heures	Douleurs abdominales de l'hypochondre droit (fréquentes).  Les ALAT et ASAT sont à leur maximum.  Si l'intoxication est sévère, la bilirubine et le temps de Quick (habituellement exprimé par l'INR) augmentent.
III	72-96 heures	Symptômes d'insuffisance hépatique : cytolysse hépatique majeure.  Les ASAT, ALAT et les facteurs de la coagulation sont très élevés.  Dans certains cas, une insuffisance rénale, une encéphalite hépatique et/ou une pancréatite s'installent.
IV	Plus de 5 jours	Résolution clinique et biochimique de l'hépatotoxicité ou progression vers une défaillance multi-organes (parfois fatale).

### **II.3. Doses toxiques**

Le seuil d'hépatotoxicité est 150 à 250 mg/kg chez un adulte, 125 à 150 mg/kg chez un adolescent et 200 mg/kg chez l'enfant et le nourrisson [51].

On considère généralement qu'une dose supérieure à 6 grammes chez un adulte et 200 mg/kg chez un enfant, en une prise, peuvent provoquer une cytolysé hépatique et la dose létale pour un adulte est de 10 grammes. Ce mécanisme se traduit par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant être létales [52]. Aucune forme de tolérance et de dépendance physique ne se développe avec cette molécule.

La forme intra-veineuse du paracétamol fait le rapport de centaines de surdosages avec plusieurs décès chez des patients âgés de plus de 2 ans. La majorité de ces surdosages résulte d'erreurs d'administration et de reconstitution. En effet, le médicament est dosé en milligrammes mais administré en millilitres [47].

### **II.4. Facteurs prédisposants à une intoxication par le paracétamol**

#### **II.4.1. Jeûne et malnutrition**

L'hépatotoxicité du paracétamol peut apparaître, à dose thérapeutique, chez les patients dénutris. En effet, un jeûne prolongé ou une dénutrition sont associés à une déplétion majeure des réserves en glutathion. Celui-ci, nécessaire à la détoxification du foie, élimine le métabolite toxique du paracétamol, la NAPQI. En outre, le jeûne réduit les réserves hépatocytaires d'hydrates de carbone et altère la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison, dépendantes de ces réserves. Il en résulte une diminution du métabolisme du paracétamol vers la voie microsomale oxydative (via le CYP-2E1), induisant la formation de l'intermédiaire toxique NAPQI. Les populations de patients à risque sont : les patients oncologiques, les sujets atteints d'intolérances digestives (gastro-entérite) et les patients de plus de 65 ans. Pour ces derniers, il est recommandé de réduire la dose quotidienne de paracétamol à 2 grammes et de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre chaque prise.

#### **II.4.2. Consommation d'alcool**

Les consommateurs excessifs d'alcool (consommation supérieure à 140 grammes/semaine pour les femmes et supérieure à 210 grammes/semaine chez les hommes) ont un risque accru, à dose thérapeutique, de développer une hépatotoxicité. On a longtemps invoqué le mauvais état nutritionnel associé à la maladie alcoolique, pourtant l'alcool est le principal coupable. L'analyse faite sur 645 patients pendant 6 ans indique que l'alcoolisme chronique est un facteur de risque pour la létalité de l'intoxication par le paracétamol (Odds ratio pour la mortalité = 3,52). À l'inverse, l'ingestion aiguë d'alcool est un facteur de protection indépendant (OR = 0,12 pour la mortalité) [53].

Le mécanisme de ces effets est bien connu : la consommation chronique d'alcool augmente la synthèse l'isoforme CYP-2E1 du cytochrome P-450. La part de paracétamol métabolisé en NAPQI est ainsi plus conséquente. Au même titre qu'un sujet dénutri, le patient alcoolique doit limiter sa consommation à 2 grammes par jour [54].

### **II.4.3. Consommation régulière de paracétamol**

Une consommation régulière de paracétamol induit un déclin des réserves de glutathion hépatique. Lorsque la concentration en glutathion est inférieure à 30 % de la concentration normale, il perd sa capacité à inactiver le NAPQI [55]. L'ingestion chronique de doses thérapeutiques de paracétamol provoque une élévation persistante des transaminases, quand bien même la concentration sérique du paracétamol est jugée thérapeutique [54].

### **II.4.4. Prise de préparations combinées**

Parmi les cas de toxicité non-intentionnels, 35 % des intoxications sont liées à la prise concomitante de deux ou plusieurs préparations à base de paracétamol. De nombreuses préparations combinées associant paracétamol et opiacés ont émergé ces dernières années. La principale cause de ces surdosages est probablement un manque d'information et de reconnaissance du patient quant à la présence de paracétamol dans les spécialités [54].

### **II.4.5. Interactions avec les médicaments**

Le paracétamol est glucuroconjugué en un métabolite hydrosoluble non toxique. Toutefois, cette conjugaison peut être inhibée par des substances détruisant l'enzyme UDP glucuronyltransférase (UGT1A1), comme le phénobarbital ou la phénytoïne. Ces médicaments peuvent ainsi majorer la toxicité du paracétamol à dose thérapeutique [53].

Le paracétamol est métabolisé par le cytochrome P450. Il est donc sensible aux médicaments inducteurs enzymatiques tels que les antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine) et les antituberculeux (isoniazide et rifampicine). Cette amplification du métabolisme oxydatif augmente la production de NAPQI et prédispose à l'hépatotoxicité du paracétamol [56].

### **II.4.6. Hépatopathies chroniques**

Pour les patients atteints d'hépatopathies, chroniques ou aiguës, virale ou non, avancées au stade de cirrhose ou non ; la prise de paracétamol doit faire l'objet d'une vigilance accrue de la part du prescripteur [54]. La réduction de la masse des hépatocytes est un facteur prédisposant à une intoxication par le paracétamol.

### **II.4.7. Tabac**

Le tabac contient un certain nombre de substances inductrices enzymatiques. Il augmente la production métabolique de cytochrome P450. Par conséquent, l'usage de tabac réduirait l'efficacité plasmatique du paracétamol et augmenterait la synthèse de NAPQI.

Une étude rétrospective réalisée sur 602 patients admit pour une intoxication monodose au paracétamol évalue l'effet de la consommation de tabac sur la morbi-mortalité de l'intoxication [57]. Chez les patients tabagiques (424 patients sur 602), la concentration de paracétamol est considérablement plus élevée que dans la population non-fumeuse. Le

tabagisme augmenterait les concentrations en alanine transaminase et le rapport international normalisé INR [57].

Toutefois, les études sont insuffisantes pour connaître le réel impact pharmacocinétique de la molécule chez un patient fumeur.

## II.5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'un surdosage en paracétamol peut être difficile à déceler. Certains symptômes non spécifiques peuvent être confondus avec d'autres troubles pathologiques [58].

Voici quelques diagnostics différentiels répertoriés de l'intoxication par le paracétamol [58] :

- Syndrome hépatorénal
- Hépatite virale
- Maladie de Wilson
- Pancréatite
- Prise en charge urgente de la pancréatite
- Nécrose tubulaire aiguë
- Intoxication phalloïdienne
- Infection à cytomégalovirus
- Gastro-entérite
- Ulcère peptique
- Hépatite virale

## II.6. Méthodes de dosage de la paracétamolémie

Lors de la prise en charge d'un patient intoxiqué par le paracétamol, il est recommandé, en première intention, de déterminer la concentration sanguine de paracétamol. Afin, d'évaluer cette paracétamolémie, les toxicologues emploient différentes méthodes :

- La méthode immunochimique,
- La méthode chromatographique,
- La technique colorimétrique,
- Ou la technique enzymatique.

### II.6.1. Méthode immunochimique

Cette méthode repose sur l'utilisation d'un anticorps spécifique. Elle est rapide car entièrement automatisée et ne nécessite aucune phase préliminaire de traitement de l'échantillon. Le résultat est donc obtenu rapidement. Sa spécificité et sa sensibilité sont appréciables. Toutefois, seules les molécules pour lesquelles un kit de dosage est commercialisé peuvent être dosées. Des phénomènes de réactions croisées peuvent survenir dans certains cas, l'anticorps peut reconnaître aussi bien la molécule que ses métabolites (actifs ou inactifs), ainsi, le résultat quantitatif sera biaisé [59].

La méthode immunochimique sollicite des anticorps spécifiques de la molécule à doser, ainsi qu'une forme marquée de ce même composé. « *La mise en présence d'une*

quantité connue d'anticorps, de molécule spécifique marquée et d'une quantité inconnue de molécules à doser provenant d'un échantillon, va entraîner la formation de deux types de complexes antigène-anticorps entrant en compétition, l'un avec la molécule marquée, l'autre avec la molécule à doser. Le nombre de molécules marquées se fixant à l'anticorps est inversement proportionnel au nombre de molécules non marquées initialement présentes dans l'échantillon à doser [59]. »

Enfin, il existe deux méthodes principales pour quantifier la réaction : les méthodes en phase homogène et les méthodes en phase hétérogène. Elles nécessitent au préalable la séparation des formes liées et des formes libres. Lorsque le marquage est effectué par une enzyme ou un fluorophore, la mesure est réalisée par un changement optique. Le marquage génère une différence de comportement entre la forme libre et la forme liée. Les méthodes de quantification du complexe antigène-anticorps sont la Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT) et l'immunopolarisation de fluorescence (FPIA) [59].

### II.6.2. Méthode chromatographique

La méthode chromatographique est une technique de séparation des constituants d'un mélange. Cette dispersion des composés permet leur analyse. La phase de séparation peut être réalisée en chromatographie liquide ou en chromatographie gazeuse. Ce choix dépend de la nature des composés à doser [59]. Les molécules sont ensuite quantifiées, généralement par spectrométrie de masse (méthode la plus répandue actuellement). L'analyse chromatographique nécessite un équipement particulier, elle est très sensible et spécifique, et permet le dosage des métabolites [59].

### II.6.3. Technique colorimétrique

La méthode colorimétrique de Glynn et Kendal est simple mais approximative. Elle est basée sur la nitration du paracétamol par l'acide nitrique. Il en résulte le 2-nitro-4-acétamidophénol. Ce composé est identifié en spectrophotométrie, par sa longueur d'onde de 430 nanomètres et sa couleur jaune-orangée en milieu alcalin [60].



Figure 7 : Technique colorimétrique du dosage de la paracétamolémie  
Source : ResearchGate [60]

## II.6.4. Technique enzymatique

Cette méthode utilise une enzyme spécifique d'origine bactérienne. Cette dernière désacétyle le paracétamol en aminophénol. La condensation de cet aminophénol avec l'o-crésol crée une réaction colorée. Toutefois, cette manipulation est très peu utilisée en France parce qu'elle est trop contraignante [60].

## II.7. Pronostic

Lorsqu'un patient intoxiqué par le paracétamol est diagnostiqué et pris en charge rapidement la mortalité est inférieure à 2 % [52].

Le délai tardif de présentation du patient dans un service de soin, accroît considérablement le risque d'insuffisance hépatique sévère et de décès. Un enfant de moins de 6 ans possède un meilleur pronostic qu'un adulte, du fait de sa meilleure capacité de détoxification hépatique [48]. L'intoxication par le paracétamol doit être envisagée chez tous les patients ayant ingéré du paracétamol de manière volontaire ou accidentelle. En outre, le paracétamol entraîne des symptômes minimes au stade précoce [52].

Les indicateurs de mauvais pronostic entre 24 et 48 heures après l'ingestion sont les suivants [47] :

- Un pH physiologique inférieur à 7,3
- Un niveau de créatinine supérieur à 3,4 mg/dL
- Un INR supérieur à 6,5 est un critère de transplantation hépatique d'après les critères du King's college.
- L'apparition d'une encéphalopathie hépatique de grade III ou grade IV. Les symptômes d'une encéphalopathie hépatique de grade III sont des somnolences et des confusions. Le stade IV est un coma.
- La présence d'une hypoglycémie et d'une thrombopénie
- Un bilan hépatique critique
- Un temps de prothrombine supérieur à 1,8 fois la normale

Les cliniciens peuvent déterminer la demi-vie d'élimination du paracétamol à partir de 2 concentrations sanguines. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'élimination de la molécule et de ses métabolites est retardée. Comme évoqué précédemment, la demi-vie du paracétamol est de 2 à 3 heures. En cas de cytolyse hépatique, la demi-vie augmente rapidement et la deuxième paracétamolémie ne diminue pas [47]. En pratique, les médecins attendent une diminution de moitié de la deuxième paracétamolémie, marqueur d'un bon pronostic.

### II.7.1. Nomogramme de Rumack-Matthew

Si l'heure de l'ingestion de paracétamol est connue, il est possible de déterminer l'évolution de l'intoxication grâce au nomogramme de Rumack-Matthew. Il évalue la probabilité et la gravité de l'intoxication en fonction de la concentration sérique en paracétamol et du délai écoulé depuis l'administration. Toutefois, le nomogramme ne s'intéresse qu'aux prises isolées aiguës de paracétamol [61].

La première version du nomogramme a été établie par M. Prescott, d'après une étude de cohorte de 30 patients intoxiqués à Édimbourg en Écosse. Puis, il a été repris par Rumack et Matthew, auquel ils complètent une ligne seuil de traitement [48].

Trois conditions sont nécessaires pour utiliser le nomogramme et apprécier le risque d'hépatotoxicité. Si les 3 conditions ne sont pas rassemblées, l'administration de l'antidote doit se faire sans tenir compte du nomogramme [48] :

- La prise doit être unique ;
- Les médecins doivent connaître l'heure exacte de l'ingestion ;
- Une seconde mesure de la paracétamolémie est établie 4 heures après la première.

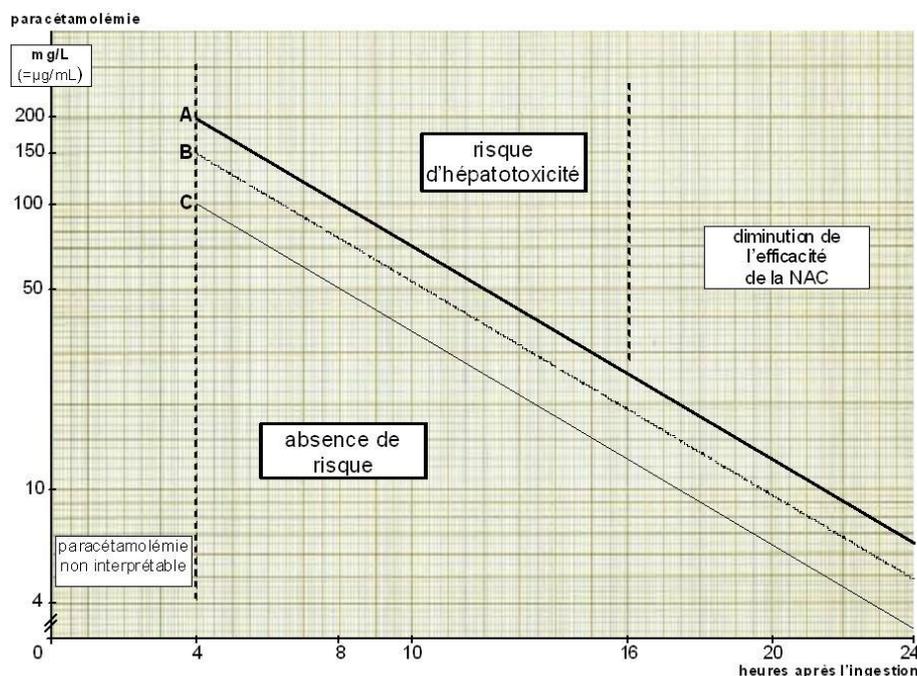


Figure 8 : Nomogramme de Rumack & Matthew (échelle semi-logarithmique)  
Source : PHARMACOMédicale [27]

Le nomogramme de Rumack et Matthew est un graphique semi-logarithmique des taux plasmatiques de paracétamol en fonction du temps. L'axe des abscisses correspond au temps après l'ingestion [47].

Les lignes obliques partagent le graphique en trois zones distinctes : zone à risque probable, risque possible et aucun risque de toxicité. La ligne supérieure représente le seuil de 200 mg/ml. Suite à la demande des autorités sanitaires américaines (FDA), elle est abaissée à 150 mg/ml. Le traitement par NAC est recommandé lorsque l'ingestion d'une surdose, supérieure à 125 mg/kg, est confirmée par le dosage de la paracétamolémie et son interprétation sur le nomogramme en prenant comme seuil de traitement la ligne de 150 mg/L à H4 [27].

La paracétamolémie doit être calculée 4 heures après l'ingestion. Si le patient est pris en charge au-delà de 8 heures après l'ingestion, il conviendra de mesurer systématiquement les alanines-transférases (ALAT), ce qui n'est pas indispensable pour un patient vu dans les

8 premières heures après l'exposition. L'antidote doit donc être prescrit si la paracétamolémie est au-dessus du seuil ou si les ALAT sont supérieurs à 50 UI/L [55]. Si l'heure d'ingestion ne peut être confirmée, une paracétamolémie peut être réalisée à H0 puis une nouvelle à H4. Cette hypothèse est estimée puis reportée sur le nomogramme [47]. Si la première paracétamolémie est critique le patient devra être pris en charge. Afin de confirmer l'intoxication ou connaître les modalités d'intoxication (temps d'ingestion inconnu), des examens complémentaires sont recommandés, comme un bilan hépatique.

Un surdosage aigu isolé en paracétamol à libération prolongée entraîne 2 pics de concentrations plasmatiques à 4 heures d'intervalle. Dans ce cas, la paracétamolémie est mesurée environ 4 heures après l'ingestion, puis une seconde est mesurée dans les 4 heures suivantes.

Il existe des calculateurs cliniques permettant de déterminer la gravité de l'intoxication en fonction de la dose ingérée. Ces calculateurs se basent sur le Nomogramme de Rumack et Matthew à partir des équations suivantes [47] :

$$\text{ToxLevel} = e^{(5.298317 - ((\text{Heure suivant ingestion} - 4) * 0.1732868))}$$

$$\text{RxLevel} = \text{ToxLevel} - (0.25 * \text{ToxLevel})$$

En pratique, ces équations sont peu utilisées contrairement aux nomogrammes plus visuels.

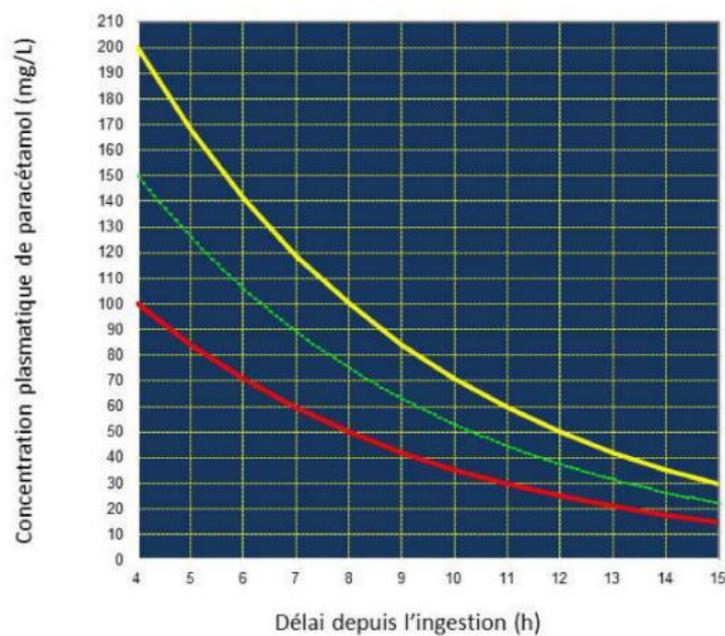


Figure 9 : Nomogramme du risque de cytolysé hépatique au décours d'une exposition à une surdose de paracétamol

Source : Acetaminophen Poisoning : What Is New [55]

Un second nomogramme estime le risque de cytolysé hépatique d'un surdosage en l'absence de traitement par NAC. En fonction de la paracétamolémie et de l'heure d'ingestion, les toxicologues peuvent déterminer le cas du patient sur la courbe. Le nomogramme ne s'applique qu'aux ingestions aiguës uniques de paracétamol dans un délai de 4 à 16 heures après l'ingestion. Il ne peut pas être utilisé pour des formes à libération prolongée [62]. La ligne

rouge (100 mg/L à H4) représente un risque de cytolyse hépatique de 1/4400, la ligne verte (150 mg/l à H4) un risque de 1/1 850 et la ligne jaune (200 mg/l à H4) un risque de 1/1 250 [55].

Un nouvel indicateur de l'hépatotoxicité du paracétamol est développé sur le marché, il s'agit des adduits aux protéines de paracétamol/cystéine. Ces biomarqueurs indiquent une exposition au paracétamol. Cependant, ils ne démontrent pas de façon concluante une hépatotoxicité. D'autres biomarqueurs sont à l'étude tels que le microARN, high-mobility group box-1 (HMGB-1) et la kératine-18. En attendant leur mise au point, ils ne sont pas utilisés en pratique [47].

## **II.8. Prise en charge de l'intoxication**

La prise en charge d'une intoxication par le paracétamol est symptomatique et spécifique. Elle est basée sur une surveillance clinique et biologique. Le diagnostic est confirmé par la paracétamolémie. Si l'ingestion d'une dose potentiellement toxique de paracétamol est supérieure à 200 mg/kg chez un enfant ou supérieure à 150 mg/kg chez un adulte, le patient sera orienté vers un service d'urgence afin de mesurer la paracétamolémie 4 heures après l'ingestion [63].

Plusieurs marqueurs témoignent d'une intoxication : le taux sérique d'aspartate aminotransférase (AST), le taux d'alanine aminotransférase (ALT), le taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), le taux d'alanine aminotransférase (ALAT), la bilirubine, l'international normalized ratio (INR), ainsi que le temps de prothrombine (temps de Quick) [63]. Les marqueurs hépatiques de référence sont l'ASAT et l'ALAT. Toute augmentation de ces derniers renseigne sur l'état fonctionnel du foie et est corrélée au stade de l'intoxication [47].

Une prise en charge rapide, associée à un traitement approprié, réduit significativement le risque de mortalité. La prise en charge est symptomatique et associée à l'administration de l'antidote : la N-acétylcystéine. La NAC n'est débutée que 4 heures après l'ingestion. Le paracétamol est dialysable, son épuration est possible mais pas systématique. La décontamination digestive par charbon activé peut être possible à condition qu'il soit administré dans les 2 heures après l'ingestion. Toutefois, le lavage gastrique et les vomissements provoqués n'ont aucune indication dans l'intoxication par le paracétamol [55].

Face à une dose supposée ingérée élevée, un traitement antidotique peut-être initié avant même les résultats biologiques. D'autres bilans aspécifiques peuvent être réalisés selon les circonstances de l'intoxication [61].

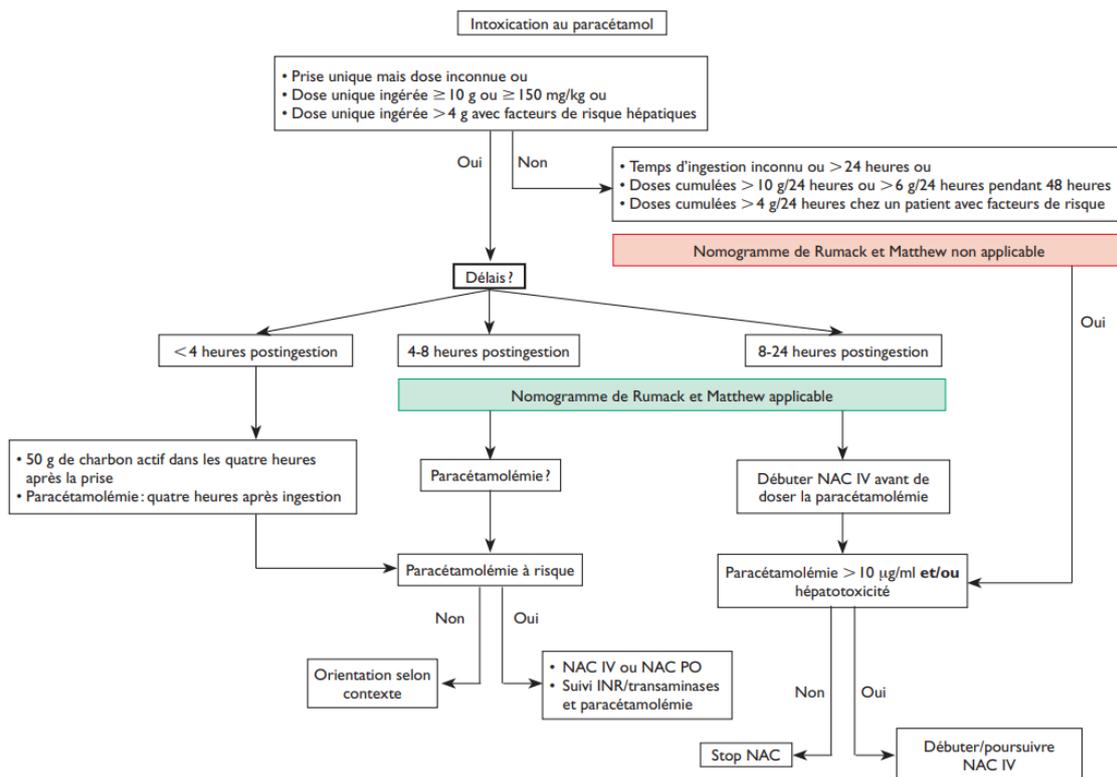


Figure 10 : Exemple d'algorithme de prise en charge de l'intoxication par le paracétamol selon Dupont et al.

Source : Revue Médicale Suisse [64]

### II.8.1. Intervention empêchant l'absorption du paracétamol

Lorsque la prise en charge est rapide et que le délai de 2 heures n'est pas encore écoulé, les médecins peuvent administrer un traitement évacuateur. Dans ces circonstances, le charbon activé est utilisé en première intention. Toutefois, en post-ingestion, il est possible d'effectuer un lavage gastrique si le paracétamol n'est pas encore absorbé au niveau intestinal. Cette méthode invasive n'est utilisée que lorsque l'usage de charbon activé n'est pas possible [52].

Le charbon activé permet l'adsorption le paracétamol dans la lumière intestinale par formation de complexes inactifs et rompt le cycle entéro-hépatique. C'est en quelque sorte une "dialyse intestinale". Il doit être administré le plus tôt possible suivant l'ingestion, à une posologie de 50 grammes chez l'adulte et 1 g/kg chez l'enfant [65].

### II.8.2. Antidote qui détoxifie le foie du NAPQI

La N-acétylcystéine (NAC) est utilisée en première intention lors de la prise en charge d'une intoxication par le paracétamol. Elle agit indirectement en pénétrant dans les cellules hépatiques et apporte des radicaux thiol SH qui pallient à l'insuffisance du système glutathion [51]. Le glutathion est un antioxydant naturel présent dans le foie nécessaire à la détoxification hépatique des molécules de paracétamol. La méthionine, quant à elle, agit en fournissant des groupes sulfhydriles pour la synthèse de glutathion. Cependant, elle est moins efficace que la

NAC et crée plus d'effets secondaires. Enfin, la NAC possède un avantage supplémentaire, elle peut être administrée par voie intraveineuse, rendant son utilisation possible dans les contextes d'urgence.

### II.8.2.1. N-acétylcystéine

Le traitement spécifique de l'intoxication par le paracétamol est la N-acétylcystéine (NAC), administrée par voie orale ou intraveineuse. Elle corrige les lésions oxydatives causées par la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) mais elle ne peut pas rétablir les cellules hépatiques déjà affectées [47]. L'administration de NAC doit être réalisée dans un délai de 4 heures suivant l'ingestion de paracétamol. La posologie orale de la NAC est 140 mg/kg en instauration de traitement puis 70 mg/kg toutes les 4 heures jusqu'à un total de 17 doses [51].

Une étude, référencant 19 études (5 164 patients), a comparé le nombre de cas d'hépatotoxicité en fonction de l'administration de NAC orale et intraveineuse. Elle démontre que les patients ayant reçu de la NAC par voie orale (12,6 % des patients) ont le même pourcentage de risque de développer une insuffisance hépatique que les patients ayant reçu de la NAC intraveineuse (13 % des patients). De plus, l'étude dévoile que l'administration tardive de NAC (plus de 10 heures), est associée à plus de cas d'hépatotoxicité qu'une administration précoce. La NAC administrée précocement possède un effet protecteur sur le foie [51]. Cette étude conclue que l'élément décisif de la protection hépatique est la rapidité de l'instauration du traitement et non la voie d'administration. L'efficacité des 2 voies d'administrations semble équivalente, mais se distingue par des effets indésirables différents. La réaction anaphylactoïde (non IgE-médiée) induite par la NAC parentérale représente la principale complication. Elle survient chez 6 à 48 % des patients. Le risque d'effets indésirables dépend de la concentration et de la vitesse de perfusion. Le centre suisse de toxicologie préconise d'étendre le temps de perfusion sur 15 à 60 minutes [64].

L'induction de vomissements est le principal problème lié à l'administration *per os*. En cas de vomissements, un antiémétique est recommandé. La prise doit être répétée si des vomissements surviennent dans l'heure après l'administration et ces derniers peuvent être prolongés [47]. Les effets secondaires les plus fréquents sont des symptômes légers tels que des nausées, des vomissements ou un rash cutané. Avec une fréquence d'apparition plus rare, il peut aussi apparaître une crise d'urticaire, un bronchospasme, de l'hypotension ou un angioœdème [53].

La NAC est commercialisée en solution injectable 200 mg/kg pour perfusions par le laboratoire Zambon® sous le nom commercial HIDONAC® [66].

Prescription d'acétylcystéine chez l'adulte (chaque flacon = 5 g/25 ml d'acétylcystéine)			Prière d'entourer le poids, la dose et le volume appropriés			
Schéma	Première perfusion		Deuxième perfusion		Troisième perfusion	
Liquide de perfusion	200 ml de soluté glucosé à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %		500 ml de soluté glucosé à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %		1000 ml de soluté glucosé à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %	
Durée de la perfusion	1 heure		4 heures		16 heures	
Dose du médicament	150 mg/kg acétylcystéine		50 mg/kg acétylcystéine		100 mg/kg acétylcystéine	
Poids du patient <sup>(1)</sup>	Volume d'Hidonac <sup>(2)</sup>		Vitesse de perfusion		Vitesse de perfusion	
kg	ml	ml/h	ml	ml/h	ml	ml/h
40 - 49	34	234	12	128	23	64
50 - 59	42	242	14	129	28	64
60 - 69	49	249	17	129	33	65
70 - 79	57	257	19	130	38	65
80 - 89	64	264	22	131	43	65
90 - 99	72	272	24	131	48	66
100 - 109	79	279	27	132	53	66
> 110 - dose max.	83	283	28	132	55	66

Figure 11 : Tableau posologique de l'HIDONAC® chez l'adulte

Source : le Vidal

### II.8.2.2. Méthionine

L'utilisation de méthionine (L-méthionine) est indiquée dans la prise en charge de l'intoxication par le paracétamol. Elle est nécessaire à la croissance normale et à la réparation des tissus de l'organisme [67].

La prise orale de méthionine devrait être effectuée dans les 10 heures suivant un surdosage par le paracétamol. Cependant, d'autres traitements plus efficaces sont utilisés en pratique [67].

## II.9. Complications de l'intoxication

### II.9.1. Complications hépatiques

Lors d'une intoxication par le paracétamol, certaines complications, comme une insuffisance hépatique, peuvent survenir. Cette altération du foie se développe en plusieurs stades : d'une insuffisance hépatocellulaire légère à une insuffisance hépatocellulaire sévère allant jusqu'au décès du patient. Les dommages causés au foie sont bien documentés et peuvent survenir dès lors que l'ingestion dépasse 150 à 250 mg/kg de paracétamol. Le risque d'apparition d'une hépatotoxicité accroît lors d'une déplétion préexistante en glutathion (malnutrition grave, anorexie, affections hépatiques) et/ou d'une formation accrue de métabolites toxiques (éthylisme chronique, médicaments inducteurs enzymatiques, prise chronique de paracétamol). L'insuffisance hépatique aiguë est occasionnée par une altération brutale et globale des fonctions hépatiques. L'atteinte est essentiellement centro-lobulaire. Les hépatocytes sont détruits, et, en parallèle, un processus de régénération hépatocytaire se met

en place rapidement. Ce mécanisme conduit à la correction de l'insuffisance hépatique et à une guérison sans séquelle [68].

Toutefois, l'insuffisance hépatique peut persister et s'aggraver. Un déséquilibre entre la production de matrice extracellulaire et une incapacité de régénération des cellules hépatiques conduit à une cirrhose. Se met alors en place un stade de cirrhose décompensée, empêchant les hépatocytes d'assurer leurs fonctions essentielles [69]. Le foie ne possède plus la capacité de synthétiser suffisamment de facteurs de coagulation sanguine. La pression sanguine s'accroît dans les veines portes (hypertension portale) et un épanchement liquidien intra-abdominal se développe, provoquant une ascite. Les toxines accumulées dans le sang dégradent la fonction cérébrale, causant un trouble majeur : l'encéphalopathie hépatique. De nouveaux vaisseaux collatéraux, qui court-circuitent le foie, peuvent se former dans l'œsophage ou dans l'estomac. Ces veines variqueuses de l'œsophage (varices œsophagiennes) ou de l'estomac (varices gastriques), sont fragiles et sujettes à la rupture hémorragique. L'insuffisance hépatique peut provoquer une insuffisance rénale, appelée syndrome hépatorénal. Le système immunitaire est également déficient rendant l'organisme plus sujet aux infections. Enfin, l'atteinte entraîne des anomalies métaboliques, telles qu'une hypokaliémie et une hypoglycémie [70].

Au stade d'encéphalopathie, les chances de guérison ne sont pas nulles. Toutefois, elle constitue une menace vitale à court terme et peut se compliquer d'un œdème cérébral, d'une défaillance circulatoire, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une défaillance respiratoire ou d'une défaillance multiviscérale. La gravité de l'hépatite aiguë est liée au degré d'altération des fonctions hépatiques [68].

En cas de destruction massive et rapide des hépatocytes, le foie peut développer une hépatite fulminante. C'est une atteinte grave du foie qui peut mener au coma ou au décès dans plus de 80 % des cas en l'absence de traitement. Elle s'installe dans un intervalle de temps très court (quelques jours à quelques semaines) et survient sur un foie auparavant sain. Dans ce cas, le taux de transaminases est généralement compris entre 5 000 et 10 000 [70]. Elle est rare, mais nécessite une hospitalisation et souvent une transplantation hépatique en urgence [70].

La transplantation hépatique restaure rapidement les fonctions hépatiques de l'organisme et interrompt la progression des complications. Il s'agit d'une intervention lourde et le délai d'obtention d'un greffon est aléatoire. La décision de transplantation doit être prise à un stade précoce de l'insuffisance hépatique aiguë, pour que le risque de décès, faute de donneur disponible, soit réduit. Le risque opératoire est faible si le patient n'a pas développé, au préalable, de défaillances multi-viscérales. En revanche, apparaît un risque de transplantation « par excès » pouvant guérir spontanément sans transplantation [68].

La transplantation hépatique est le deuxième type de transplantation d'organe la plus fréquente. Elle est la seule issue pour les patients insuffisants hépatiques sévères. Toutefois, ce n'est pas un acte anodin. La transplantation peut entraîner diverses complications, comme un rejet du greffon ou une hémorragie interne. Même si les tissus du donneur et du receveur sont hautement compatibles, un risque de rejet important existe dans les jours suivant la transplantation ainsi que dans les mois à venir. Le rejet résulte de l'attaque de l'organe transplanté par le système immunitaire du receveur qui le considère comme un corps étranger. Il peut être léger et facilement contrôlé ou il peut être sévère, entraînant la destruction du greffon. Lors de l'intervention, le foie lésé est retiré à travers une incision pratiquée dans l'abdomen et le nouveau foie est relié aux vaisseaux sanguins du receveur. Le risque

d'hémorragies est élevé et une transfusion sanguine est nécessaire lors de la plupart des opérations. En moyenne, l'intervention dure 4,5 heures et la période d'hospitalisation est de 7 à 12 jours [71].

Le receveur commence à prendre des médicaments pour inhiber son système immunitaire (immunosuppresseurs et corticoïdes) dès le jour de la transplantation. Ces immunosuppresseurs aident à réduire le risque de rejet du foie transplanté. La transplantation hépatique requiert les doses d'immunosuppresseurs plus faibles que les autres organes. Ce traitement devra être pris à vie par le patient et l'immunosuppression le rendra vulnérable à d'autres infections [71].

### **II.9.2. Encéphalopathie hépatique**

L'encéphalopathie hépatique est une détérioration de la fonction cérébrale chez les personnes atteintes de maladie hépatique sévère [72]. Elle résulte de l'accumulation d'ammoniac dans le sang normalement éliminé par le foie et qui atteint le cerveau. Lorsque la fonction hépatique est altérée, l'ammoniac, déchet de la digestion protéique, passe dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du foie. À des concentrations élevées, il est toxique pour le cerveau en ayant un effet direct sur le pH et le potentiel de membrane des cellules cérébrales. Les patients atteints peuvent présenter des confusions, une désorientation, une somnolence ou d'autres modifications du comportement [72].

### **II.9.3. Œdème cérébral**

Un œdème cérébral survient lorsque le tissu cérébral est inflammé. Les produits de dégradation des hépatocytes se propagent dans l'organisme par le sang et atteignent le cerveau. Un épanchement accumule de la matrice au niveau du cerveau et comprime les tissus contre la boîte crânienne. C'est une réaction inflammatoire du corps, afin d'acheminer une quantité supérieure de sang vers la région blessée et d'apporter les facteurs nécessaires à sa réparation. Cette inflammation déclenche donc un œdème cérébral. Ce dernier engendre des céphalées, des nausées, des vomissements, des convulsions et une altération de la conscience. Il peut être mortel, ainsi, la prise en charge d'un surdosage en paracétamol doit être rapide afin d'éviter ce type de complication [73].

### **II.9.4. Cardiotoxicité et Hématotoxicité**

Lors d'intoxications aiguës par le paracétamol, des atteintes cardiaques graves sont rapportées en littérature, comme des ischémies coronariennes ou des troubles du rythme. Ces aggravations sont détectées par une modification du segment ST sur un électrocardiogramme. Le dosage des troponines confirme le diagnostic face à des symptômes cliniques évocateurs [74].

Les données concernant cette cardiotoxicité sont très minimes. Toutefois, des décès inexpliqués et des changements électrocardiographiques associés à un empoisonnement ont effectivement bien été publiés. La cardiotoxicité directe et les modifications électrocardiographiques seraient dues à un dérèglement métabolique causé par le paracétamol [75].

### **II.9.5. Toxicité pulmonaire**

Un surdosage en paracétamol perturbe l'hémostase pulmonaire pouvant entraîner des embolies pulmonaires. C'est-à-dire l'obstruction d'une artère pulmonaire par un agrégat solide. Cette obstruction peut être un caillot sanguin (thrombus). L'inflammation hépatique causée par le paracétamol libère des substances inflammatoires. Ces dernières peuvent endommager les parois des vaisseaux sanguins et les rendre plus susceptibles de former des caillots sanguins responsables de l'embolie [76].

Les symptômes varient, mais généralement, le patient développe une dyspnée. Un dosage des D-Dimères et des gaz du sang doit être réalisé en cas de signes évocateurs. L'embolie pulmonaire est détectée par angioscanner ou par scintigraphie pulmonaire.

### **II.9.6. Atteintes digestives**

Le surdosage en paracétamol constitue un facteur de risque d'hémorragie digestive haute. Cette hypothèse est confirmée par une étude menée en 2015 sur 266 cas d'hémorragie digestive haute extériorisée. Or, l'hémorragie digestive haute est une urgence médico-chirurgicale et peut engager le pronostic vital du patient [77].

De plus, l'intoxication au paracétamol expose le patient à des atteintes du pancréas telles que des pancréatites. Le paracétamol est impliqué dans des cas de nécrose du pancréas ou des tissus voisins conduisant à des complications locales et générales, parfois mortelles [78].

### **II.9.7. Anomalies métaboliques**

Lors d'intoxications par le paracétamol, des anomalies du métabolisme du glucose ou des acidoses métaboliques peuvent survenir. L'apparition d'hypoglycémie est commune, et est facteur de mauvais pronostic en cas de persistance [79].

Les troubles de l'équilibre acido-basique impliqués sont principalement des acidoses métaboliques à trou anionique augmenté (AMTAA). Elles sont causées par l'accumulation d'acides pyroglutamiques liés à la prise de paracétamol. C'est une cause rare et méconnue de la prise chronique, à dose thérapeutique, de paracétamol en présence de facteurs de risques. Ce trouble métabolique régresse lors de l'arrêt du paracétamol [80].

Le surdosage en paracétamol mérite également de s'attarder sur l'interprétation de la lactatémie. Elle est incluse dans les critères du King's College et reflète fidèlement la réduction de la clairance hépatique du lactate en fonction de la progression de l'insuffisance hépatocellulaire. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, l'augmentation de la lactatémie serait expliquée par l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale causée par la N-acétyl-para-quinone-imine (NAPQI) [81].

Enfin, une intoxication à la molécule peut engendrer une hyperammoniémie tardive, expliquée dans la partie II.9.2 [81].

### **II.9.8. Atteintes musculaires**

Le paracétamol n'est habituellement pas connu pour engendrer des effets indésirables musculaires. Cependant, des atteintes telles que des douleurs et des faiblesse musculaires peuvent survenir dans de rares cas de surdosages.

Le vieillissement provoque une diminution de la fonctionnalité musculaire : la sarcopénie. Les muscles contribuent au métabolisme des acides aminés notamment de la cystéine circulante. Cette dernière est nécessaire à l'élimination du paracétamol. Un défaut de synthèse de cystéine est un facteur de risque de surdosage en paracétamol. Une supplémentation en cystéine est d'ailleurs recommandée chez les personnes atteintes de pertes musculaires [82].

### **II.9.9. Néphrotoxicité**

Contrairement aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, le paracétamol est considéré comme non-néphrotoxique lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques. Cependant, à des doses excessives ou à long terme, il peut être toxique pour les reins. Ce mécanisme est causé par l'accumulation de métabolites toxiques, qui par liaisons cellulaires covalentes directes, entraînent la mort apoptotique des cellules rénales [83]. En outre, la déshydratation, une mauvaise fonction rénale préexistante ou l'utilisation simultanée d'autres médicaments néphrotoxiques augmentent le risque de lésions rénales. D'après le résumé des caractéristiques produit (RCP) du médicament, l'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë. Elle s'exprime par des douleurs lombaires, une hématurie et une protéinurie. Ces derniers peuvent se développer même en l'absence de lésions hépatiques sévères [79]. Pour les stades d'insuffisance les plus élevés, une épuration extra-rénale est nécessaire [84].

Une étude analytique de 120 patients a mis en évidence un lien significatif entre la sévérité de l'atteinte hépatique et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. Elle dévoile l'importance de la prise en charge par NAC dans la prévention de l'insuffisance rénale aiguë. Les soignants doivent être sensibilisés à cette prise en charge rapide et au potentiel néphrotoxique de la molécule [83].

### **II.10. Paracétamol et foie**

Une étude menée sur 2 300 personnes, interroge sur l'ajout de pictogramme d'alerte sur la face avant des boîtes de médicaments contenant du paracétamol. Parmi la population interrogée, 75 % des sujets étaient des particuliers, 22 % des professionnels de santé, 2 % des associations de patients et 1 % des représentants de l'industrie du médicament. Ainsi, 97 % des personnes se sont déclarées favorables à l'ajout d'un message d'alerte. De plus, 90 % des participants étaient également favorables à la mise en place de mentions sur la face arrière des boîtes, visant à réduire le risque de surdosage [85].

Parmi les différents messages proposés, 85 % des sondés ont choisi les mentions « surdosage = danger ». Ce message a ensuite été adapté, après consultation des professionnels de santé, afin d'aboutir à un message concis et compréhensible. Ces travaux, confirment la nécessité de mieux informer les patients sur les risques liés aux surdosages de paracétamol.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a demandé aux laboratoires concernés de modifier leurs boîtes afin d'y faire figurer les messages d'alerte. Les laboratoires devaient respecter un délai de 9 mois pour mettre en conformité leurs boîtes. Le pictogramme doit apparaître sur la face avant des boîtes et les informations assujetties doivent figurer au verso de la boîte (dose maximale journalière, exclusion de la prise d'un autre médicament contenant du paracétamol).

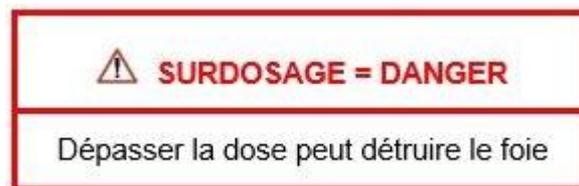


Figure 12 : Pictogramme apposé sur les boîtes contenant du paracétamol  
Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [86]

Concernant les spécialités contenant du paracétamol associé à d'autres principes actifs, l'ANSM impose aux laboratoires de faire figurer à l'avant de la boîte : « *Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol* ». Depuis une vingtaine d'années, l'ANSM entreprend différentes actions ayant pour but d'encadrer la consommation de paracétamol par le public. Pour cela, l'institution limite le nombre de prises journalières, créer des campagnes d'information aux patients et impose une mention de prudence dans toutes les publicités concernées [85].

Afin d'accompagner la délivrance au comptoir, l'Assurance-Maladie met à disposition des pharmaciens d'officines des fiches mémo sur la bonne dispensation du paracétamol (annexe numéro 2).

## II.11. Intoxication chronique

Une prise chronique ou des surdosages répétés en paracétamol contribuent à l'apparition d'une hépatotoxicité [53].

Le surdosage chronique n'est pas forcément malintentionné, il peut être expliqué par des doses répétées dans le seul objectif de soulager une douleur. Toutefois, ces administrations sur une longue période induisent un dysfonctionnement hépatique. Les symptômes peuvent être absents ou évoquer les symptômes d'une atteinte aiguë. Ils peuvent se manifester sous la forme de saignements digestifs ou de jaunisse [63]. Le nomogramme Rumack et Matthew n'est d'aucune utilité en cas de prise chronique.

En se fondant sur 8 études existantes, l'équipe de chercheurs du professeur Philip Conaghan de l'hôpital britannique de Leeds, a démontré un taux de mortalité accru pouvant atteindre jusqu'à 63 % chez les patients consommant des doses de paracétamol de manière répétée de 3 grammes par jour [87]. Pourtant, ce dosage correspond aux recommandations journalières de paracétamol. De plus, la prise régulière de paracétamol augmente le risque de maladies cardiovasculaires, d'hémorragies digestives et d'atteintes rénales selon les résultats de l'étude. Cette analyse est publiée par la revue britannique *Annals of The Rheumatic*

Diseases du groupe British Medical Journal (BMJ). Selon les chercheurs, le risque est d'autant plus important que la consommation est forte et qu'elle dure. « *L'étude montre que quand on dépasse 3 grammes par jour pendant deux semaines ou plus on commence à rentrer dans une zone à risques plus élevés* » [87], d'après François Chast, chef du service de pharmacie clinique à l'Hôpital Cochin-Hôtel Dieu [87].

Physiologiquement, la prise chronique de paracétamol favorise l'apparition d'acidose métabolique à trou anionique augmenté (AMTAA). Décrite principalement chez l'enfant, elle est secondaire à l'accumulation de 5-oxoproline (5-OxP). Les symptômes peuvent guérir rapidement avec un traitement approprié : arrêt immédiat du paracétamol et administration de bicarbonate devant une acidose sévère ( $\text{pH} < 7,0$ ) [88].

### **III. Étude rétrospective des cas d'intoxication par le paracétamol sur les données du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine (2017- 2022).**

---

#### **III.1. Présentation du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine.**

Créé en 1975, le Centre Antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine est une unité du centre hospitalier universitaire de Bordeaux Pellegrin. Il est l'un des 8 centres antipoison en France. Ce service travaille en étroite collaboration avec les autres services du CHU, tels que les urgences et le laboratoire de pharmacotoxicologie. Le centre d'appel du CAPTV de Bordeaux est situé proche de la régulation du SAMU centre 15 permettant une proximité de premier plan entre ces deux services [89]. Le service traite les appels, conseille et recense tous types d'intoxications (médicaments, plantes, champignons, animaux venimeux, produits industriels ou domestiques...etc).

Un service de garde, 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24, reçoit les appels de professionnels de santé ou de civils. Il conseille sur la conduite à adopter en cas d'exposition toxique et oriente vers une consultation médicale si nécessaire. Chaque appel téléphonique est traité par le médecin toxicologue. En fonction de la nature de l'appel, un rappel peut être entrepris dans les jours suivant l'exposition. Outre le travail de réponse téléphonique, les professionnels toxicologues possèdent une activité de prévention et de toxicovigilance, et enfin, ils participent à la formation des étudiants et à l'éducation de la population [90]. Les appels entrants peuvent provenir de professionnels de santé souhaitant des renseignements toxicologiques. Les appels du SAMU pour une problématique toxique peuvent directement être transférés sur la ligne téléphonique du CAPTV [89].

Le site internet de l'association des centres antipoison indique les gestes simples à réaliser en cas d'intoxication, les numéros d'urgence, les questions posées par les cliniciens lors de l'appel et la présentation de l'équipe soignante. L'équipe est composée de 5 médecins, 3 pharmaciens, 2 infirmiers et 2 secrétaires ainsi que des étudiants.

Le centre antipoison dispose de trois unités :

- Unité de Réponse Téléphonique à l'Urgence toxicologique (RTU) : ouverte 24/24 heures et 7/7 jours, composée de médecins, de pharmaciens toxicologues, d'infirmiers assistés par des étudiants en médecine et en pharmacie.
- Unité de Toxicovigilance : vigilance sanitaire qui a pour objet la surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution afin de mener des actions d'alerte, de prévention de formation et d'informations. Les problématiques toxiques doivent être déclarées au CAPTV.
- La consultation de Toxicologie médicale : sur demande d'un médecin traitant et sur accord des médecins toxicologues du centre antipoison de Bordeaux pour des situations particulières [91].

Chaque appel implique l'ouverture d'un dossier médical dans le Système d'Information des Centres Antipoison (SICAP). Ce logiciel est commun à tous les CAPTV de France.

### III.2. Contexte et objectifs

Le paracétamol un médicament non listé. Le patient peut se procurer la molécule en officine sans l'aval d'un prescripteur. Pendant la pandémie du virus de la Covid-19, il devient la molécule de première indication. Ainsi, son utilisation augmente considérablement [92].

Seul ou en association, il est une molécule présente dans de nombreuses spécialités. Dissimulé derrière un nom commercial, le patient n'a pas forcément conscience de la présence de paracétamol dans la spécialité, notamment en automédication.

Le paracétamol est réputé pour avoir peu d'effets indésirables et être relativement bien toléré par toutes les classes d'âge. Mais une intoxication par ce médicament peut entraîner des lésions hépatiques irréversibles. C'est pour cela que la présentation OTC contient maximum 8 grammes de paracétamol pour ne pas atteindre la dose toxique théorique chez un adulte, en cas d'ingestion d'une boîte entière (pour un adulte). Nos travaux avaient pour objectif principal de réaliser une étude rétrospective des données d'intoxications du centre antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine sur la période 2017-2021 afin de déterminer la typologie et les caractéristiques des intoxications référencées dans ce territoire.

### III.3. Matériel et méthodes

Les centres antipoison français alimentent la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) principalement à partir des dossiers médicaux issus des appels de régulation toxicologique.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les cas de mono-intoxications par le paracétamol pris en charge par le CAPTV de Nouvelle-Aquitaine. Les critères d'inclusion des patients sont déterminés lors de l'extraction des dossiers de la base nationale des cas d'intoxications (BNCI). Sont choisis, les intoxications recensées du 01/01/2017 au 31/12/2021 sur le territoire de Nouvelle-Aquitaine. Pour répondre à la problématique, seules les intoxications humaines sont incluses, aucune intoxication animale n'est recensée dans cette étude. Afin de déduire une conclusion plus limpide, seuls les patients mono-intoxiqués (les dossiers comportant plusieurs agents ou impliquant des associations médicamenteuses sont exclus) sont sélectionnés.

L'étude comporte 2799 dossiers après la sélection dans la BNCI et 2563 dossiers après la consolidation de la base de données.

Les variables susceptibles d'avoir été renseignées lors de la saisie du dossier sont :

- La date et l'heure de l'évènement,
- Le type et le lieu d'exposition,
- La classe et la circonstance de l'exposition,
- Le département d'exposition,
- Le sexe du patient,
- La classe d'âge et l'âge du patient,
- Le poids du patient,
- Le niveau de gravité et l'imputabilité globale,
- L'évolution finale,
- Le type d'exposition,
- Le nombre et le type d'antécédents,

- L'agent d'exposition en cause,
- La voie et la dose d'administration,
- Le contenu de l'observation médicale,
- Le nombre et le type de symptômes,
- Le nombre et les lieux de prise en charge,
- Le nombre et le type de traitements réalisés.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Date du premier épisode	Heure du premier épisode	Date de l'exposition	Identifiant fonctionnel du cas	Classe du lieu de l'exposition	Classe de la circonstance d'exposition	Circonstance de l'exposition	Département actualisé du cas	Nature (exposé/concerné)	Sexe	Classe d'âge	AGE	Poids (kg)	Gravité
14/01/2017	11:19:10	14/01/2017	440612*439250*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Masculin	3 ans - < 6 ans	3	13	Nulle
24/03/2019	21:26:00	23/03/2019	482769*481932*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Pyrénées-Atlantiques	Humain	Féminin	1 an - < 3 ans	2	13	Nulle
17/06/2020	12:48:51	17/06/2020	2006-014-041	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Masculin	1 an - < 3 ans	2,221	11	Nulle
16/08/2019	20:01:18	16/08/2019	498828*490141*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Tarn	Humain	Masculin	1 mois - < 3 mois	0,166	5	Nulle
31/01/2020	11:23:04	31/01/2020	2001-024-871	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Dordogne	Humain	Masculin	1 an - < 3 ans	2	11	Moyenne
25/01/2020	13:01:52	25/01/2020	2001-019-862	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Deux-Sèvres	Humain	Féminin	1 an - < 3 ans	2,561	15	Nulle
20/05/2018	09:54:00	20/05/2018	465733*464659*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Féminin	1 an - < 3 ans	1,666	10	Nulle
02/12/2018	19:52:00	02/12/2018	476579*475525*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Charente-Maritime	Humain	Féminin	3 ans - < 6 ans	3	12	Nulle
24/01/2020	11:13:15	24/01/2020	2001-019-009	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Masculin	6 ans - < 10 ans	8	22	Nulle
15/11/2017	22:48:00	15/11/2017	456553*455333*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Féminin	1 an - < 3 ans	2	12	Nulle
04/04/2017	09:43:00	03/04/2017	444542*443224*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Masculin	3 ans - < 6 ans	4	14	Faible
30/03/2019	10:24:00	30/03/2019	483028*482214*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Féminin	3 ans - < 6 ans	3	15	Nulle
14/06/2019	19:03:10	14/06/2019	487082*486303*2*0	Hôpital général / clinique	Accidentelle	Erreur thérapeutique	Deux-Sèvres	Humain	Féminin	6 ans - < 10 ans	7	7	Nulle
25/10/2018	18:58:56	25/10/2018	474619*473516*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Accident de la vie courante (Classique)	Corrèze	Humain	Féminin	6 ans - < 10 ans	9	30	Nulle
20/06/2017	21:13:36	20/06/2017	448214*446876*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Erreur thérapeutique	Corrèze	Humain	Masculin	3 mois - < 1 an	0,666	9	Nulle
23/06/2017	01:00:00		448366*447032*2*0	Habitation / Domicile	Accidentelle	Défaut de perception du risque (accident lié à un)	Corrèze	Humain	Masculin	3 ans - < 6 ans	3	15	Nulle

Figure 9 : Extrait du tableur Excel® des dossiers patients mono-intoxiqués par le paracétamol du CAPTV de 2017 à 2021

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

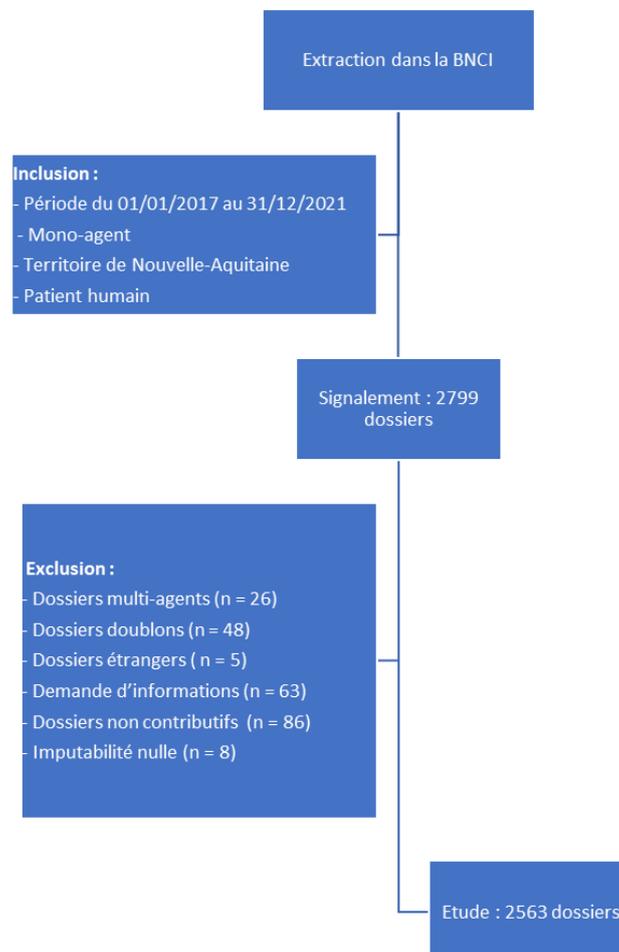
Toutes les données du fichier sont entièrement anonymisées. Chaque appel est enregistré sous un identifiant fonctionnel de cas.

### III.4. Diagramme de flux

Avant d'analyser les données, une période de sélection et de consolidation est mise en place. La relecture de chaque dossier permet de vérifier et de trier toutes les données. Une fois la consolidation terminée, l'étude ne comporte plus que 2563 dossiers.

Tableau 3 : Diagramme de flux ; Flowchart de l'étude de données de 2017 à 2021

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine



#### Critères d'exclusion :

- Les dossiers multi-agents : les dossiers étudiés sont uniquement des expositions au paracétamol. Cependant, lors de la relecture des commentaires d'observation, il persistait des dossiers de patients exposés à d'autres molécules.
- Les dossiers doublons, même si un dédoublonnage automatique est effectué lors de l'extraction, des dossiers avec des références identiques peuvent subsister.
- Les dossiers non-contributifs, ils sont incomplets et ne possèdent pas assez de données exploitables pour l'analyse.
- Les appels pour renseignements : il n'y a pas d'exposition à la molécule dans ces circonstances, ces dossiers ne sont pas introduits dans l'étude.
- Les dossiers avec une imputabilité nulle

La base de données a été complétée *a posteriori* par la variable « Circonstance détaillée ». Cette dernière précise le contexte de l'exposition à partir des commentaires écrits par les toxicologues du CAPTV :

- Enfant sans surveillance
- Tentative d'autolyse
- Erreur administration de la part des parents
- Méconnaissance des posologies
- Erreur thérapeutique
- Médicament périmé
- Cause inconnue
- Inconnue
- Intoxication chronique
- Insuffisance hépatique
- Mésusage ou surdosage médicamenteux non-suicidaire
- Erreur de voie administration
- Allergie

La définition des items thésaurus relatifs aux circonstances d'exposition est l'annexe numéro 3.

Afin de normer la gravité de l'intoxication, le score de gravité « *poisoning severity score ou PSS* » est utilisé par les toxicologues. Ce score tient compte des caractéristiques cliniques. Il nécessite un suivi du patient, mais il peut être établi à l'admission du patient ou à d'autres moments au cours de l'intoxication [93].

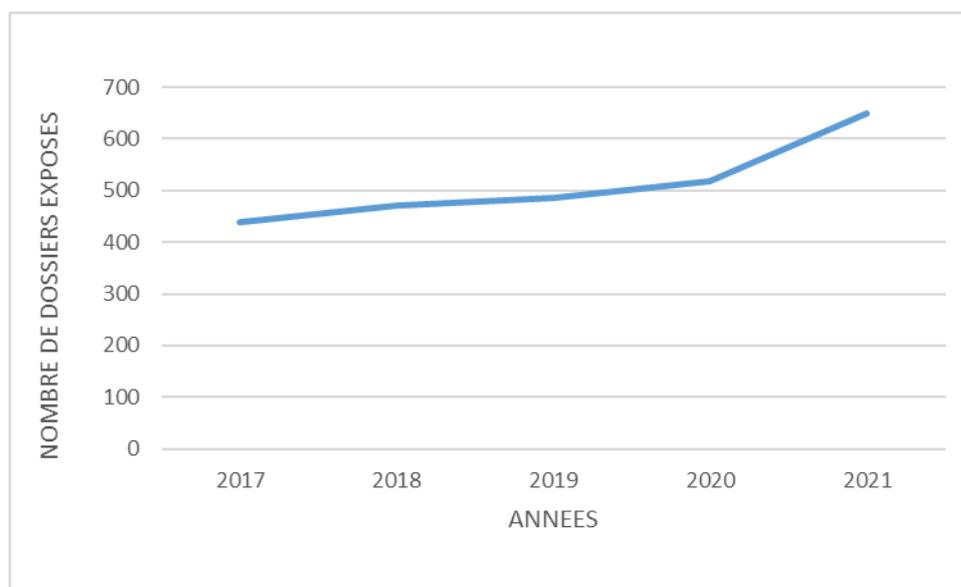
- Score = 0, gravité nulle, pas de symptôme
- Score = 1, gravité mineure, des symptômes sont présents mais peuvent être spontanément résolutifs
- Score = 2, gravité modérée, une prise en charge médicale est difficilement évitable
- Score = 3, gravité forte, le pronostic vital du patient est engagé
- Score = 4, le patient est décédé

### III.5. Résultats de l'étude des données du Centre Antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

#### III.5.1. Évolution du nombre de patients exposés

Figure 13 : Nombre de cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine



La figure 13 montre l'évolution du nombre de cas d'exposition entre 2017 et 2021 d'après les données d'appels au centre antipoison de Nouvelle-Aquitaine.

De 2017 à 2020, pour l'ensemble des mono-intoxications, nous constatons un accroissement du nombre d'appels reçus au CAPTV avec hausse de 15 % au cours de cette période.

À partir de 2020, la courbe semble montrer un accroissement plus fort encore. L'augmentation du nombre de dossiers recensés s'accroît, avec une hausse de 140 patients en un an (n = 672 en 2021).

#### III.5.2. Description de la population en fonction du sexe et de l'âge

Le sex-ratio de la population est de 0,72 (H/F) : 1487 cas impliquent des femmes et 1073 cas impliquent des hommes.

L'âge médian de notre population est de 14,0 ans ; le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> quartile s'établissant à 3,1 et 25,3 ans respectivement. L'âge maximal est de 99 ans et l'âge minimal correspond à des stades d'exposition fœtales.

Le tableau suivant illustre le nombre de cas en fonction de la classe d'âge :

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)	
In utero	1	(0,04)
< 1 mois	6	(0,2)
1 mois - < 3 mois	11	(0,4)
3 mois - < 1 an	66	(2,6)
1 an - < 3 ans	671	(26,2)
3 ans - < 6 ans	552	(21,5)
6 ans - < 10 ans	123	(4,8)
10 ans - < 15 ans	276	(10,8)
15 ans - < 18 ans	197	(7,7)
18 ans - < 25 ans	155	(6,0)
25 ans - < 65 ans	366	(14,3)
65 - < 75 ans	62	(2,4)
> 75 ans	57	(2,2)
Inconnue	20	(0,8)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 4 : Classes d'âge des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

La classification utilisée est celle de la BNCI.

Les classes les plus exprimées sont les enfants de 1 à 3 ans, et de 6 à 10 ans. En effet, elles représentent à elles deux environ la moitié de la population étudiée. Le terme enfant peut être utilisé pour un individu âgé de moins de 12 ans. Puis la catégorie « 25 - < 65 ans » est très représentée avec 366 individus.

### III.5.3. Antécédents médicaux des cas exposés

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)	
Absence d'antécédents	1580	(61,6)
Psychiatrie autre	119	(4,6)
Antécédent inconnu	128	(5,0)
Broncho-pulmonaire	36	(1,4)
Trouble dépressif	32	(1,2)
Asthme	31	(1,2)
Cardio-vasculaire	28	(1,1)
Hépatogastro-entérologie	20	(0,8)
Infectieux	18	(0,7)
Antécédent chirurgical	17	(0,7)
Neurologie	17	(0,7)
Allergie alimentaire	16	(0,6)
Tentative de suicide / IMV	16	(0,6)
Endocrinologie / Métabolisme	14	(0,5)
Rhumatologie / traumatologie	13	(0,5)
Alcoolisme	12	(0,5)
Tabagisme	11	(0,4)
Néphrologie	10	(0,4)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 5 : Antécédents médicaux des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

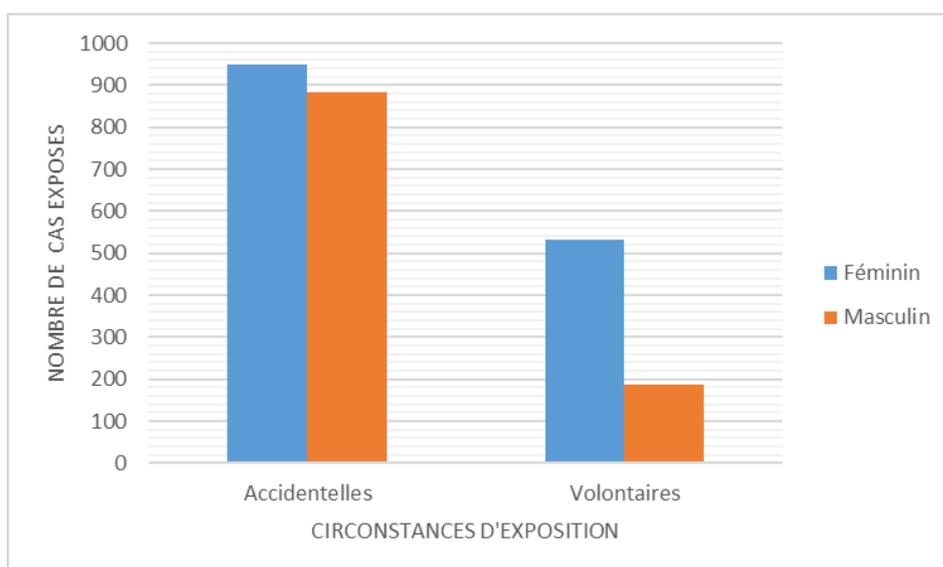
L'étude comptabilise 104 types d'antécédents. Tous les antécédents codés dans la BNCI ne sont pas comptabilisés dans le tableau, ainsi la fréquence de décision est 10 cas, soit un pourcentage supérieur à 0,35 %.

Environ 2 patients sur 3 (62 %) ne possèdent aucun antécédent pathologique. L'antécédent « Psychiatrie autre » inclut le plus de patients de l'étude, comptabilisant 119 cas (4,6 %). Puis, est référencé en seconde position les antécédents « Broncho-pulmonaire », n = 36 (1,4 %) et « Trouble dépressif », n = 32 (1,2 %).

### III.5.4. Proportion homme/femme selon les circonstances d'exposition

Figure 14 : Proportion homme/femme selon les circonstances d'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine



Nous avons vu précédemment que le sex-ratio (H/F) est de 0,72 dans notre population.

Dans l'étude, 1831 cas (71,4 %) sont des expositions accidentelles et 732 (28,6 %) sont des expositions volontaires (le patient possède, ou non, une réelle volonté de détourner l'usage de la molécule à des fins diverses).

Les femmes sont plus exposées volontairement,  $n = 533$  (20 %) et accidentellement,  $n = 949$  (37 %). On note cependant que la différence est plus importante pour les expositions volontaires avec 2,8 fois plus de cas impliquant une femme.

### III.5.5. Types d'exposition

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)	
Subaiguë	33	(1,3)
Aiguë	2525	(98,5)
Chronique	2	(0,1)
Inconnu	3	(0,1)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 6 : Type de l'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

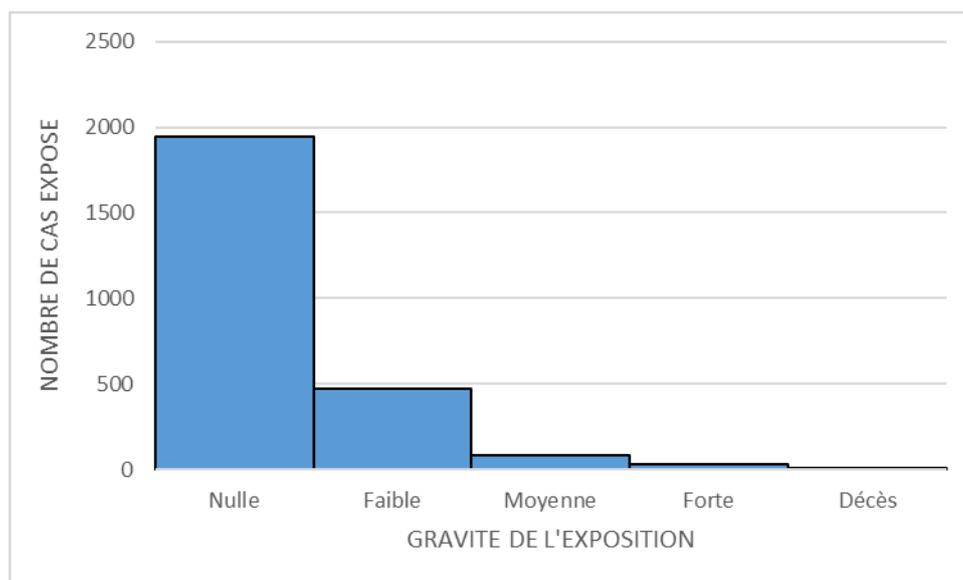
Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Le tableau 6 recense différents types d'exposition au paracétamol. Ainsi, 2525 patients (98,5 %) avaient une exposition aiguë au paracétamol et 2 patients (0,1 %) étaient exposés chroniquement, soit plus de 3 mois. Trente-trois patients (1,3 %) étaient inclus dans la catégorie subaiguë, c'est-à-dire des expositions entre 24h et 90 jours.

### III.5.6. Gravité des cas exposés

Figure 15 : Évaluation de la gravité des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine



La BNCI référence 5 différents scores de gravité qui sont représentés sur la figure 15. Pour la majorité des dossiers, la gravité de l'exposition est nulle,  $n = 1948$  (76 %). L'intoxication est de gravité faible pour 469 (18 %) cas et de gravité moyenne pour 84 (3 %) cas. Toutefois, 28 (1 %) cas correspondent à une intoxication de gravité forte et 2 patients sont décédés (0,08 %).

### III.5.7. Évolution des cas exposés

Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)		
Décès	2	(0,1)
Guérison	1512	(59,0)
Inconnue	1049	(40,9)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 7 : Évolution des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Il existe 3 issues d'évolution de la santé des patients : évolution inconnue, guérison ou décès.

Dans le recueil, 2 patients (0,1 %) sont décédés de l'intoxication et 1512 ont guéri (59 %). La base de données ne renseigne aucune indication concernant l'évolution de santé de 1049 patients (41 %).

### III.5.8. Circonstances de l'exposition

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)	
<b>Involontaire (n = 1797)</b>		
Défaut de perception du risque	1077	(42,0)
Erreur thérapeutique	686	(26,8)
Accident thérapeutique	15	(0,6)
Accident de la vie courante	13	(0,5)
Accidentelle autre	3	(0,1)
Effet indésirable autre que médicamenteux	2	(0,1)
Déconditionnement	1	(0,04)
<b>Volontaire (n = 763)</b>		
Suicide (Conduite suicidaire)	569	(22,2)
Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire	189	(7,4)
Volontaire autre	5	(0,2)
<b>Indéterminé</b>	3	(0,1)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 8 : Circonstances des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Le tableau 8 dissocie les circonstances de l'exposition au paracétamol entre volontaires et accidentelles (involontaires). Comme nous l'avons vu précédemment, l'exposition est volontaire dans environ 29 % des cas.

Lors d'expositions involontaires, environ 71 % des dossiers, la circonstance dominante est un défaut de perception du risque, elle inclut 1077 dossiers (42 %). Dans ce cas, le patient n'a pas conscience du danger du médicament et il n'y a pas de circonstance thérapeutique.

Pour 26,8 % des dossiers (n = 686), la circonstance de l'exposition est une erreur thérapeutique. Elle peut être causée par le professionnel de santé prescripteur ou le patient lui-même.

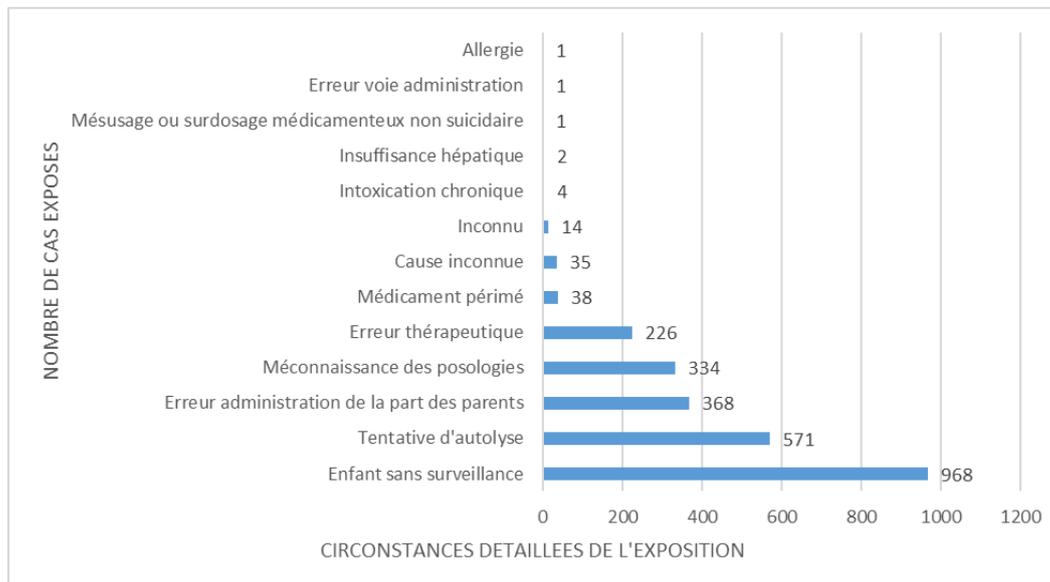
Lorsqu'il s'agit de circonstances d'exposition volontaires, le suicide est la principale cause d'exposition avec 569 dossiers comptabilisés (22,2 %).

Enfin, la deuxième catégorie des circonstances volontaires la plus représentée est « Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire », elle contient 186 cas. Cette catégorie peut inclure ; par exemple, un patient qui ne suit pas les recommandations thérapeutiques afin de soulager des douleurs rebelles.

### III.5.9. Circonstances détaillées de l'exposition

Figure 16 : Circonstances détaillées des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine



La figure 16 décrit le nombre de patients en fonction des circonstances de l'intoxication de façon plus précise que celles de la BNCI.

La catégorie la plus conséquente est « Enfant sans surveillance », elle comporte 968 patients (38 %). La deuxième catégorie est « Tentative d'autolyse » incluant 571 patients (22 %). Dans cette catégorie, les patients utilisent l'agentivité de la molécule lors de tentatives de suicide. Puis dans 14,4 % des cas, n = 368, l'exposition à la molécule est une erreur d'administration des parents.

### III.5.10. Voies d'administration

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)	
Orale	2447	(95,5)
Buccale	59	(2,3)
Rectale	44	(1,7)
Intraveineuse	5	(0,2)
Oculaire	3	(0,1)
Non renseignée	2	(0,08)
Auriculaire	1	(0,04)
Vaginale	1	(0,04)
Nasale	1	(0,04)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 9 : Voies d'administration du paracétamol pour les patients exposés de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Le tableau 9 rapporte les voies d'administration impliquées chez les patients.

Parmi ces dernières, la voie orale représente la majorité des expositions, n = 2447 (95 %), à laquelle s'ajoute la voie buccale pour n = 59 (2 %). La voie buccale correspond à l'absorption par la bouche sans que le patient n'avale le comprimé.

### III.5.11. Lieux de l'exposition

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)	
Habitation / Domicile	2432	(94,9)
Inconnue	68	(2,6)
Milieu scolaire	19	(0,7)
Hôpital / clinique	12	(0,5)
Voie publique	9	(0,3)
Etablissement médico-social	8	(0,3)
Collectivité, protection infantile, hébergements	6	(0,2)
Prison / secteur pénitentiaire	4	(0,2)
EHPAD / Maison de retraite	3	(0,1)
Crèche	2	(0,1)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 10 : Lieux de l'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Le tableau 10 présente les différents lieux publics et privés où les 2563 patients de l'étude ont pris par eux-mêmes ou ont reçu par autrui du paracétamol. Il met en évidence trois grandes catégories d'environnements : domiciles, milieux scolaires et milieux médicaux.

Ainsi, 2432 (95 %) patients ont reçu du paracétamol à leur habitation/domicile. Toutefois, nous ne connaissons pas la localisation de la prise du paracétamol pour 68 (3 %) patients.

Pour les 8 autres catégories, le nombre de patients exposés est compris entre 2 et 19 cas (0,07 à 0,1 %).

### III.5.12. Appareils atteints lors de l'intoxication par le paracétamol

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 1000)	
Digestif	752	(75,2)
Général	78	(7,8)
Neurologique	77	(7,7)
Cardiovasculaire	32	(3,2)
Cutané	25	(2,5)
Respiratoire	14	(1,4)
Psychiatrie	13	(1,3)
Néphrologie	7	(0,7)
Musculaire	2	(0,2)
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>(100)</b>

Tableau 11 : Appareils atteints chez les patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Le tableau 11 rapporte toutes les atteintes anatomiques qu'ont développées les patients suite à la prise de paracétamol. Seuls les patients symptomatiques sont inclus dans cette analyse. Notons que chaque patient a souvent plusieurs appareils anatomiques touchés lors de son intoxication.

Dans 75,2 % des cas (n = 752), les symptômes sont de nature digestive (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements...etc). Puis, 78 patients (8 %) déclarent des symptômes généraux et 77 cas (8 %) ont développé des signes neurologiques.

La liste des symptômes en fonction de l'appareil atteint est dans l'annexe numéro 4.

### III.5.13. Lieux de prise en charge

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2563)	
Pas de prise en charge	1949	(76,0)
Hôpital / clinique : SAMU / urgences	367	(14,3)
Domicile	170	(6,6)
Hôpital / clinique : secteur d'hospitalisation	46	(1,8)
Hôpital / clinique : réanimation / soins intensifs	17	(0,7)
Hôpital / clinique psychiatrique	7	(0,3)
Cabinet médical libéral	6	(0,2)
Foyer d'accueil / foyer de vie	1	(0,04)
<b>Total</b>	<b>2563</b>	<b>(100)</b>

Tableau 12 : Lieux de prise en charge des patients exposés au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

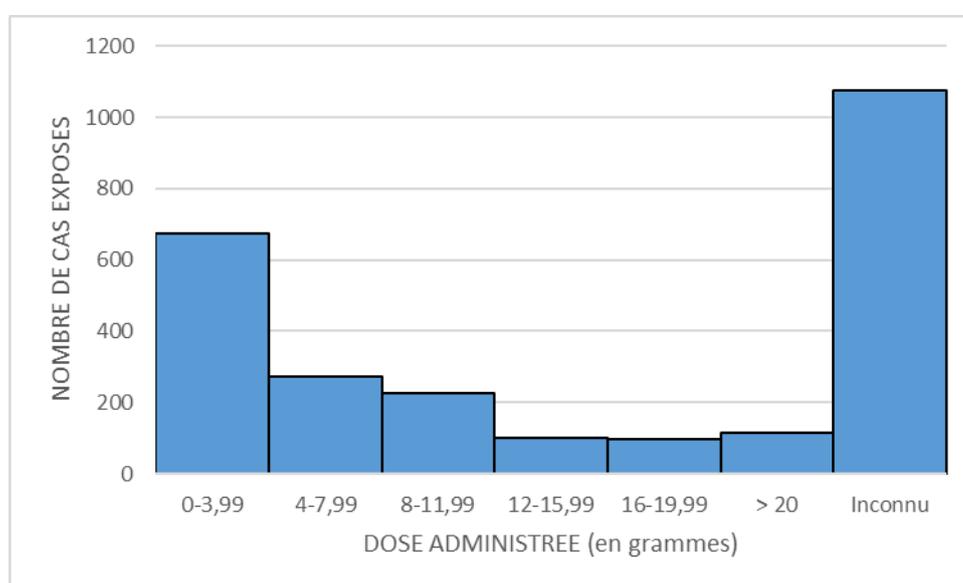
D'après le tableau 12, 1949 patients de l'étude n'ont nécessité aucune prise en charge médicale. Cette population représente 76,04 % des cas<sup>1</sup>.

Cependant, 367 patients (14 %) ont été pris en charge en hôpital public ou en clinique privée, dans un service d'accueil des urgences ou dans un service d'urgence. Tout de même, 170 patients (7 %) ont été pris en charge à leur domicile, 46 patients (2 %) ont été admis en secteur hospitalier et 17 patients (0,66 %) ont été admis en service de réanimation en soins intensifs.

### III.5.14. Doses supposées ingérées (DSI)

Figure 17 : Doses supposées ingérées des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine



La figure 17 illustre la dose de paracétamol administrée pour chacun des patients de l'étude. Avec autant de possibilités de doses supposées ingérées que de patient, le nombre de valeurs est peu exploitable. Pour cela, les doses administrées sont regroupées en intervalles de 4 grammes. Elles sont connues pour 1986 dossiers, et la moyenne est 3,33 grammes. La plus faible dose est 0,006 gramme et la plus élevée est 64 grammes.

L'intervalle incluant le plus de patients est l'intervalle 0 - 3,99 grammes, il inclut 676 patients (26 %). Nous constatons que plus la dose administrée augmente, plus le nombre de cas diminue, avec n = 274 cas (11 %) pour l'intervalle 4 - 7,99 grammes et n = 114 cas (4 %) pour des doses supérieures à 20 grammes.

Parmi les dosages documentés, 79,3 % des patients ont ingéré une dose inférieure à 10 grammes, soit la dose réputée toxique pour un adulte.

<sup>1</sup> La section « Unité d'hospitalisation de courte durée » est supprimée dans l'analyse car les patients pris en charge dans cette unité sont les mêmes que les patients présentés aux urgences. Ainsi elle est écartée afin d'éliminer les doublons sinon N = 2570.

### III.5.15. Doses supposées ingérées en fonction du poids

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 2218)					
	Population totale		Enfants		Adolescents et adultes	
0 - 9,99	14	(0,6)	12	(0,5)	2	(0,1)
10 - 19,99	96	(4,3)	54	(2,4)	42	(1,9)
20 - 29,99	177	(8,0)	71	(3,2)	106	(4,8)
30 - 39,99	211	(9,5)	125	(5,6)	86	(3,9)
40 - 49,99	107	(4,8)	71	(3,2)	36	(1,6)
50 - 59,99	126	(5,7)	86	(3,9)	40	(1,8)
60 - 69,99	119	(5,4)	91	(4,1)	28	(1,3)
70 - 79,99	127	(5,7)	104	(4,7)	23	(1,0)
80 - 89,99	150	(6,8)	111	(5,0)	39	(1,8)
90 - 99,99	96	(4,3)	74	(3,3)	22	(1,0)
100 - 109,99	118	(5,3)	78	(3,5)	40	(1,8)
110 - 119,99	71	(3,2)	40	(1,8)	31	(1,4)
120 - 129,99	79	(3,6)	52	(2,3)	27	(1,2)
130 - 139,99	68	(3,1)	43	(1,9)	25	(1,1)
140 - 149,99	65	(2,9)	32	(1,4)	33	(1,5)
150 - 159,99	64	(2,9)	42	(1,9)	22	(1,0)
160 - 169,99	59	(2,7)	25	(1,1)	34	(1,5)
170 - 179,99	44	(2,0)	17	(0,8)	27	(1,2)
180 - 188,99	47	(2,1)	26	(1,2)	21	(0,9)
190 - 199,99	11	(0,5)	2	(0,1)	9	(0,4)
> 200	369	(16,6)	128	(5,8)	241	(10,9)
<b>TOTAL</b>	<b>2218</b>	<b>(100,0)</b>	<b>1284</b>	<b>(57,9)</b>	<b>934</b>	<b>(42,1)</b>

Tableau 13 : Doses supposées ingérées en fonction du poids (mg/kg) des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Le tableau 13 rapporte toutes les doses ingérées en fonction du poids du patient en mg/kg. Ces données sont connues pour 2218 cas, ce qui représente la population étudiée dans le tableau.

Chez les enfants (patients de moins de 10 ans pour l'intoxication au paracétamol), la dose moyenne ingérée est de 124,9 mg/kg. Dans la population adolescents/adultes, cette moyenne est de 148,2 mg/kg. Dans la population des enfants, la dose minimale est 0,46 mg/kg et la dose maximale 450 mg/kg. Pour la catégorie adolescent/adulte, la dose minimale est 7,25 mg/kg et la dose maximale est 1000 mg/kg.

Dans la population des enfants, l'âge médian de la population est de 82,55 mg/kg ; avec un intervalle interquartile de 47,0 à 128,6. Pour la catégorie adolescent/adulte, cet âge médian est de 113,0 mg/kg avec un intervalle interquartile de 39,5 et 199,9 mk/kg.

La dose ingérée la plus représentée est située entre 30 et 39,99 mg/kg pour les enfants. Pour les adultes, elle est située entre 20 - 29,99 mg/kg.

La dose toxique est atteinte pour 128 enfants (dose toxique = 200 mg/kg), soit 5,8 %. Pour les adultes, la dose toxique est située entre 150 et 250 mg/kg. Lors de l'analyse, la dose retenue est 150 mg/kg. Ainsi, 354 cas ont atteint cette dose toxique (15,9 %).

### III.5.16. Examens réalisés

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 626)	
Paracétamolémie	343	(54,8)
Transaminases/ Gamma GT	192	(30,7)
Taux de prothrombine/Facteur V	33	(5,3)
<b>Total</b>	<b>568</b>	<b>(90,7)</b>

Tableau 14 : Examens réalisés lors des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

L'étude référence 31 examens réalisés aux patients exposés. Parmi les 2563 dossiers de l'étude, 626 patients ont bénéficié d'examens médicaux. Leur répartition est rapportée dans le tableau 14. Seuls les examens avec une fréquence supérieure à 5 % ont été considérés. Ainsi, les 3 examens du tableau représentent 90,7 % des examens réalisés.

D'après le tableau, 343 patients (55 %) ont bénéficié d'une mesure de la paracétamolémie. Dans presque un tiers des cas, une mesure des transaminases et/ou des gamma-GT sanguines a été réalisée (30,7 %). Enfin, 33 patients (5 %) ont reçu une estimation du taux de prothrombine ou du facteur V sanguin.

### III.5.17. Stratégies thérapeutiques

	Nombre de cas exposés (% de la population, N = 1748)	
Arrêt / ajustement du traitement	640	(36,6)
Surveillance	614	(35,1)
N-Acétyl-Cystéine / NAC	158	(9,0)
Consultation médicale immédiate	144	(8,2)
Collation / aliment	48	(2,7)
Consultation médicale différée	45	(2,6)
Décontamination cutanée des conjonctives et des muqueuses / rinçage	32	(1,8)
Charbon activé	10	(0,6)
Substitut du plasma / soluté de remplissage	10	(0,6)
Symptomatique : autre traitement	10	(0,6)
<b>Total</b>	<b>1711</b>	<b>(97,9)</b>

Tableau 15 : Stratégies thérapeutiques des expositions au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine, cas signalés au Centre Antipoison et de Toxicovigilance.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

La BNCI a rapporté 26 stratégies thérapeutiques différentes parmi les 1748 patients ayant reçu un traitement. Afin de simplifier l'analyse, la fréquence de décision pour l'apparition dans le tableau a été de 10 dossiers (soit un pourcentage supérieur à 0,57 %).

Pour 37 % des patients, n = 640, la prise en charge se résume à un arrêt du paracétamol et pour 614 patients (35 %) une surveillance. Le traitement le plus administré est la N-Acétyl-Cystéine : 158 patients (9 %) ont reçu cette molécule qui est l'antidote spécifique de l'intoxication par le paracétamol.

### **III.6. Biais et discussion des cas d'intoxication par le paracétamol sur les données du Centre Antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine**

#### **III.6.1. Biais de l'étude**

L'étude recense les dossiers de patients ayant contacté le CAPTV de Nouvelle-Aquitaine. Or, un certain nombre d'intoxications ayant eu lieu en Nouvelle-Aquitaine échappent probablement à une déclaration au centre antipoison. Ceci contribue à une sous-estimation du nombre de patients potentiels. De plus, l'analyse est concentrée sur des mono-intoxications, cette sélection exclut de nombreux autres cas d'exposition.

Pour beaucoup de dossiers, des informations sont manquantes. Toutefois, il est toujours difficile d'obtenir des informations complètes et fiables, « médicalement » parlant, de la part des patients lorsque ceux-ci contactent directement le CAPTV. Par exemple, la donnée du tabagisme est probablement sous déclarée (et n'est pas demandée systématiquement en régulation d'urgence), ce qui conduit à sa très probable sous-estimation.

Dans la BNCI, 3 dossiers décrivent une prise chronique de paracétamol. Cependant, dans les commentaires des dossiers, l'exposition est inférieure à 3 mois. Elle n'est donc pas considérée comme une exposition chronique d'après la littérature. *Stricto sensu*, il s'agit d'expositions subaiguës.

Les groupes d'âge de l'étude ne répondent pas aux classes d'âge officielles de l'OMS<sup>2</sup>. Ces dernières sont établies selon le cycle de vie de l'organisme de l'humain. Aussi, les classes d'âge utilisées en BNCI risquent de sous-estimer ou de surestimer les fréquences de certaines classes d'âge, en lien avec ces différences d'intervalle [94].

Les symptômes développés par les patients lors de l'exposition peuvent être des allergies (choc anaphylactique, rash cutané, urticaire). Toutefois, ces symptômes diagnostiqués *a posteriori*, peuvent en fait être les effets indésirables de la NAC administrée lors de la prise en charge. L'antidote est connu pour provoquer ces intolérances, comme

---

<sup>2</sup> Classification officielles des âges d'après l'OMS : 0 à 4 ans, 5 à 9 ans, 10 à 14 ans, 15 à 17 ans, 18 à 19 ans, 20 à 21 ans, 22 à 24 ans, 25 à 29 ans, 30 à 34 ans, 35 à 39 ans, 40 à 44 ans, 45 à 49 ans, 50 à 54 ans, 55 à 59 ans, 60 à 64 ans, 65 à 69 ans, 70 à 74 ans, 75 à 79 ans, 80 à 84 ans, 85 à 89 ans et 90 ans et plus.

expliqué dans la partie II.11.3.1. Il est donc difficile de déterminer si les symptômes allergiques sont provoqués par le paracétamol ou l'antidote.

### III.6.2. Discussion

Nous avons réalisé une étude rétrospective des cas d'exposition au seul paracétamol ayant été signalés au CAPTV de la Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021. Tout cas confondu, qu'il s'agisse d'une exposition volontaire ou involontaire, d'une tentative d'autolyse ou, par exemple, d'une simple erreur de dosages de la part d'un parent, plus de 2500 cas ont pu être exploités sur cette période de 5 années. Ce chiffre représente entre 1 et 2 dossiers traités chaque jour par le CAPTV.

Nous avons observé une augmentation continue, de l'ordre de 15 %, du nombre de cas annuels entre 2017 et 2020, et un pic important pour l'année 2021 avec une hausse de 25 %. L'augmentation des cas de 2017 à 2020 pourrait être corrélée à l'augmentation de la consommation de la molécule en France. Pour la seule période 2020-2021, l'augmentation pourrait être liée à l'apparition du virus de la Covid-19 ; le paracétamol étant devenu alors la molécule utilisée en première intention pendant la pandémie [92]. Sur cette même période, le nombre d'appels traités annuellement par le CAPTV de Nouvelle-Aquitaine, toutes problématiques toxiques confondues, a également augmenté.

Les moins de 18 ans représentent 70 % des cas de notre étude et un cas sur deux intéresse un enfant de moins de 14 ans. Plus précisément, les moins de 6 ans représentent quasiment, à eux seuls, la moitié de l'effectif (48 %). Cette catégorie d'âge est la plus exposée car les enfants portent à la bouche les objets qu'ils trouvent. Ils sont vulnérables et n'identifient pas les médicaments comme dangereux. Cette exposition n'est pas volontaire, elle est causée par un défaut de perception du risque de la part de l'enfant. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature : dans les pays à hauts revenus, les médicaments sont les premières substances responsables d'intoxications ; les enfants en bas âge sont les plus touchés et les intoxications sont principalement involontaires [95].

Dans une majorité de cas, aucun antécédent médical n'a été déclaré. Il existe probablement une sous-déclaration des antécédents médicaux des patients dans les dossiers de régulation, notamment lorsque les patients contactent directement le CAPTV (omissions volontaires ou non). Par exemple, parmi les adultes de notre étude (19 %), seulement 11 ont déclaré un antécédent de tabagisme. Ce taux est très faible comparativement à la population de fumeurs en France (24,5 % en 2022) [96].

Toutefois, l'antécédent le plus courant correspond à des troubles psychiatriques (5,9 % des cas, troubles dépressifs inclus). Les patients souffrant de troubles psychiatriques pourraient avoir une notion du risque altérée ou un risque de passage à l'acte suicidaire plus important. Il est important de noter que certains antécédents médicaux des patients de l'étude sont aussi des facteurs de risque de gravité/complications pour l'intoxication par le paracétamol comme l'alcoolisme ou les atteintes néphrologiques.

Tout âge confondu, les femmes représentent environ 60 % des cas. Cependant, lorsque l'intoxication est volontaire, la proportion des femmes est 28 fois supérieure à celle des hommes.

Ce constat est cohérent avec la littérature, notamment parce que la circonstance volontaire la plus courante de notre étude est l'acte suicidaire. Quel que soit le contexte, les femmes sont notoirement plus représentées dans les intoxications médicamenteuses volontaires, et les modes de décès par suicides diffèrent sensiblement selon le sexe. Pour les hommes, il s'agit de la pendaison (62 %), puis des armes (15 %). Pour les femmes, il s'agit aussi de la pendaison (40 %), puis de la prise de médicaments et autres substances (25 %) [97]. Dans la littérature, il est décrit que les intoxications médicamenteuses volontaires sont des motifs de recours fréquents des services d'urgence. Elles représenteraient même la première cause d'hospitalisation des sujets de moins de 30 ans [97].

Les expositions au paracétamol sont majoritairement aiguës dans 98 % des cas. Les personnes exposées de façon chronique sont probablement des sujets âgés atteints de douleurs chroniques. Le paracétamol est dans ce cadre utilisé par ces derniers à but antalgique pour des douleurs chroniques, malgré l'avertissement sur la nocivité d'une exposition continuelle lors de la délivrance en officine.

La gravité de l'exposition est nulle dans la majeure partie des cas (n = 1948). Seuls 28 patients parmi les 2563 ont présenté un score de gravité élevé (PSS3) et 2 patients sont décédés de l'exposition. La gravité de l'exposition dépend des antécédents médicaux (notamment de la fonction rénale et hépatique) et de la dose administrée. Dans 79,0 % des cas, la dose supposée ingérée ne dépasse pas la dose toxique, soit 10 grammes. C'est probablement ce qui peut expliquer un faible nombre de cas de gravité PSS3 et PSS4. De plus, une prise en charge précoce et l'administration de NAC dès que possible, réduisent considérablement la toxicité du paracétamol. Pour les enfants, la dose ingérée reportée au poids est en moyenne plus faible que dans la population de l'étude, soit 123,5 mg/kg. Ce dosage est bien inférieur à la dose réputée toxique (200 mg/kg) mais demeure alarmant. La dose ingérée en fonction du poids est plus connue pour les enfants car le poids des adultes est sous renseigné lors de l'enregistrement des dossiers.

L'étude rapporte 1049 cas (41 %) pour lesquels l'évolution est inconnue. Soit le dossier du patient est suffisamment rassurant pour que le CAPTV décide ne pas le suivre, soit le suivi est un échec (impossibilité de recontacter les patients). Parmi les cas dont l'évolution est connue, 2 patients sont décédés. D'après une étude des centres d'addictovigilance, menée de 2013 à 2021 dans la France entière, 21 décès seraient imputables au paracétamol, dont 11 cas dans un contexte suicidaire [98]. Mais cette étude comprend des expositions pluri-agents, elle est donc difficilement comparable avec les mono-expositions de notre base de données.

L'exposition au paracétamol est accidentelle dans 71 % des cas. Ce nombre peut s'expliquer essentiellement par la moyenne d'âge des patients de l'étude. Pour les enfants, la circonstance d'exposition majoritaire est « défaut de perception du risque », qui représente à elle seule 42,0 % de notre effectif. Parmi ce nombre, environ 90 % des cas concernent un « enfant sans surveillance ». Un enfant a une activité main-bouche très importante. Le danger augmente lorsqu'il commence à se déplacer. Si un comprimé, une gélule ou un flacon de paracétamol est à sa portée, il pourra l'ingérer sans notion du danger. Le Doliprane® 2,4 % (forme sirop) concerne 810 dossiers (donnée non présentée précédemment). Il possède un goût sucré agréable ce qui ne dissuadera pas l'enfant de le boire. La taille conséquente d'un comprimé peut causer des fausses routes lors de la déglutition. Par conséquent, les parents possèdent un rôle majeur quant à la prévention de ce type d'exposition. Ils doivent encadrer l'enfant lors de l'administration d'un médicament. Les parents doivent réduire le risque d'exposition, par exemple en disposant les médicaments en hauteur, en refermant correctement les flacons de sirop et rangeant les boîtes de médicaments en sécurité. La circonstance « défaut de perception du risque » inclut aussi les personnes âgées. L'erreur de dosage ou de confusion est plus élevée dans cette population de patients. Afin de réduire ce risque, les professionnels de santé peuvent conseiller l'utilisation d'un pilulier.

La deuxième circonstance la plus retrouvée est la tentative d'autolyse (22,3 % des dossiers). Il faut noter que la crise de la Covid-19 a affecté la santé mentale des populations. Il s'agit d'un constat global, commun à l'ensemble des régions. La dégradation de la santé mentale est continue à partir de l'automne 2020. Des indicateurs relatifs aux passages aux urgences pour contexte suicidaire et aux hospitalisations pour tentative de suicide, montrent une augmentation des séjours, particulièrement chez les jeunes de 10 à 24 ans et de sexe féminin [99]. Cette corrélation entre l'augmentation des tentatives de suicide à partir de 2020 et la hausse de l'exposition au paracétamol pourrait éventuellement être liée.

L'étude présente des voies d'administration qui ne sont pas référencées dans le RCP des spécialités contenant du paracétamol. La voie orale est la plus utilisée. Elle est la moins invasive et la plus pratique d'utilisation. La voie parentérale est utilisée en situation d'urgence ou en milieu hospitalier, expliquant le faible taux de cas recensés pour cette catégorie. Les voies buccales et nasales sont corrélées à la « circonstance enfant sans surveillance ». Lorsque l'enfant trouve un comprimé, il ne l'avale pas forcément et peut le « suçoter » ou le mettre dans le nez. Il existe des accidents de voie d'administration, par exemple, dans un dossier, la patiente s'est administrée par erreur un suppositoire en voie vaginale par confusion avec un ovule gynécologique.

L'étude des dossiers du CAPTV recense 13 lieux d'exposition. Avec 95 % dossiers comptabilisés, la catégorie « Habitation/Domicile » est largement majoritaire, correspondant notamment à des accidents domestiques. Ceci est cohérent avec les données de la littérature. En effet, les intoxications sont la 2ème cause d'accidents de la vie courante, la 1ère étant les traumatismes. Dans 85 % des cas, elles surviennent surtout avant 4 ans et sont accidentelles [100].

Dans environ deux tiers des cas, les patients ne développent aucun symptôme suite à une exposition au paracétamol. Si des symptômes viennent à se déclarer, ils peuvent être de nature digestive (douleurs abdominales, hépatalgies) dans 72,2 % des cas ou générale (fièvre, vertiges) pour 7,8 % d'entre eux. Les symptômes digestifs correspondent aux symptômes caractéristiques précoces de l'intoxication par le paracétamol décrits dans la littérature : nausées, vomissements, diarrhées. Les symptômes psychiatriques sont plutôt des symptômes liés aux circonstances de l'exposition et non au paracétamol en lui-même. Soit le patient est anxieux de son état de santé, soit il souffrait déjà de troubles psychiatriques avant son geste.

Environ 3 patients sur 4 n'ont reçu aucune prise en charge médicale ou traitement. Cette donnée est corrélée au risque de l'exposition, estimé lors de l'appel. Par exemple, un enfant ayant pris une faible dose de paracétamol, sera simplement surveillé par ses parents au domicile. Pour les autres cas, le lieu de prise en charge le plus courant est le service des urgences hospitalières (14 %).

La dose supposée ingérée (DSI) la plus représentée est l'intervalle : 0 à 3,99 grammes. Lors de l'analyse détaillée des DSI, nous remarquons que la majorité correspond à un multiple de 8 (soient 8 et 16). Cette quantité reflète le contenu d'une boîte de paracétamol OTC. Les patients s'exposent en ingérant une ou plusieurs boîtes en libre accès. Mais ces multiples de 8 peuvent être indiqués par les professionnels de santé au CAPTV lorsqu'ils ne connaissent pas la quantité exacte ingérée ou lorsque le patient ne parvient pas ou ne veut pas donner de quantité précise. Ces derniers signalent alors une quantité approximative en boîte(s) lors de leur présentation aux urgences ou lors de l'appel au CAPTV.

Dans l'étude, 15,9 % des adultes ont ingéré une dose supérieure à la dose toxique d'un adulte (150 mg/kg) et 5,8 % des enfants ont dépassé le seuil toxique de 200 mg/kg.

Les enfants ingèrent en moyenne une dose moins élevée que les adultes (124,9 mg/kg pour les enfants et 148,2 mg/kg pour les adultes). Comme nous l'avons déjà mentionné, les enfants sont essentiellement exposés accidentellement par défaut de perception du risque ou par des erreurs thérapeutiques de la part de leurs parents. Dans ces circonstances, les doses supposées ingérées sont souvent limitées. *A contrario* les adolescents/adultes s'exposent plus souvent en raison d'un geste suicidaire avec des quantités ingérées plus importantes. Cependant, pour les enfants, la dose la plus élevée (450 mg/kg) de l'étude est le cas d'un enfant de 9 ans ayant ingéré 12 sachets de 300 mg de paracétamol dans les circonstances d'un harcèlement scolaire.

L'examen médical le plus référencé dans la BNCI correspond aux recommandations : il s'agit de la paracétamolémie. Cette donnée permet aux professionnels de santé de confirmer l'exposition et de caractériser le risque toxique pendant la prise en charge du patient. L'évaluation des transaminases, du temps de prothrombines, du facteur V et des gamma-glutamyltranspeptidases correspond au bilan hépatique. Ces derniers sont capitaux pour évaluer le pronostic de l'intoxication car ils sont le reflet de la répercussion de l'intoxication sur l'organisme.

Lors de la prise en charge, la stratégie thérapeutique la plus entreprise est l'arrêt ou l'ajustement du traitement. Par exemple, dans des circonstances accidentelles, en cas d'exposition à une dose non-toxique ; il est conseillé au patient de réaliser une fenêtre thérapeutique plus étendue permettant d'éliminer le paracétamol avant d'en reprendre. La NAC, antidote de référence, est administrée dans 9,04 % des cas. Le charbon activé est administré dans 0,6 % des dossiers. Cela peut s'expliquer par son délai d'indication : il doit être administré dans les 2 heures après l'exposition. Un délai qui est rarement applicable car la présentation du patient aux urgences est souvent plus tardive. Lors de la consultation médicale (n = 8,24 %), soit les pompiers interviennent pour prendre en charge le patient, soit il est accompagné aux urgences par son entourage. Dans l'étude, 158 patients ont reçu de la NAC alors que seulement 144 patients ont bénéficié d'une consultation médicale immédiate. Après une analyse plus approfondie des dossiers, il s'avère que certains patients s'administrent eux-mêmes de la NAC *per os*, sans protocole médical. Il est possible que ces patients aient trouvé l'information sur Internet, de plus la NAC est disponible en vente libre en officine en tant que fluidifiant bronchique. Cette stratégie thérapeutique n'est pas recommandée.

## Conclusion

---

Découvert en 1878, le paracétamol est aujourd'hui le médicament le plus utilisé en France. C'est un antalgique et antipyrétique dont le mécanisme d'action demeure toutefois partiellement inconnu. Utilisé seul ou en association, il possède peu d'effets indésirables. Le paracétamol est la molécule indiquée en première intention pour le virus de la Covid-19. Cette recommandation a créé des tensions d'approvisionnement et l'ANSM a dû instaurer un cadre réglementaire afin de réguler cette pénurie.

L'intoxication par le paracétamol est vraisemblablement la première cause d'appels à un centre antipoison pour une exposition accidentelle. Lorsque les posologies ne sont pas respectées, le patient est exposé à l'hépatotoxicité de la molécule. En cas d'intoxication, un réactif électrophile, la N-acétyl-p-benzoquinone imine, n'est plus conjuguée par le glutathion et devient un métabolite toxique. L'accumulation de NAPQI entraîne des défaillances multiviscérales (foie, reins...) et des complications métaboliques (encéphalopathie-hépatique). Les symptômes de l'exposition sont peu spécifiques. Cependant, la prise en charge doit être rapide et le protocole de l'antidote dépend de la paracétamolémie du patient. Cet antidote est la N-acétylcystéine qui doit être administrée préférentiellement par voie intraveineuse, dans les 4 heures suivant l'exposition. Son administration et sa posologie sont établies selon le nomogramme de Rumack-Matthew. Si aucune prise en charge n'est effectuée, l'insuffisance hépatique peut évoluer en insuffisance terminale nécessitant une greffe hépatique et peut aboutir au décès.

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective des cas d'exposition au paracétamol du CAPTV de Nouvelle-Aquitaine sur la période 2017-2021. Sur ce territoire, les cas d'exposition à la molécule ont significativement augmenté en 5 ans. Parmi ces cas, une proportion très importante concerne un enfant de moins de 6 ans. Les expositions sont accidentelles dans 71 % des cas, aiguës dans 98 % des cas et de gravité nulle ou faible dans 95 % des cas. Comme cité dans les recommandations, l'appareil généralement atteint est l'appareil digestif (75 %), l'examen le plus réalisé est une paracétamolémie (55 %), et la stratégie thérapeutique est un arrêt du traitement ou une surveillance dans 72 % des cas ou l'administration de NAC dans 10 % des cas.

D'après notre étude, environ un enfant sur deux et environ un adulte sur quatre a ingéré une dose inférieure à celle réputée toxique, ce qui explique que trois quarts des patients n'ont pas reçu de prise en charge médicale. Toutefois, la cause « Tentative de suicide » concerne 22 % des sujets et 14 % des cas ont nécessité une prise en charge dans un service des urgences hospitalières. Notre étude a recensé 2 décès sur la période étudiée.

Enfin, la circonstance la plus représentée est « Enfant sans surveillance ». Elle concerne 38 % des cas et permet d'insister sur un message important : ne laissez jamais un médicament à la portée des enfants.

## Références bibliographiques

---

- [1] « Bien utiliser le paracétamol », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/paracetamol.html> (consulté le 2 janvier 2023).
- [2] P. Capmas-Delarue, « Les empoisonnements au paracétamol sont à la hausse ». <https://www.medisite.fr/medicaments-et-risques-sante-les-empoisonnements-au-paracetamol-sont-a-la-hausse.5530976.70.html> (consulté le 30 avril 2023).
- [3] « Paracétamol : sécurisation de la dispensation ». <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/paracetamol-securisation-de-la-dispensation> (consulté le 30 avril 2023).
- [4] « Introduction Intoxications par le paracétamol (acétaminophène) ». <http://www.efurgences.net/seformer/toxicologie/208-paracetamol.html> (consulté le 21 mars 2023).
- [5] « Coronavirus ». <https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance> (consulté le 30 avril 2023).
- [6] « Coronavirus : nombre de morts par pays dans le monde 2023 », Statista. <https://fr.statista.com/statistiques/1101324/morts-coronavirus-monde/> (consulté le 30 avril 2023).
- [7] « Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde ». <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde> (consulté le 30 avril 2023).
- [8] « Vaccin contre la Covid-19 », *Wikipédia*. 19 mars 2023. Consulté le: 30 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccin\\_contre\\_la\\_Covid-19&oldid=202450227](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccin_contre_la_Covid-19&oldid=202450227)
- [9] L. Cipolat, O. Loeb, C. Latache, E. Pape, P. Gillet, et N. Petitpain, « Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale », *Thérapies*, vol. 72, n° 4, p. 453-463, sept. 2017, doi: 10.1016/j.therap.2016.12.012.
- [10] « Paracétamol : définition et explications », *AquaPortail*. <https://www.aquaportail.com/definition-9822-paracetamol.html> (consulté le 5 avril 2023).
- [11] « Paracétamol - Historique », *Techno-Science.net*. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paracetamol-page-2.html> (consulté le 22 décembre 2022).
- [12] « Monographie acétaminophène ». Consulté le: 5 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00027671.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00027671.PDF)
- [13] « Chimie thérapeutique », *Wikipédia*. 26 février 2023. Consulté le: 9 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Parac%C3%A9tamol&oldid=201792977>
- [14] « Formule développée et brute du paracétamol ». <https://forums.futura-sciences.com/chimie/668688-formule-developpee-brute-paracetamol.html> (consulté le 8 mai 2023).
- [15] D. Modun, D. Giustarini, et D. Tsikas, « Nitric Oxide-Related Oxidative Stress and Redox Status in Health and Disease », *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2014, p. 129651, 2014, doi: 10.1155/2014/129651.
- [16] « Figure 1. Schematic synthesis of the paracetamol from paranitrophenol. », *ResearchGate*. [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-synthesis-of-the-paracetamol-from-paranitrophenol\\_fig1\\_322781611](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-synthesis-of-the-paracetamol-from-paranitrophenol_fig1_322781611) (consulté le 8 juin 2023).

- [17] « Paracétamol - Chimie », *Techno-Science.net*. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paracetamol-page-4.html> (consulté le 5 avril 2023).
- [18] « TP23 La chimie de la synthèse du paracétamol ».
- [19] J. Bonnefont, J. P. Courade, A. Alloui et A. Eschalié, *J. Bonnefont, J. P. Courade, A. Alloui et A. Eschalié, « Mechanism of the Antinociceptive Effect of Paracetamol », Drugs, vol. 63, no 2 (Spec), 2003.*
- [20] Techno-Science.net, « Paracétamol - Mécanisme d'action et devenir dans l'organisme », *Techno-Science.net*. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paracetamol-page-3.html> (consulté le 8 juin 2023).
- [21] embed, « Mécanisme d'action », *Tumblr est un lieu où vous pouvez vous exprimer, apprendre à vous connaître, et créer des liens autour de vos centres d'intérêts. C'est l'endroit où vos passions vous connectent avec les autres.* <https://embed.tumblr.com/widgets/share/button?canonicalUrl=https%3A%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2F2005%2F11%2Fmode-action-paracetamol%2F&postcontent%5Btitle%5D=Mode%20d%27action%20du%20parac%20%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2F2005%2F11%2Fmode-action-paracetamol%2F> (consulté le 26 avril 2023).
- [22] C. V. Sharma et V. Mehta, « Paracetamol: mechanisms and updates », *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*, vol. 14, n° 4, p. 153-158, août 2014, doi: 10.1093/bjaceaccp/mkt049.
- [23] « Le paracétamol emprunte les canaux calciques · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/actualite/paracetamol-emprunte-canaux-calciques/> (consulté le 5 avril 2023).
- [24] G. Pons, « Traitement de la fièvre par le paracétamol (aspect pharmacologique) », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 10, n° 3, p. 144-149, mai 1997, doi: 10.1016/S0987-7983(97)80111-9.
- [25] « 2020\_Novembre.pdf ». Consulté le: 26 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.chu-st-etienne.fr/Reseaux/CRPV/PaSAuRA/2020\\_Novembre.pdf](https://www.chu-st-etienne.fr/Reseaux/CRPV/PaSAuRA/2020_Novembre.pdf)
- [26] B. P. G. Ltd, « What dose of paracetamol for older people? », *Drug Ther. Bull.*, vol. 56, n° 6, p. 69-72, juin 2018, doi: 10.1136/dtb.2018.6.0636.
- [27] « Paracetamol ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol> (consulté le 6 janvier 2023).
- [28] « Paracétamol, utilisation & contre indications | Soulager-les-douleurs », *Gamme Doliprane & Gamme Ibuproadol | Soulager les douleurs*. <https://www.soulager-les-douleurs.fr/nos-conseils-automedication/le-bon-usage-du-paracetamol/le-bon-usage-du-paracetamol> (consulté le 6 avril 2023).
- [29] « Formes galéniques », *Posos*. <https://www.posos.co/app/medicaments/doliprane> (consulté le 3 avril 2023).
- [30] « Spécialités commerciales contenant du paracétamol », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paracetamol-2649.html> (consulté le 1 avril 2023).
- [31] « Posologies HAS ». Consulté le: 5 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct020974.pdf>
- [32] « Pharmacocinétique ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol> (consulté le 28 février 2023).
- [33] « Le CRAT-grossesse et paracétamol ». [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=32](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=32) (consulté le 6 avril 2023).

- [34] « Paracétamol : des mesures de rationnement pour éviter la rupture », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/29900-paracetamol-des-mesures-de-rationnement-pour-eviter-la-rupture.html> (consulté le 16 mars 2023).
- [35] « Résumé des caractéristiques du produit - PARACETAMOL ACCORD 500 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67770378&typedoc=R> (consulté le 6 avril 2023).
- [36] « Figure 1. Métabolisme du paracétamol. Il existe un mécanisme... », *ResearchGate*. [https://www.researchgate.net/figure/Metabolisme-du-paracetamol-II-existe-un-mecanisme-predominant-et-saturable-de\\_fig1\\_270007272](https://www.researchgate.net/figure/Metabolisme-du-paracetamol-II-existe-un-mecanisme-predominant-et-saturable-de_fig1_270007272) (consulté le 8 mai 2023).
- [37] K. Hider-Mlynarz, P. Cavalié, et P. Maison, « Etude "Augmentation de la consommation" », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 84, n° 6, p. 1324-1334, 2018, doi: 10.1111/bcp.13564.
- [38] « COMPARAISON DES DONNÉES DE VENTES DES ANTALGIQUES OPIOÏDES ENTRE LA FRANCE ET 6 PAYS EUROPÉENS EN 2015 », *OFMA*, 9 mars 2018. <http://www.ofma.fr/comparaison-donnees-de-ventes-antalgiques-opioides-entre-france-6-pays-europeens-2015/> (consulté le 6 avril 2023).
- [39] I. de Foucaud, « Coronavirus: le risque de pénurie de Doliprane est limité », *Challenges*, 4 mars 2020. [https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/coronavirus-pourquoi-le-risque-de-manquer-de-doliprane-est-tres-limite\\_701388](https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/coronavirus-pourquoi-le-risque-de-manquer-de-doliprane-est-tres-limite_701388) (consulté le 14 mars 2023).
- [40] « Sénat-Pénurie de paracétamol et de certains antibiotiques - Sénat ». <https://www.senat.fr/questions/base/2023/qSEQ230205287.html> (consulté le 17 mars 2023).
- [41] « Actualité - Tensions d'approvisionnement en paracétamol : l'ANSM publie la liste des médicaments pédiatriques à utiliser selon le poids de l'enfant - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-paracetamol-lansm-publie-la-liste-des-medicaments-pediatriques-a-utiliser-selon-le-poids-de-lenfant> (consulté le 17 mars 2023).
- [42] « Actualité - Paracétamol : limiter les tensions d'approvisionnement qui se prolongent - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-limiter-les-tensions-dapprovisionnement-qui-se-prolongent> (consulté le 16 mars 2023).
- [43] L. Nouvelle, « Pour Upsa et Sanofi, les tensions sur le paracétamol en France ne sont pas liées à la production... mais à la consommation », nov. 2022, Consulté le: 17 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/pour-upsa-et-sanofi-les-tensions-sur-le-paracetamol-en-france-ne-sont-pas-liees-a-la-production-mais-a-la-consommation.N2070502>
- [44] É. Larousse, « Définitions : surdosage - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/surdosage/75650> (consulté le 8 mai 2023).
- [45] É. Larousse, « Définitions : intoxication - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/intoxication/43940> (consulté le 8 mai 2023).
- [46] « UVED - Cours ». [http://uved.univ-nantes.fr/GRCPB/sequence3/html/chap1\\_part4\\_1.html](http://uved.univ-nantes.fr/GRCPB/sequence3/html/chap1_part4_1.html) (consulté le 6 avril 2023).
- [47] « Intoxication par le paracétamol - Blessures; empoisonnement », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/intoxications-empoisonnements/intoxication-par-le-parac%C3%A9tamol> (consulté le 20 mars 2023).
- [48] B. Mégarbane, « Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? », 2017.
- [49] F. Guéniau, J. Billaroch, et P. Bellot, « Dossier de presse Février 2020 ».

- [50]pourquidocteur.fr, « Paracétamol : comment un surdosage attaque le foie », *www.pourquidocteur.fr*, 5 février 2014. <https://www.pourquidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/5291-Paracetamol-comment-un-surdosage-attaque-le-foie> (consulté le 27 avril 2023).
- [51]Baud, Frédéric et Garnier, Robert, « Toxicologie clinique », Paris: Lavoisier Médecine-Sciences, 2017.
- [52]C. Decoster, « PARACÉTAMOL : QUELLE EST RELLEMENT LA DOSE TOXIQUE ? ».
- [53]intracto, « Traitement des intoxications au paracétamol », *Centre Antipoisons Belge*. <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/traitement-des-intoxications-au> (consulté le 11 avril 2023).
- [54]M. Seirafi, A. Iten, et A. Hadengue, « Paracétamol: toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque », *Rev Med Suisse*, vol. 129, p. 2345-2349, oct. 2007.
- [55]Mégarbane, *Acetaminophen Poisoning : What Is New*, Lavoisier.
- [56]I. S. Albichr et P. Hantson, « Le paracétamol à dose thérapeutique : quelles populations à risque d'hépatotoxicité ? », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 30, n° 1, p. 19-34, févr. 2018, doi: 10.1016/j.toxac.2017.11.002.
- [57]L. E. Schmidt et K. Dalhoff, « The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 18, n° 10, p. 979-985, nov. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01789.x.
- [58]S. Agrawal et B. Khazaeni, « Acetaminophen Toxicity », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 27 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>
- [59]« Principes des méthodes de dosage - notion de sensibilité et précision... » <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/41-principes-des-methodes-de-dosage-notion-de-sensibilite-et-precision> (consulté le 27 avril 2023).
- [60]S. Garrec, P. Burnat, et P. Gentes, « Paracétamol technique colorimétrique », vol. 45, p. 227-242, janv. 1994.
- [61]« Intoxication au Paracétamol - Urgences-Online ». <https://urgences-serveur.fr/intoxication-au-paracetamol.html> (consulté le 11 avril 2023).
- [62]N. Long, « Paracetamol toxicity », *Life in the Fast Lane • LITFL*, 22 mai 2019. <https://litfl.com/paracetamol-toxicity/> (consulté le 27 avril 2023).
- [63]esculape, « Intoxication par le Paracétamol : causes, symptômes, traitement », *Esculape*, 13 août 2022. <https://www.esculape.com/urgence/paracetamol-intoxication.html> (consulté le 11 avril 2023).
- [64]M. Ramlawi, C. Marti, et F. Sarasin, « Intoxication aiguë au paracétamol », *Rev. Médicale Suisse*, 2013.
- [65]« Charbon activé ». <https://www.sfmu.org/toxin/TRAITEMT/CHARACTI.HTM> (consulté le 11 avril 2023).
- [66]« HIDONAC 200 mg/mL Solution for I.V. Injection », *Cathay Drug*. <https://cathaydrug.com/product/hidonac-200-mg-ml-solution-for-i-v-injection/> (consulté le 17 mai 2023).
- [67]« La méthionine : Avantages, effets secondaires, dosage et interactions », *Santé.VIP*. <https://sante.vip/la-methionine-avantages-effets-secondaires-dosage-et-interactions/> (consulté le 27 avril 2023).

- [68] « Hépatite grave : quand adresser les patients pour une transplantation ? », *FMC-HGE*. [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/hepatite-grave-quand-adresser-les-patients-pour-une-transplantation/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/hepatite-grave-quand-adresser-les-patients-pour-une-transplantation/) (consulté le 30 avril 2023).
- [69] H. Gilgenkrantz et P. Bossard, « HNF4 $\alpha$  : un prince charmant pour l'insuffisance hépatique terminale ? », *médecine/sciences*, vol. 31, n° 11, Art. n° 11, nov. 2015, doi: 10.1051/medsci/20153111004.
- [70] « Insuffisance hépatique - Troubles du foie et de la vésicule biliaire », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-foie-et-de-la-v%C3%A9sicule-biliaire/manifestations-cliniques-des-maladies-du-foie/insuffisance-h%C3%A9patique> (consulté le 30 avril 2023).
- [71] « Transplantation hépatique - Troubles immunitaires », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/transplantation/transplantation-h%C3%A9patique> (consulté le 30 juillet 2023).
- [72] « Encéphalopathie hépatique - Troubles du foie et de la vésicule biliaire », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-foie-et-de-la-v%C3%A9sicule-biliaire/manifestations-cliniques-des-maladies-du-foie/enc%C3%A9phalopathie-h%C3%A9patique> (consulté le 27 avril 2023).
- [73] « Œdème cérébral - Lésion Cérébrale Canada », 2 septembre 2020. <https://braininjurycanada.ca/fr/lesion-cerebrale-non-traumatique/oedeme-cerebral/> (consulté le 27 avril 2023).
- [74] G. Grenet *et al.*, « Toxicité cardiaque du paracétamol ? », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 30, n° 3, p. 187, sept. 2018, doi: 10.1016/j.toxac.2018.07.072.
- [75] U. Ralapanawa, K. P. Jayawickreme, E. M. M. Ekanayake, et A. M. S. D. M. Dissanayake, « A study on paracetamol cardiotoxicity », *BMC Pharmacol. Toxicol.*, vol. 17, n° 1, p. 30, déc. 2016, doi: 10.1186/s40360-016-0073-x.
- [76] « Embolie pulmonaire (EP) - Troubles pulmonaires et des voies aériennes », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/embolie-pulmonaire/embolie-pulmonaire-ep> (consulté le 29 avril 2023).
- [77] « SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/les-hemorragies-digestives-hautes-quels-facteurs-%20sur%20pronostiques> (consulté le 29 avril 2023).
- [78] « Pancréatites aiguës : parfois dues à des médicaments ». <https://www.prescrire.org/fr/3/31/48851/0/NewsDetails.aspx> (consulté le 29 avril 2023).
- [79] « Résumé des caractéristiques du produit - PARACETAMOL AHCL 1 g, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61754805&typedoc=R> (consulté le 29 avril 2023).
- [80] C. Lemoine, N. Le Gouellec, M. Ulrich, C. Cartery, T. Quemeneur, et M. J. Guerry, « Acidose pyroglutamique au paracétamol : une cause méconnue d'acidose métabolique à trou anionique élevé », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 13, n° 5, p. 387-388, sept. 2017, doi: 10.1016/j.nephro.2017.08.283.
- [81] P. Hantson, « Troubles métaboliques toxiques ».
- [82] C. Mast, « Impact de la prise chronique de paracétamol sur le muscle et le besoin en cystéine chez le rat âgé.: Nutrition Humaine ».

- [83] B. Domangé *et al.*, « Intoxication au paracétamol et insuffisance rénale aiguë : à propos d'un cas », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 26, n° 4, p. 218, déc. 2014, doi: 10.1016/j.toxac.2014.09.019.
- [84] B. Domangé *et al.*, « Néphrotoxicité sous-estimée du paracétamol : à propos de 9 cas », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 29, p. S68, mai 2017, doi: 10.1016/j.toxac.2017.03.100.
- [85] « Actualité - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique> (consulté le 4 avril 2023).
- [86] « Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament> (consulté le 8 mai 2023).
- [87] « Prendre du paracétamol à long terme et à hautes doses peut être risqué », *Le Temps*, 3 mars 2015. Consulté le: 12 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.letemps.ch/sciences/prendre-paracetamol-long-terme-hautes-doses-risque>
- [88] « Traitement de l'acidose 5-oxoprolinique survenue dans un contexte d'intoxication chronique au paracétamol : place de la N-Acétyl-Cystéine ? », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 26, n° 4, p. 211-212, déc. 2014, doi: 10.1016/j.toxac.2014.09.007.
- [89] « Centre de toxicologie », *Découvrir*. <https://www.chu-bordeaux.fr/> (consulté le 3 novembre 2022).
- [90] « Bordeaux », *Association des centres antipoison et de toxicovigilance*. <https://centres-antipoison.net/capbordeaux> (consulté le 14 juillet 2023).
- [91] « Toxicovigilance », *Association des centres antipoison et de toxicovigilance*. <https://centres-antipoison.net/toxicovigilance> (consulté le 21 mars 2023).
- [92] « Coronavirus : le paracétamol reste le premier choix en cas de fièvre et de douleur | AFMPS ». [https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus\\_le\\_paracetamol\\_reste\\_le\\_premier\\_choix\\_en\\_cas\\_de\\_fievre\\_et\\_de\\_douleur](https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_le_paracetamol_reste_le_premier_choix_en_cas_de_fievre_et_de_douleur) (consulté le 2 juillet 2023).
- [93] H. E. Persson, G. K. Sjöberg, J. A. Haines, et J. P. de Garbino, « Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning », *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, vol. 36, n° 3, p. 205-213, janv. 1998, doi: 10.3109/15563659809028940.
- [94] « Catégories d'âge - groupes établis selon le cycle de vie ». <https://www.statcan.gc.ca/fr/concepts/definitions/age2> (consulté le 12 avril 2023).
- [95] N. Fabresse et J.-C. Alvarez, « Épidémiologie des intoxications aiguës », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 32, n° 4, p. 291-300, déc. 2020, doi: 10.1016/j.toxac.2020.06.004.
- [96] « En 2022, la France compte toujours près de 12 millions de fumeurs quotidiens ». <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/en-2022-la-france-compte-toujours-pres-de-12-millions-de-fumeurs-quotidiens> (consulté le 1 août 2023).
- [97] « Cours IFSI - Les intoxications médicamenteuses volontaires », *Infirmiers.com*. <https://www.infirmiers.com/etudiants/cours-et-tests/cours-ifsi-les-intoxications-medicamenteuses-volontaires> (consulté le 7 juillet 2023).
- [98] « Accueil », ANSM. <https://ansm.sante.fr/> (consulté le 7 juillet 2023).
- [99] « Conduites suicidaires dans les régions françaises pendant et à la suite de la crise sanitaire ». <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/conduites-suicidaires-dans-les-regions-francaises-pendant-et-a-la-suite-de-la-crise-sanitaire> (consulté le 17 juillet 2023).

[100] « Intoxication par voie orale (par ingestion) ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/accidents-domestiques/intoxication-voie-orale-ingestion> (consulté le 7 juillet 2023).

## Annexes

---

Annexe 1. Gammes de spécialités commercialisées contenant du paracétamol.....	86
Annexe 2. Fiche rappel sur la dispensation du paracétamol en officine : « Paracétamol, sécuriser la dispensation ».....	90
Annexe 3. Définition des items des thésaurus relatifs aux circonstances d'exposition .....	92
Annexe 4. Symptômes correspondants aux appareils atteints des cas d'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine.....	94

## Annexe 1. Gammes de spécialités commercialisées contenant du paracétamol.

Source : Vidal [30]

ACTIFED RHUME®
ACTIFED RHUME JOUR & NUIT®
ACTIFEDSIGN®
ACTRON®
ALGISEDAL®
ALGODOL®
ALGODOL CAFEINE®
ALGOTROPYL®
CEFALINE HAUTH®
CETAFEN®
CLARADOL®
CLARADOL CAFEINE®
CLARADOL CODEINE®
CLARIX ETAT GRIPPAL®
CODOLIPRANE®
COQUELUSEDAL PARACETAMOL®
DAFALGAN®
DAFALGAN CODEINE®
DAFALGANCAPS®
DAFALGANHOP®
DAFALGANTABS®
DALFEINE®
DOLIPRANE ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE®
DOLIPRANE®
DOLIPRANECAPS®
DOLIPRANELIQUIZ®
DOLIPRANEORODOZ®
DOLIPRANETABS®
DOLIPRANEVITAMINE®
DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE®
DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE®

DOLKO®
EFFERALGAN®
EFFERALGAN VITAMINE C®
EFFERALGANMED®
FERVEX®
FERVEXRHUME®
FLUSTIMEX®
GELUPRANE®
HUMEX RHUME®
HUMEXLIB®
HUMEXLIB ETAT GRIPPAL®
IXPRIM®
IZALGI®
KLIPAL®
KLIPAL CODEINE®
LAMALINE®
LINDILANE®
NOVACETOL®
PANADOL®
PARACETAMOL ACCORD®
PARACETAMOL AHCL®
PARACETAMOL ALMUS®
PARACETAMOL ALTER®
PARACETAMOL ARROW®
PARACETAMOL ARROW CONSEIL®
PARACETAMOL ARROW LAB®
PARACETAMOL B BRAUN®
PARACETAMOL BIOGARAN®
PARACETAMOL CARELIDE®
PARACETAMOL CODEINE ARROW®
PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN®
PARACETAMOL CODEINE CRISTERS®
PARACETAMOL CODEINE EG®

PARACETAMOL CODEINE MYLAN®
PARACETAMOL CODEINE SANDOZ®
PARACETAMOL CRISTERS®
PARACETAMOL EG®
PARACETAMOL EG LABO CONSEIL®
PARACETAMOL EVOLUGEN®
PARACETAMOL KABI®
PARACETAMOL KRKA®
PARACETAMOL MYLAN®
PARACETAMOL MYLAN CONSEIL®
PARACETAMOL MYLAN PHARMA®
PARACETAMOL PANPHARMA®
PARACETAMOL RANBAXY®
PARACETAMOL SANDOZ®
PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL®
PARACETAMOL SUN®
PARACETAMOL TEVA®
PARACETAMOL TEVA CONSEIL®
PARACETAMOL TEVA SANTE®
PARACETAMOL VIATRIS®
PARACETAMOL VJ-PHARM®
PARACETAMOL ZENTIVA®
PARACETAMOL ZENTIVA CONSEIL®
PARACETAMOL ZENTIVA LAB®
PARACETAMOL ZYDUS®
PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE ARROW®
PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE BIOGARAN®
PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE MYLAN®
PARACETAMOL/CODEINE BIOGARAN®
PARACETAMOL/CODEINE MYLAN®
PARACETAMOL/CODEINE TEVA®
PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE MYLAN CONSEIL®
PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE SANDOZ CONSEIL®

PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE VIATRIS CONSEIL®
PARALYOC®
PERFALGAN®
PRONTADOL®
PRONTALGINE®
RHINOFEBRAL®
RHUMAGRIP®
SAPRAMOL®
TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW®
TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW GENERIQUES®
TRAMADOL/PARACETAMOL ARROW LAB®
TRAMADOL/PARACETAMOL BGR®
TRAMADOL/PARACETAMOL CRISTERS®
TRAMADOL/PARACETAMOL EG®
TRAMADOL/PARACETAMOL EG LABO®
TRAMADOL/PARACETAMOL EVOLUGEN®
TRAMADOL/PARACETAMOL EVOLUGEN PHARMA®
TRAMADOL/PARACETAMOL KRKA®
TRAMADOL/PARACETAMOL MYLAN GENERIQUES®
TRAMADOL/PARACETAMOL SANDOZ®
TRAMADOL/PARACETAMOL SUBSTIPHARM®
TRAMADOL/PARACETAMOL SUN®
TRAMADOL/PARACETAMOL TEVA®
TRAMADOL/PARACETAMOL ZENTIVA®
TRAMADOL/PARACETAMOL ZYDUS®
ZALDIAR®

## Annexe 2. Fiche rappel sur la dispensation du paracétamol en officine : « Paracétamol, sécuriser la dispensation »

Source : Assurance-maladie



### ENJEUX PHARMACEUTIQUES

 INDICATIONS	 DISPENSATION	 DOSAGE OPTIMAL EN L'ABSENCE D'ORDONNANCE
<p>Le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.</p> <p>La posologie est à adapter en fonction de la douleur.</p> <p>Son usage est souvent banalisé MAIS des messages d'alerte sur la toxicité du paracétamol pour le foie en cas de surdosage figurent désormais sur les boîtes.</p> <p><b>La délivrance derrière le comptoir permet de renforcer le bon usage du paracétamol par le conseil officinal.</b></p>	<p>Lors de la dispensation, veiller à :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ⓐ Rappeler au patient la posologie maximale à ne pas dépasser et lui préciser que la durée de traitement dans le cadre de l'automédication est limitée à : 5 jours en cas de douleurs et 3 jours en cas de fièvre ;</li><li>ⓑ La présence de paracétamol dans les autres traitements du patient ;</li><li>ⓒ Interroger le patient pour connaître ses habitudes d'automédication (potentiellement) cumulatives ;</li><li>ⓓ S'assurer qu'il ne stocke pas inutilement des médicaments à base de paracétamol.</li></ul> <p>L'objectif est <b>de limiter les doses cumulatives</b> de paracétamol pour éviter le surdosage qui est la 1<sup>ère</sup> cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse.</p>	<p>Chez le patient de plus de 50 kg :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ⓐ Dose initiale : 500mg ;</li><li>ⓑ Dose maximale par prise : 1 g ;</li><li>ⓒ Intervalle entre les prises : au moins 4 à 6 h (8h en cas d'insuffisance rénale sévère) ;</li><li>ⓓ Dose maximale par jour : 3 g.</li></ul> <p><b>Alerter les patients</b> de moins de 50kg, en insuffisance hépatique légère à modérée, en insuffisance rénale sévère, alcooliques chroniques ou en sevrage alcoolique récent, allergiques à l'aspirine et/ou aux AINS, ... pour les sensibiliser à avoir des posologies plus réduites adaptées à leur état.</p>

Seulement 54% des Français connaissent le risque de toxicité pour le foie du paracétamol en cas de surdosage. 10% considèrent même qu'il n'y a aucun risque à dépasser la dose recommandée de paracétamol<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <http://www.ofma.fr/paracetamol-sondage-opinionway-automedication/>

## PRINCIPES DE DÉLIVRANCE

- ③ Le paracétamol est un antalgique bien toléré, à utiliser en première intention et maniable à condition de respecter ses contre-indications et ses précautions d'emploi.
- ③ Chez la personne âgée, le paracétamol présente peu d'effets indésirables, notamment au niveau gastro-intestinal, par rapport aux autres antalgiques et/ou antipyrétiques.
- ③ Il existe un nombre important de spécialités contenant du paracétamol (200) et de nombreuses associations contenant du paracétamol associé à de la codéine, du tramadol ou de l'opium. Il peut également être associé à un antihistaminique (diphénhydramine, chlorphénamine), à un vasoconstricteur ou encore à de la caféine, de l'acide ascorbique ou de la phytothérapie. Ceci implique que le patient doit être informé du respect de la posologie maximale à ne pas dépasser.
- ③ Le paracétamol doit être pris à la plus petite dose possible et le moins longtemps possible, particulièrement en situation d'automédication.
- ③ Le paracétamol n'est pas indiqué pour les « gueules de bois », pour prévenir les douleurs musculaires (prise de paracétamol avant et après un effort sportif) ou pour faciliter le sommeil (sauf si le problème d'insomnie est lié à un problème de douleur).
- ③ Lorsque le surdosage est très important, les symptômes se manifestent en 4 stades :
  - vomissements éventuels mais de nombreuses personnes sont asymptomatiques ;
  - nausées, vomissements et douleurs abdominales ;
  - jaunisse et hémorragie (parfois les reins ne fonctionnent plus et le pancréas est enflammé) ;
  - insuffisance du foie et souvent d'autres organes potentiellement mortelle<sup>2</sup>.



Les médecins généralistes ont été sensibilisés à la question du renouvellement systématique de la prescription de paracétamol, particulièrement chez les sujets âgés.

## REPÈRES

Durée de traitement limitée à (en l'absence d'ordonnance) :

- 5 jours en cas de douleur ;
- 3 jours en cas de fièvre.

Si les douleurs persistent plus de 5 jours, la fièvre plus de 3 jours ou en cas d'aggravation ou de nouveaux symptômes, il est nécessaire de consulter un médecin.

**De nombreuses spécialités contiennent du paracétamol associé.**

## RAPPEL

La mise en œuvre de la **dispensation adaptée** aux besoins thérapeutiques du patient via un code traceur « DAD » est particulièrement pertinente pour le paracétamol<sup>3</sup>.

Le **remplissage du dossier pharmaceutique** (DP) est important pour s'assurer de la bonne observance des traitements prescrits et éviter tout risque de mésusage.

<sup>2</sup> Association américaine des centres antipoison) : 1-800-222-1222 - Le Manuel MSD

<sup>3</sup> Avenant 20 à la convention nationale des pharmaciens

### Annexe 3. Définition des items des thésaurus relatifs aux circonstances d'exposition

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Item	Définition
Accident thérapeutique	Effet indésirable supposé ou avéré consécutif à l'utilisation d'un médicament (AMM)
Accidentelle autre (circonstance)	Circonstances accidentelles non définies spécifiquement dans le thésaurus
Accidentelle indéterminée (circonstance)	Circonstances accidentelles non définies ou non connues
Alimentaire	Exposition par ingestion d'un aliment, y compris la contamination bactérienne ou chimique de cet aliment, ou la confusion alimentaire ou l'allergie
Allaitement (*)	Exposition à des substances par le biais du lait maternel
Avortement	Exposition en relation avec une manœuvre abortive
Bricolage / Ménage	Incident survenant au cours de l'exécution d'une tâche ménagère, d'une activité de bricolage ou assimilée (entretien de piscine privée, hobbies, activité associative...) en dehors de toute activité professionnelle
Accident de la vie courante (classique)	Evènement imprévu survenu au cours des activités quotidiennes, différent de ceux prévus par les items du présent thésaurus.
Criminel / Acte de malveillance	Intoxication volontaire par une tierce personne, qu'il s'agisse d'une « mauvaise blague », d'une intention de nuire ou de tuer (en excluant la soumission chimique)
Déconditionnement (accident lié à un...) (*)	Exposition accidentelle à un produit, du fait de la présence de celui-ci dans un contenant différent de celui d'origine.
Défaut de perception du risque (circonstance accidentelle lié à un) (*)	Exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant, dément, autiste ou patient ayant un autre trouble neuropsychiatrique...)
Effet indésirable autre que médicamenteux (*)	Réaction liée à l'utilisation d'une substance non médicamenteuse (cosmétique...)
Erreur thérapeutique	Erreur, quelque soit son type (prescription, délivrance, patient, médicament, forme pharmaceutique, posologie, voie...) survenant lors d'une intention de traiter, qu'il s'agisse d'un traitement prescrit ou d'une automédication.
Incendie	Exposition à des substances résultant de la combustion de matériaux
Indéterminée (circonstance)	Situation dans laquelle on ignore si l'exposition est accidentelle ou volontaire
Jardinage (accident de)	Exposition à des produits chimiques ou des plantes lors d'une activité d'entretien de jardins privés, effectuée par des particuliers
Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire (*)	Surdosage médicamenteux volontaire, en connaissance de cause, pour augmenter l'effet jugé insuffisant (calmer une douleur intense, dormir...)
Pollution / Environnement	Exposition d'une population à des substances résultant d'activité industrielle en dehors du cadre professionnel
Pollution de l'air intérieur	Exposition à des substances : - résultant du dysfonctionnement d'appareils domestiques ou de collectivité (CO, fuite de butane, propane, gaz de ville, de mazout, fuite de fréon d'un réfrigérateur...) utilisés comme moyen de chauffage de l'eau, de l'air, ou de conservation d'aliments... libérées par des matériaux de construction, qu'elles en soient constitutives ou qu'il s'agisse de produits de traitement (en excluant l'exposition lors de la mise en œuvre qui sera alors codée bricolage ou professionnelle)

Professionnel (accident)	Exposition à des substances au cours d'une activité professionnelle donc rémunérée, et en lien avec cette activité
Siphonage (accident lié à un) (*)	Accident d'aspiration d'un fluide, dans le but de le transvaser d'un contenant vers un autre.
Soumission chimique (*)	Administration à des fins délictuelles (violences volontaires, vol) ou criminelles (viol, actes de pédophilie) de substances psycho-actives à l'insu de la victime.
Suicide (Conduite suicidaire)	Intoxication volontaire destinée à : mourir, se faire du mal, alerter son entourage sur ses difficultés à vivre ou son "mal-être"
Terrorisme (accident lié à un acte de)	Utilisation ou menace d'utilisation de virus, de bactéries, de champignons, de toxines, de micro-organismes ou substances chimiques dans le but avouée de provoquer une pathologie ou le décès d'êtres humains afin d'atteindre certains objectifs, en particulier semer la terreur dans la population civile, sans déclaration de guerre officielle ni même nécessité que l'agresseur soit un État
Toxicomanie/addiction	- Consommation répétée et excessive de toxiques chimiques, médicamenteux ou végétaux liée à un comportement compulsif, incontrôlable, totalement accaparant ayant des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (émotives, sociales, économiques), susceptibles d'entraîner une tolérance, un état de dépendance physique et/ou psychique - Utilisation dans un but "récréatif" de substances inappropriées (protoxyde d'azote, HCFC, Popper's...)
Transport autre (accident de)	Exposition à une substance pendant sont transport, à l'exclusion des Transports de matière dangereuse
Transport de matière dangereuse (accident de)	Exposition à des matières dangereuses au cours de leur transport
Travaux pratiques (accident lié à une activité de)	Exposition à des substances au cours de travaux pratiques quand elle concerne l'élève ou l'étudiant (l'exposition du professeur ou du préparateur sera classée en professionnelle).
Volontaire autre (intoxication)	Intoxication volontaire non définie spécifiquement dans le thesaurus (pari avec des copains, surdosage médicamenteux volontaire pour calmer une douleur intense, pour dormir....)
Volontaire indéterminée (intoxication)	Intoxication volontaire non définie ou non connue

## Annexe 4. Symptômes correspondants aux appareils atteints des cas d'exposition au paracétamol de 2017 à 2021 en Nouvelle-Aquitaine.

Source : Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Appareils	Symptômes
Cardiovasculaire	tachycardie sinusale <140 (adulte), >160 (enfant ou nouveau-né) ou non précisée
	hypertension artérielle
	bradycardie sinusale
	palpitations
	murmure vésiculaire
Cutané	tachycardie sinusale 140-180 (adulte), <160-190 (enfant), 160-200 (nouveau-né)
	Erythème/eruption
	Ictère cutané
	Pâleur des téguments
	Urticaire allergique
	Prurit cutané
	Cutané : autre signe
Digestif	Vomissements
	Douleurs abdominales
	Nausées
	Diarrhées
	Douleur épigastrique/RGO/pyrosis
	Hépatite aiguë
	Vomissements persistants
	Hépatite fulminante
	Atteinte hépatique (mouvement de transaminases)
	Douleur oropharyngée/odynophagie
	hépato-digestif : autre signe
	Hépatomégalie
	Hématémèse
	Hépatalgie
	rectorragie
	Pancréatite aiguë
	ulcère
	Insuffisance hépatique
	Constipation
	Cholestase
Général	Anorexie
	Asthénie
	Hyperthermie/fièvre
	Malaise
	choc anaphylactique/réaction anaphylactoïde
	Hypokaliémie - $3,4 \geq [K] \geq 3$ mmol/l
	œdème régional ou d'un membre
	épistaxis
	Acidose métabolique
	thrombopénie - $< 150$ G/L
	hyponatrémie - $[Na] < 135$ mmol/l
	hyperleucocytose - $> 10$ G/l
	Hypersudation
adénopathie	
bouffées de chaleur	
Musculaire	rhabdomyolyse - $10000 \geq [CPK] > 1500$ UI/l
	lombalgie
Inconnu	aucun symptôme constaté
Néphrologie	symptômes indéterminés
	insuffisance rénale aiguë
Neurologique	anurie
	vertiges
	céphalées
	coma, CGS 12 à 14/somnolence
	coma, CGS 8 à 11
	encéphalopathie
	autre signe neurologique
	mydriase
	coma, CGS à 15
	tremblements des extrémités
	acouphène
	Hallucinations
	trouble de l'équilibre
	aphasie
	convulsions généralisées, peu fréquentes, brèves
	déficit moteur
oedème cérébral	
Ophtalmologie	Baisse de l'acuité visuelle
	Agitation modérée
Psychiatrie	confusion mentale
	comportement ralenti
	hypoxémie
Respiratoire	dyspnée
	toux
	oppression thoracique
	pneumonie par inhalation
	détresse respiratoire

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Intoxication par le paracétamol : étude rétrospective des cas signalés au Centre antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine sur la période 2017-2021.**

---

Le paracétamol est un analgésique de palier 2 indiqué dans la douleur et la fièvre. Il est disponible en officine sans ordonnance. Son utilisation a connu une forte hausse ces dix dernières années. En France, le paracétamol est le premier médicament source d'appel au centre antipoison de Paris pour une exposition accidentelle. Nous avons réalisé une étude rétrospective des cas signalés au Centre antipoison de Nouvelle-Aquitaine sur la période 2017-2021. Plus de 2500 cas d'expositions ont été extraits de la BNCI sur ce territoire. Parmi la population étudiée, 1 cas sur 2 est un enfant de moins de 10 ans et 2 cas sur 3 sont des femmes. L'exposition est généralement aiguë et de faible gravité (PSS1), cependant, 2 patients sont décédés. Les 3 circonstances d'expositions majoritairement recensées, par ordre décroissant de cas, sont : enfant sans surveillance, tentative d'autolyse et erreur d'administration de la part des parents. Dans 95 % des cas, la voie d'administration est orale et l'exposition s'est déroulée au domicile du patient. Le protocole de traitement et la prise en charge respectent les recommandations, soit une paracétamolémie et l'administration de N-acétylcystéine. Bien que le paracétamol soit le médicament le plus consommé en France, il n'est pas une molécule anodine. Son utilisation hors recommandations thérapeutiques expose les patients à de graves séquelles hépatiques et multi-organes, responsables de décès lorsque qu'aucune prise en charge n'est effectuée.

---

Mots-clés : paracétamol, intoxication, exposition, hépatotoxicité, étude rétrospective, Nouvelle-Aquitaine, centre antipoison

## **Paracetamol poisoning: retrospective study of cases reported to the Poison Control and Toxicovigilance Center of Nouvelle-Aquitaine over the period 2017-2021.**

---

Paracetamol is an analgesic used to relieve pain and fever. It is available over the counter (OTC), which means you don't need a prescription. Paracetamol use has increased sharply over the past 10 years. In France, the Paris poison control centre reports paracetamol as the number one drug responsible for accidental exposure. This thesis is a retrospective study of cases reported at the Nouvelle - Aquitaine Poison Control Centre from 2017 to 2021. More than 2,500 exposure cases were extracted from the BNCI in this territory. Among the population studied, 1 out of 2 cases is a child under 10 years old and 2 out of 3 cases are women. Exposure was generally acute and of low severity score (PSS1), although two patients died. The three most common exposure circumstances, in decreasing order of number of cases, are: unsupervised children, attempted autolysis and parental error in administering it. In 95% of cases, it is oral administration, and exposure took place in the patient's home. The treatment protocol and management were as recommended: paracetamolemia and N-acetylcysteine. Although paracetamol is the most widely used drug in France, it is not a harmless molecule. Its use outside the recommended therapeutic guidelines exposes patients to serious hepatic and multi-organ sequelae, which can lead to death if left untreated.

---

Keywords: paracetamol, poisoning, exposure, hepatotoxicity, retrospective study, Nouvelle-Aquitaine, poison control centre

