

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

**Soutenue publiquement le 11 février 2014  
Par Melle PRYEN Laura**

---

**L'AUTOMEDICATION ET LES RISQUES DU LIBRE ACCES  
AUX ANALGESIQUES PERIPHERIQUES**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le professeur Thierry DINE.  
Professeur de pharmacie clinique – Université Lille II  
Pharmacien, praticien hospitalier – CH Haubourdin

**Assesseur :** Monsieur le professeur Bernard GRESSIER  
Professeur de pharmacologie – Université Lille II  
Pharmacien, praticien hospitalier – CH Armentières

**Membre extérieur :** Madame Marie-Claude VUILLERMET  
Pharmacien – Pharmacie de Fleurbaix



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CE-  
DEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Patrick PELAYO  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Monique CAPRON  
Professeur Salem KACET  
Madame Stéphanie DAMAREY  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

---

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

---

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique

Mme ODOU Marie Françoise Bactériologie

---

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

---

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

---

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

---

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

---

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

---



## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

A Mr Thierry DINE,

*Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je vous prie de croire en l'assurance de ma profonde gratitude.*

A Mr Bernard GRESSIER,

*Vous avez accepté de suivre la réalisation de ce travail. Je tiens à vous adresser mes remerciements pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.*

A Mme Marie-Claude VUILLERMET,

*Vous m'avez formée et apporté votre soutien tout au long de mes études. Je vous en suis très reconnaissante et je suis touchée de vous compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury.*

Au Dr MATHIEU NOLF, chef de service du centre antipoison de Lille,

*Vous m'avez permis d'accéder aux données du centre antipoison. Je vous en remercie et vous assure de ma profonde reconnaissance.*

A Mr Damien PEUCELLE, ingénieur hospitalier, centre antipoison de Lille,

*Merci du temps que vous m'avez consacré et de l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

A mes parents,

*Merci de toute l'aide apportée et de votre soutien tout au long de ces années. Vous m'avez aidée avec patience et compréhension dans l'élaboration de ce travail. Merci d'avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui. Recevez tout mon amour.*

A Guillaume,

*Merci de croire en moi et de me soutenir dans les bons et les mauvais moments.*

A mon frère Antoine,

*Merci d'être à mes côtés. Je sais que je peux toujours compter sur toi.*

A ma famille et à mes amis,

*Merci pour vos encouragements et votre présence depuis tant d'années.*

A Cathy,

*Merci d'avoir participé à ma formation avec bienveillance. Je suis heureuse de te compter parmi mes amis aujourd'hui.*

A mes collègues et titulaires de la pharmacie Roye-Sanchez,

*Merci de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse. Travailler avec vous est un vrai plaisir.*

Merci également à toutes les personnes ayant accepté de répondre à mon questionnaire.

# Sommaire

Introduction .....	12
I) Le paracétamol .....	14
A. La molécule .....	14
1) Structure et dénomination .....	14
2) Découverte.....	14
3) Mode d'action.....	15
a) 1 <sup>ère</sup> hypothèse.....	15
b) 2 <sup>ème</sup> hypothèse.....	16
4) Pharmacocinétique .....	18
a) Absorption .....	18
b) Distribution.....	18
c) Métabolisme .....	18
d) Élimination .....	19
5) Indications.....	19
6) Posologie et plan de prise .....	20
a) Chez l'adulte.....	20
b) Chez l'enfant.....	20
c) Cas particuliers.....	20
7) Contre-indications .....	21
8) Effets indésirables.....	22
B. Pharmacovigilance .....	22
1) Généralités sur les intoxications.....	22
2) Caractéristiques des intoxications .....	24
a) La dose.....	24
b) La description .....	24
c) La prise en charge.....	25
i. Précoce.....	25
ii. Spécifique .....	25
3) Les différents types d'intoxication.....	28
a) Intoxications volontaires et conduites suicidaires.....	29
b) Intoxications accidentelles .....	32
i. Intoxications accidentelles domestiques.....	32
ii. Erreurs thérapeutiques.....	34
4) Conclusion sur la sécurité d'emploi du paracétamol.....	35

II) L'aspirine .....	38
A. La molécule .....	38
1) Structure et dénomination .....	38
2) Découverte.....	38
3) Mode d'action.....	39
4) Pharmacocinétique .....	41
a) Absorption .....	41
b) Distribution.....	41
c) Métabolisme-Excrétion .....	41
5) Indications.....	41
6) Posologie et plan de prise .....	42
a) Chez l'adulte.....	42
b) Chez l'enfant.....	42
7) Contre-indications .....	42
8) Effets indésirables.....	46
9) Interactions médicamenteuses.....	48
a) Associations contre-indiquées .....	48
b) Associations déconseillées .....	49
c) Associations nécessitant des précautions d'emploi.....	49
B. Pharmacovigilance .....	50
1) Les intoxications.....	50
2) Cas décrits .....	52
a) Asthme induit par l'aspirine.....	52
b) Syndrome de Reye.....	53
3) Le cas particulier des grossesses sous aspirine.....	55
4) Conclusion sur la sécurité d'emploi de l'aspirine .....	57
III) L'ibuprofène.....	58
A. La molécule .....	58
1) Structure et dénomination .....	58
2) Découverte.....	58
3) Mode d'action.....	59
4) Pharmacocinétique .....	61
a) Absorption .....	61
b) Distribution.....	61
c) Métabolisme .....	61
d) Excrétion .....	61

5) Indications .....	62
6) Posologie et plan de prise .....	62
a) Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) .....	62
b) Chez l'enfant de moins de 30 kg.....	62
7) Contre-indications .....	62
8) Effets indésirables.....	67
9) Interactions médicamenteuses.....	71
a) Associations déconseillées .....	71
b) Associations nécessitant des précautions d'emploi.....	72
B. Pharmacovigilance .....	72
1) Les intoxications.....	72
2) Cas décrits .....	75
a) Méningites aseptiques récidivantes chez un patient non lupique .....	75
b) Ulcères gastroduodénaux .....	76
c) Sepsis sur porte d'entrée cutanée (cas du Centre Hospitalier d'Armentières (59)) ....	77
3) Conclusion sur la sécurité d'emploi de l'ibuprofène .....	78
IV) Enquête .....	80
A. Mise en place .....	80
1) Son but.....	80
2) Analyse de l'échantillonnage obtenu .....	80
a) Sexe .....	80
b) Age.....	81
c) Catégories socio-professionnelles .....	81
B. Analyse de l'enquête.....	82
1) Connaissances générales du patient.....	82
2) Evaluation de l'application de l'automédication chez les personnes concernées ....	89
3) Visualisation du comportement global des patients .....	96
4) Conclusion .....	99
Conclusion .....	100
Bibliographie .....	102
Annexes .....	108

## Introduction

Si l'automédication existe depuis longtemps avec notamment la consommation de médicaments présents dans l'armoire à pharmacie, elle s'est largement développée ces dernières années. Ce phénomène s'est accru avec la mise en place du libre accès en officine, faisant suite au décret paru dans le Journal Officiel du 1<sup>er</sup> juillet 2008 (1).

Il n'existe pas de définition officielle de l'automédication dans le Code de la Santé Publique. Cependant, dans un rapport rendu au Ministre de la santé en janvier 2007, Alain Coulomb et Alain Baumelou définissent l'automédication comme « *le fait pour un patient d'avoir recours à un ou plusieurs médicaments de prescription médicale facultative dispensé(s) dans une pharmacie et non effectivement prescrit(s) par un médecin.* » (2).

Le médicament d'automédication doit présenter un certain nombre de critères en vue de sa mise à disposition :

- Le médicament et en particulier son rapport bénéfice / risque doivent être adaptés à une utilisation sans avis médical préalable,
- La pathologie ciblée doit être courante et bénigne, facilement diagnosticable par le patient,
- Le conditionnement, la posologie mais aussi les mentions de l'étiquetage et de la notice doivent être adaptés au cadre de l'automédication (3).

Les médicaments d'automédication peuvent être divisés en 2 catégories :

- Les médicaments de « prescription médicale facultative » qui sont soit prescrits par un médecin, soit disponibles sans ordonnance à l'officine (ex : DAFALGAN®)
- Les médicaments en libre accès qui sont librement accessibles devant le comptoir de la pharmacie (*ou OTC en anglais pour « Over-The-Counter »*), en accès direct, dans un espace spécialement dédié de l'officine. Ces médicaments sont dits de médication officinale. Ils sont destinés à soigner des symptômes courants pendant une courte période. Ces médicaments sont inscrits sur une liste établie par l'ANSM et ce sont eux qui m'intéressent dans cette thèse.

Il n'y a aucune obligation d'implantation d'un rayon libre accès dans les officines ; celle-ci est laissée au libre choix du titulaire. De plus en plus d'officinaux décident de franchir le pas. Ainsi, en 2011, près de 71% des pharmacies ont aménagé une zone en libre accès, contre 50% en 2010 (4).

Cette décision peut s'expliquer par l'évolution du comportement des patients.

En effet, avec les grandes vagues de déremboursement, les français se tournent de plus en plus vers l'automédication. Trois quarts des Français achètent des médicaments sans ordonnance et parmi eux, 28% disent le faire « souvent » ou « très souvent » (5). Les résultats de la dernière étude annuelle d'IMS Health France<sup>1</sup> confirme ce phénomène en enregistrant une progression des produits OTC. Au sein de ce marché, ce sont essentiellement les produits sans ordonnance qui tirent la croissance avec une hausse de 5,8% des ventes en valeur et de 2,9% en volume (6).

---

<sup>1</sup> Chiffres en cumul annuel mobile arrêtés à mars 2013. Pourcentages réalisés à partir des prix publics.

Ces produits OTC sont regroupés en différentes classes. Les principaux segments en chiffres d'affaires sont les pathologies des voies respiratoires qui représentaient, en 2012, 24,6% du chiffre d'affaire de l'automédication suivies en 2<sup>ème</sup> position par les antalgiques avec 21,1% (7). Ce sont également ces deux principaux segments qui enregistrent la plus forte progression.

Les 3 médicaments les plus vendus en automédication en nombre de boîtes sont, dans l'ordre, le DOLIPRANE®, l'EFFERALGAN® et le NUROFEN®.

Ces deux dernières données ont décidé mon choix quant à la classe thérapeutique étudiée. Puisque les antalgiques représentent la 2<sup>ème</sup> classe la plus consommée et que les 3 médicaments les plus consommés en font partie, il paraît évident que la consommation d'analgésiques concerne énormément de patients et est donc particulièrement intéressante à étudier.

La classe des analgésiques périphériques comprend de nombreuses spécialités mais uniquement trois principes actifs à savoir le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène (cf. annexe 1 p109). Je commencerai par détailler chacune de ses molécules en m'attachant particulièrement à leurs risques inhérents ; puis j'analyserai les résultats d'une enquête quant à la connaissance générale de ces molécules par la population générale.

# I. Le paracétamol

## A. La molécule

### 1) Structure et dénomination

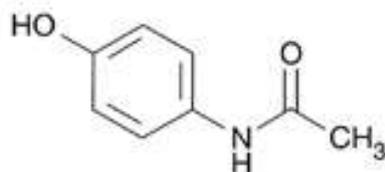


Fig 1 : Structure du paracétamol (8)

Le paracétamol est un dérivé de l'acétanilide. On l'appelle également « acetaminophen » ou encore « 4'-hydroxyacetanilide » (8).

### 2) Découverte

Le paracétamol a été découvert fortuitement en 1886. A cette époque, 2 médecins français, les docteurs Cahn et Hepp, utilisaient du naphthalène pour traiter des patients atteints de parasites intestinaux. Quand ils n'en eurent plus, ils allèrent en demander à la pharmacie locale qui, par erreur, leur délivra de l'acétanilide. Les médecins observèrent alors l'action antipyrétique de cette molécule (9).

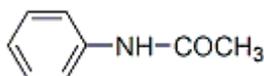


Fig 2 : Structure de l'acétanilide (8)

Le problème est que l'acétanilide a une toxicité excessive.

Trois ans plus tard, en 1889, Morner, un allemand, montra l'action analgésique et antipyrétique d'un fragment de la phénacétine : l'acétaminophène, le paracétamol.

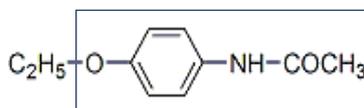


Fig 3 : Structure de la phénacétine (la partie encadrée correspondant au paracétamol) (10)

C'est en 1893, qu'un autre allemand, Van Mehring utilise pour la 1<sup>ère</sup> fois le paracétamol en thérapeutique.

En 1948, Axelrod montre que le paracétamol est en fait le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine.

Le paracétamol est commercialisé pour la 1<sup>ère</sup> fois aux Etats-Unis en 1955 sous le nom de TYLENOL® et arrive en France deux ans plus tard sous le nom de ALGO-TROPYL®.

### 3) Mode d'action

Son mode d'action est resté longtemps inconnu. Aujourd'hui, plusieurs hypothèses existent.

#### a) 1<sup>ère</sup> hypothèse

Le paracétamol serait un inhibiteur d'une cyclooxygénase cérébrale appelée COX-3 (11) empêchant la production de prostaglandines responsables du message douloureux et de la sensibilité des nocicepteurs par compétition avec l'acide arachidonique pour le site actif de l'enzyme (12).

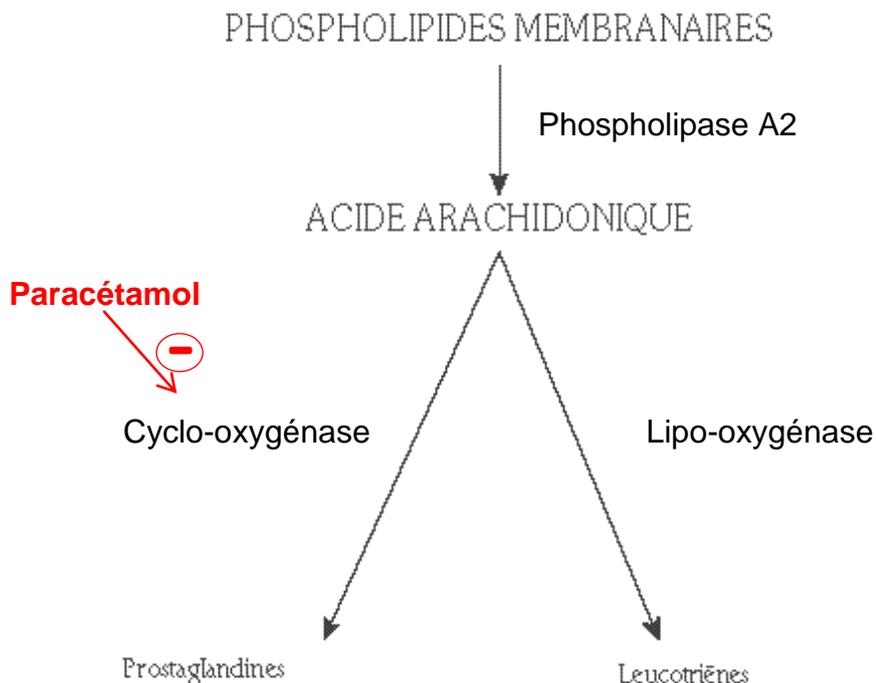


Fig 4 : Mode d'action du paracétamol : hypothèse de l'inhibition de la cyclo-oxygénase 3 (13)

De plus, il renforce le contrôle inhibiteur sérotoninergique descendant douloureux par inhibition des cyclo-oxygénases périphériques (14).

## b) 2<sup>ème</sup> hypothèse

Des travaux récents semblent montrer que le paracétamol est une pro-drogue. Il subit une désacétylation sur sa fonction amine dans le foie pour donner le para-aminophénol.

Celui-ci se conjugue à l'acide arachidonique dans le cerveau (et la moelle épinière) grâce à une enzyme, la FAAH, fatty amide amino hydrolase, pour former le N-arachidonoylphenolamine (AM404) (15,16).

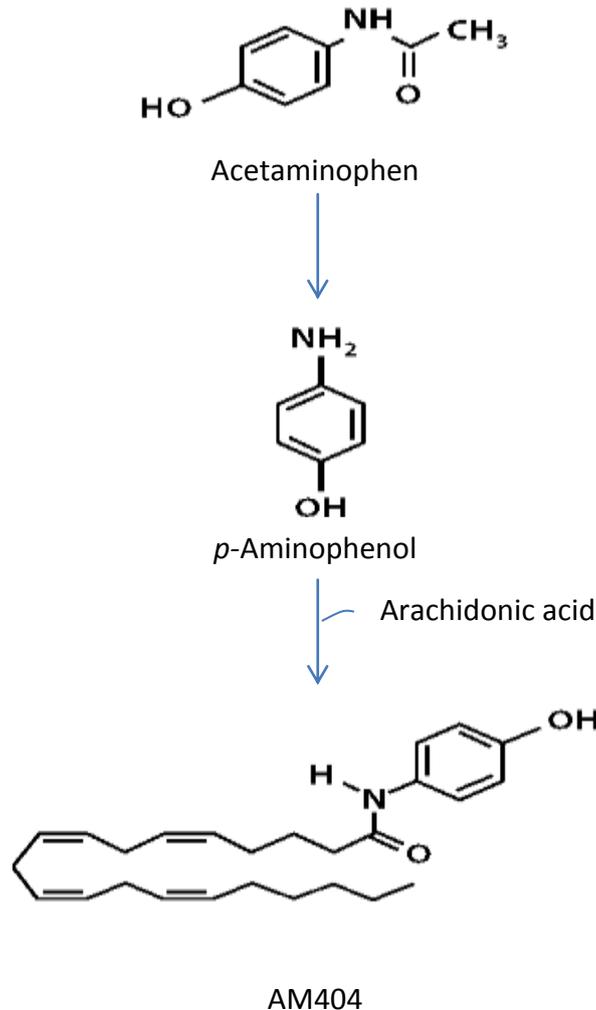


Fig 5 : Synthèse de l'AM404 à partir du paracétamol (17)

Le taux d'AM404 formé est proportionnel au taux de *p*-aminophénol lui-même proportionnel à la dose de paracétamol.

L'AM404 est un agoniste potentiel du TRPV<sub>1</sub>, un ligand du récepteur cannabinoïde CB<sub>1</sub>, et un inhibiteur de la fabrication d'anandamide, qui participe à la recapture des endocannabinoïdes.

Ceci augmente le nombre d'endocannabinoïdes capables de moduler le message douloureux au niveau central en renforçant l'activité des voies descendantes sérotoninergiques.

Enfin, l'anti-nociception apparaît au niveau spinal où la stimulation des récepteurs sérotoninergiques va bloquer la transmission de l'influx nerveux (15). En effet, le système descendant envoie des informations vers les parties les plus basses de l'hypothalamus (au niveau du mésencéphale et du bulbe céphalo-rachidien) : ces fibres nerveuses aboutissent dans la racine postérieure de la moelle épinière, là où arrivent les informations douloureuses.

A ce niveau, le neurone établit une synapse avec les voies sensibles du neurone supérieur. La voie descendante va libérer de la sérotonine, ce qui va stimuler l'interneurone de la moelle épinière, qui va à son tour libérer de l'encéphaline. Par conséquent, le neurone sensoriel ne peut plus libérer de glutamate ou de substance P qui stimulaient le neurone suivant. On a une inhibition pré-synaptique (18).

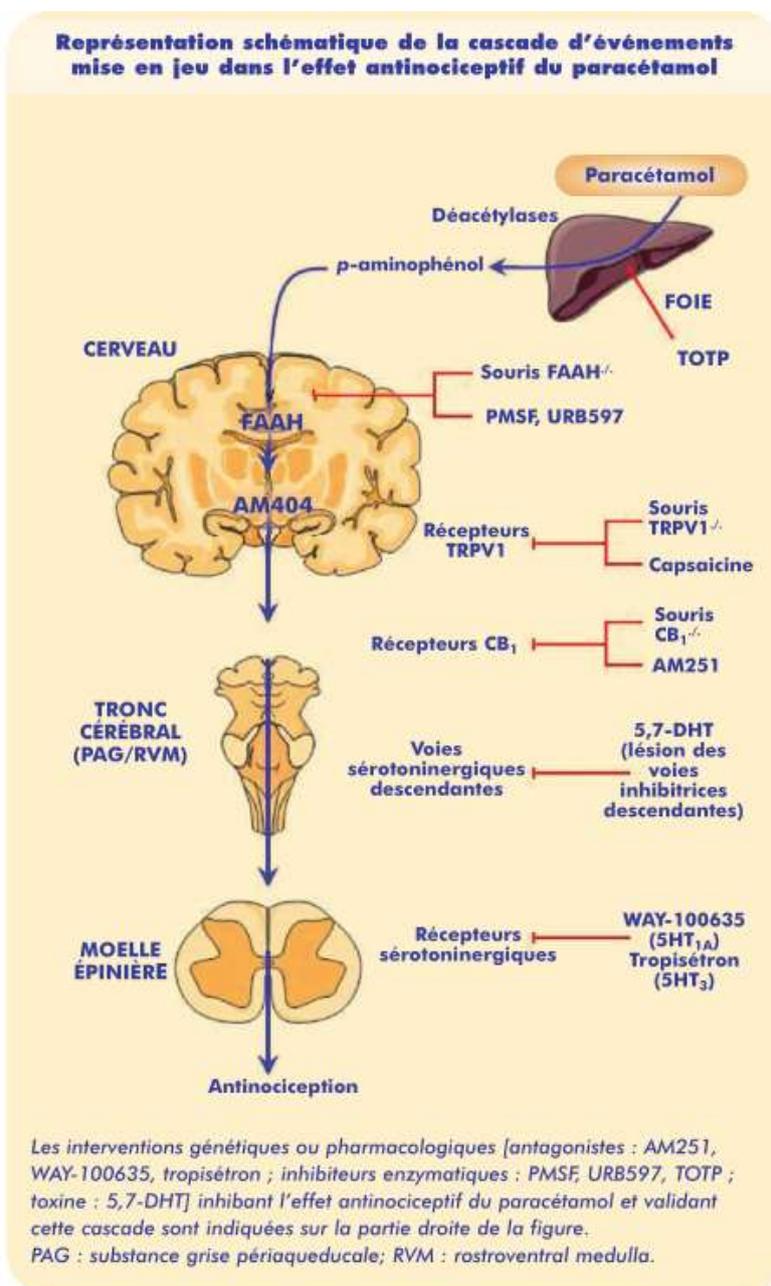


Fig 6 : Schéma du mécanisme d'action du paracétamol impliquant l'AM404 (18)

Par ailleurs, l'AM404 inhiberait, surtout *in vitro*, les COX-1 et COX-2 ainsi que la synthèse des prostaglandines induite par les lipopolysaccharides dans les macrophages.

La formation d'AM404 à partir du *p*-aminophenol doit également réduire la production de prostaglandines en consommant l'acide arachidonique (16).

#### 4) Pharmacocinétique

##### a) Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion (19, 20). Cependant, il est à noter que l'ingestion d'aliments ralentit sa résorption, par conséquent, pour une action rapide, il est préférable de prendre les comprimés en dehors des repas.

##### b) Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma mais sont plus élevées au niveau hépatique et médullorénal (21). La liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 15 à 20%.

##### c) Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie (19). Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétyl benzoquinone imine, qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

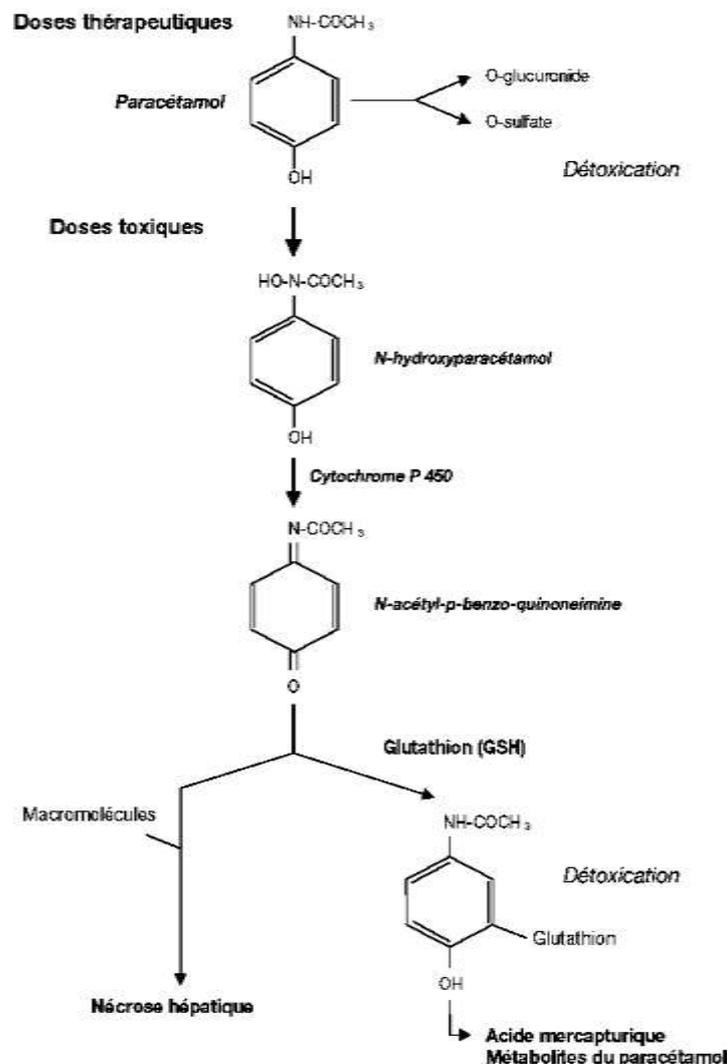


Fig 7 : Métabolisme du paracétamol (22)

#### d) Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Elle a tendance à s'allonger chez le sujet âgé, cirrhotique ou en cas d'absorption massive (21).

### 5) Indications

Le paracétamol est utilisé en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Il n'a pas (ou peu) d'effet anti-inflammatoire et a l'avantage d'être dépourvu d'effet toxicomanogène (21).

## 6) Posologie et plan de prise

### a) Chez l'adulte

La posologie usuelle est de 500 milligrammes à 1 gramme par prise ; à renouveler respectivement au bout de 4 à 6 heures sans dépasser 3 grammes par jour. Pour des douleurs plus intenses, on peut monter jusqu'à 4 grammes par jour (19).

Cependant, certaines études récentes (23,24) ont montré que l'effet était proportionnel à la dose même au-delà de 4 grammes. Dans une première étude, datant de 2006, des volontaires sains ont reçu une dose initiale de 2 grammes de paracétamol suivie de quatre doses de 1 gramme à 6 heures d'intervalle après extraction dentaire. L'étude conclut à l'absence de toxicité et à l'absence d'accumulation après administration répétée. Une 2<sup>nd</sup>e étude, réalisée en 2007 et menée en double aveugle, a montré la supériorité d'action de la dose de 2 grammes par rapport à celle d'1 gramme ou de placebo que ce soit en termes de début d'action, de durée d'action et d'intensité. Aucune élévation des transaminases hépatiques n'a été observée.

### b) Chez l'enfant

Pour les enfants et adolescents de moins de 15 ans ou de moins de 50 kg, on se base sur une dose quotidienne de 60 mg/kg à répartir en 4 à 6 prises. Cette dose peut éventuellement être augmentée jusqu'à 80 mg/kg sans dépasser 3 grammes par jour (19).

Il est important de noter que le paracétamol peut être pris avec n'importe quelle boisson (eau, lait, jus de fruit) sauf pour les comprimés effervescents qui nécessitent de l'eau.

Le maximum de l'activité analgésique du paracétamol se situe 2h30 après la prise et se maintient 4 à 5 heures après l'administration.

On notera que les prises systématiques peuvent s'avérer nécessaires notamment pour éviter les oscillations, qu'elles soient de douleur ou de fièvre.

*Remarque* : Le taux sérique thérapeutique est de 2,5 à 20 mg/L (21).

### c) Cas particuliers

Il est nécessaire d'envisager la dose journalière efficace la plus faible possible, sans dépasser les 3 grammes dans certaines situations, à savoir :

- ✚ Adulte de moins de 50 kilogrammes,
- ✚ Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée car le métabolisme du paracétamol est hépatique,

- ✚ Alcoolisme chronique pour la même raison,
- ✚ Malnutrition chronique : en effet dans ce cas, les réserves hépatiques en glutathion sont faibles, or c'est lui qui va détoxifier le métabolite toxique du paracétamol (22),
- ✚ Insuffisance rénale sévère car l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée ce qui augmente leurs concentrations dans l'organisme et peut provoquer un surdosage,
- ✚ Déshydratation : c'est un facteur de risque d'une insuffisance rénale qui pourrait être amorcée par un surdosage de paracétamol.

## 7) Contre-indications

Les contre-indications pour le paracétamol sont rares et se limitent à l'hypersensibilité et à l'insuffisance hépatocellulaire (19).

Il est cependant à noter que la découverte d'une hépatite virale aiguë nécessite l'arrêt immédiat du traitement.

Bien que ce ne soit pas une contre-indication, il existe une précaution d'emploi avec les anticoagulants oraux qu'il me semble important de mentionner. En effet, la prise concomitante de paracétamol et d'anticoagulants oraux peut entraîner l'augmentation de l'effet anticoagulant et une augmentation du risque hémorragique. Par conséquent, si le patient prend du paracétamol à la dose maximale (c'est-à-dire 4 grammes par jour) pendant une durée supérieure à 4 jours, il faudra un contrôle plus fréquent de son INR<sup>2</sup>.

Cependant, cette précaution d'emploi reste discutée. En effet, certains auteurs relierait l'augmentation de l'INR non pas à la prise de paracétamol mais plutôt à la pathologie nécessitant la prise de paracétamol (25).

Dans tous les cas, le paracétamol reste l'antalgique de choix chez les patients traités par anticoagulants oraux. En effet, contrairement à l'aspirine et aux anti-inflammatoires stéroïdiens, il n'inhibe pas la fonction plaquettaire et ne provoque pas de saignements gastro-intestinaux.

On le recommandera donc chez les patients nécessitant un antalgique ou un antipyrétique à dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible tout en prévenant le patient de cet éventuel effet.

---

<sup>2</sup> INR = International normalised ratio

## 8) Effets indésirables

Ils sont rares à dose thérapeutique. On peut tout de même mentionner :

- ✚ Rares cas d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. La plupart du temps, les réactions d'hypersensibilité au paracétamol sont cutanées et s'inscrivent dans le cadre d'une hypersensibilité non allergique aux AINS.
- ✚ Très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- ✚ Grave toxicité hépatique en cas de surdosage (19).

## B. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance correspond à l'étude des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché. Elle complète les données issues des essais cliniques et nous est précieuse ici afin d'évaluer l'impact et les dangers du libre accès pour nos molécules.

Cette partie intègre des données récupérées auprès du centre antipoison (CAP) de Lille. En effet, j'ai voulu m'intéresser aux problèmes survenus avec ces molécules.

Les informations ont été récoltées sur une période de 8 ans, allant de juillet 2004 à juillet 2012, soit 4 ans avant et 4 ans après l'autorisation de vendre des médicaments en libre-accès.

L'objet de ma thèse étant d'évaluer les risques du libre accès, j'ai ciblé uniquement les formes et dosages des spécialités analgésiques étudiées disponibles en libre accès.

Le but de cette étude est à la fois d'essayer de repérer une éventuelle augmentation du nombre d'appels liée à la plus grande facilité d'obtention de ces médicaments et d'évaluer précisément, pour chacun d'entre eux, les caractéristiques des intoxications.

Pour le paracétamol, nous étudierons dans un premier temps les caractéristiques générales des intoxications avant de nous attacher, dans un second temps, à leurs différentes origines (suicides, accidents...).

### 1) Généralités sur les intoxications

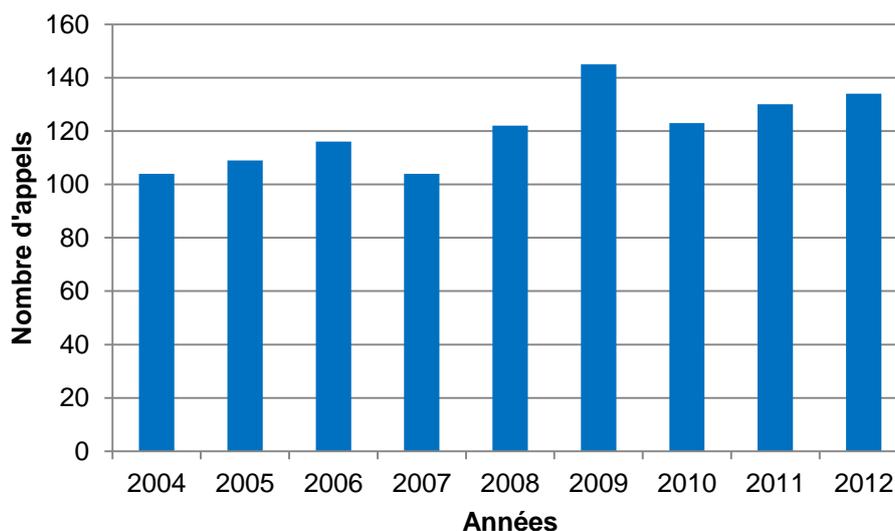
Le paracétamol représente la cause la plus courante des intoxications dans les pays développés.

A titre d'exemple, une étude islandaise menée de 2004 à 2009 a évalué à 18% les intoxications dues au paracétamol parmi celles reliées aux médicaments (26).

Au niveau régional, entre juillet 2004 et juillet 2012, le centre antipoison de Lille a réceptionné 979 appels concernant des mono-intoxications par des spécialités de paracétamol disponibles en libre accès.

*A noter que pour pouvoir analyser la répartition annuelle de ces appels, il a fallu multiplier par 2 le nombre d'appels de 2004 (on a les données de juillet à décembre soit 6 mois) et par 12/7<sup>ème</sup> celui de 2012 (puisque cette fois les données sont de janvier à juillet inclus soit 7 mois).*

Les données obtenues sont représentées sur le graphique ci-dessous :



*Fig 8 : Nombre d'appels au centre antipoison de Lille concernant les mono-intoxications au paracétamol par des formes disponibles en libre accès entre 2004 et 2012*

En premier lieu, on peut noter que le nombre de ces appels n'est pas négligeable (en moyenne 121 par an pour la région Nord-Pas de Calais) et mérite qu'on en étudie les caractéristiques.

On remarque également une augmentation générale du nombre de ces appels avec une différence assez marquée autour de 2008. En effet, on passe d'une moyenne de 108 (avant 2007) à 133 appels par an (après 2009), soit une augmentation d'environ 20%.

Il serait tentant d'attribuer cette augmentation à la seule mise sur le marché du paracétamol en libre accès. Or, le recul n'est pas suffisant et d'autres causes sont susceptibles d'influencer ces résultats (généralisation de la prise de conseils aux centres antipoison, accès facilité à l'information médicale par internet, désacralisation du rôle du médecin, crise économique jouant un rôle sur les conduites suicidaires, ...).

## 2) Caractéristiques des intoxications

### a) La dose

L'apport d'une dose unique supérieure à 7 à 10 grammes chez l'adulte (ou 150 mg/kg chez l'enfant) (27) est considérée comme toxique. Les formes sévères apparaissent à partir de 10 grammes (21) et pour une dose unique de plus de 15 grammes, il est établi que le patient risque de succomber.

Les concentrations sériques sont désormais bien définies :

- taux thérapeutique : 2,5 à 20 mg/L,
- taux toxique : 30 à 300 mg/L,
- taux léthal : 160 à 400 mg/L (21).

### b) La description

L'intoxication au paracétamol se décompose en 4 stades (28) :

- ✚ Le stade 1 : il est asymptomatique les deux premières heures puis se manifeste par de légers maux d'origine digestive (nausées, vomissements, perte d'appétit...). C'est à ce stade que devrait être administré l'antidote pour être le plus efficace possible, malheureusement il est souvent faussement rassurant pour les patients qui ont donc tendance à ne pas réagir.
- ✚ Après 24 heures, on passe au stade 2 : les manifestations digestives s'amplifient et on commence à détecter les indices d'une hépatite cytolytique : un ictère apparaît (bien que habituellement modéré) et, au niveau du bilan sanguin, on observe une forte élévation des transaminases avec un pic situé vers le 3<sup>ème</sup> jour. La sévérité de l'hépatite est fortement dépendante de la dose ingérée et de la sensibilité du patient (présence d'inducteurs enzymatiques (barbituriques, alcool...), déplétion en glutathion (sujet dénutri...)). Une prise en charge précoce permet d'éviter le passage vers le stade 3.
- ✚ Le stade 3 (vers le 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> jour) est caractérisé par une défaillance hépatique. On décrit un ictère, une acidose métabolique, une hypoglycémie, des hémorragies et une encéphalopathie hépatique.
- ✚ Au stade 4 (5<sup>ème</sup> jour), des nécroses foudroyantes peuvent apparaître avec, dans les cas les plus graves, des convulsions, une défaillance cardio-vasculaire, une dépression respiratoire puis la mort dans un tableau de coma hépatique.

Les formes sévères d'intoxication peuvent s'accompagner d'une insuffisance rénale, ce qui justifie la surveillance de la créatininémie au cours des trois premiers jours de toute intoxication potentiellement grave.

## c) La prise en charge

### i. Précoce

Si l'intoxication a eu lieu dans les 2 heures, on administre du charbon activé.

Selon les données actuelles, le charbon de bois activé à une dose supérieure ou égale à 50 grammes permettrait de diminuer l'absorption des médicaments en moyenne de 88,6 % lorsqu'il est administré dans un délai de 30 minutes et de 37,3 % lorsqu'il est donné 60 minutes après la prise du médicament (29). D'où l'intérêt d'une prise en charge la plus précoce possible.

### ii. Spécifique

#### ✚ Paracétamolémie et nomogramme de Rumack-Matthew

Devant toute suspicion d'intoxication, un dosage sanguin doit être effectué en urgence. En effet, la paracétamolémie a un intérêt à la fois diagnostique et pronostique. Elle doit être interprétée en fonction du nomogramme de Rumack-Matthew, qui représente les risques de survenue d'hépatite médicamenteuse en fonction de la concentration plasmatique et du temps écoulé depuis l'ingestion.

Il n'est utilisable qu'à partir de la 4<sup>ème</sup> heure après l'ingestion (sauf pour les formes liquides pédiatriques très rapidement absorbées où il est interprétable dès la 2<sup>ème</sup> heure (30)).

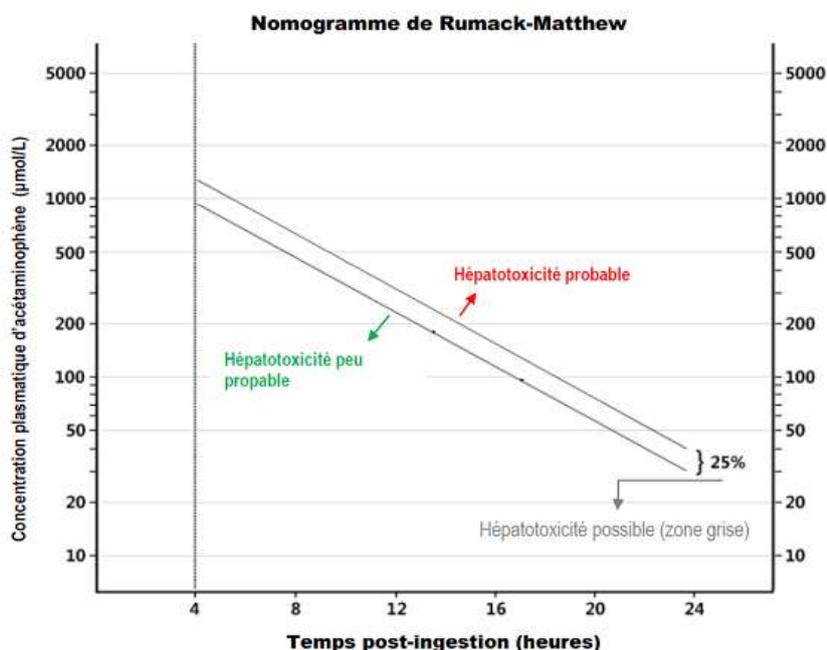


Fig 9 : Nomogramme de Rumack-Matthew (31)

*Remarque :* Il existe un autre nomogramme, le nomogramme de Prescott, qui est donné en mg/L.

*Exemple* : Si à H+10, on a une paracétamolémie à 100  $\mu\text{mol/L}$ , l'hépatotoxicité est peu probable alors qu'à l'inverse, elle est très probable pour une paracétamolémie à 1000  $\mu\text{mol/L}$  à la même heure.

*Remarque* : En cas de délai d'ingestion-dosage inconnu, le risque d'hépatotoxicité peut être déterminé par, au moins, deux prélèvements successifs pour déterminer la demi-vie plasmatique d'élimination (32).

Si on se situe dans la zone d'hépatotoxicité probable, l'antidote peut être administré.

### ✚ Un antidote spécifique : la N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine est un précurseur du glutathion et augmente la formation des métabolites atoxiques qui seront éliminés par la bile.

A dose supra-thérapeutique, les voies de sulfoconjugaison et de glucuroconjugaison sont saturées et le paracétamol se métabolise en un composé réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinoneimine (NAPQI). Le NAPQI, électrophile et oxydant puissant, est normalement détoxiqué par le glutathion réduit (GSH) en dérivés cystéine et mercapturique.

Or, après ingestion d'une dose massive de paracétamol, une déplétion du glutathion réduit conduit à la mort cellulaire par formation de liaisons covalentes entre le NAPQI et les hépatocytes (32).

La N-acétylcystéine est désacétylée dans l'organisme en cystéine dont la disponibilité constitue l'étape limitante du processus de synthèse du glutathion.

Ainsi, la NAC, en permettant la restauration d'un stock suffisant de cystéine, restaure le stock de glutathion et donc une voie physiologique de détoxification.

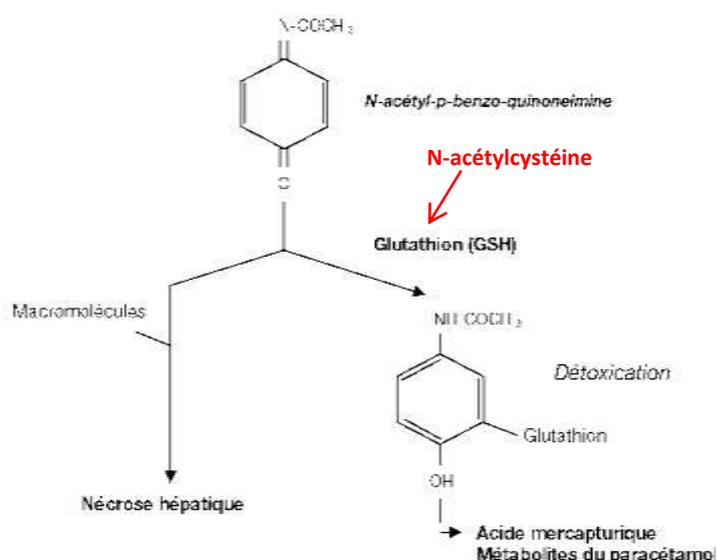


Fig 10 : Mécanisme d'action de la N-acétylcystéine (22)

## Recommandations

Il est inutile d'administrer la N-acétylcystéine sans confirmation analytique de l'intoxication, de plus le faire expose le malade à la survenue d'effets indésirables d'autant plus fréquents que le patient n'est pas intoxiqué. Par conséquent, pour un patient admis dans les 10 heures suivant la prise toxique de paracétamol, il est recommandé d'attendre les résultats de la paracétamolémie avant de mettre en place le traitement. Seules les intoxications vues plus de dix heures après l'ingestion et pour lesquelles il existe une forte suspicion d'ingestion massive devraient bénéficier d'une administration de NAC sans paracétamolémie préalable (33). Les résultats du dosage ne permettraient alors que de décider de continuer ou d'arrêter l'administration.

En France, une seule spécialité – Fluimucil® 5 g/25 ml pour perfusion – possède une AMM pour le traitement des intoxications aiguës par le paracétamol. La rubrique indications du RCP de la spécialité (34) est ainsi libellée : « intoxication aiguë par le paracétamol, lorsque l'administration orale est impossible ».

Mais les formes orales de Fluimucil® n'ont pas d'AMM pour le traitement des intoxications par le paracétamol...

Si réglementairement, l'administration per os ne devrait pas avoir lieu, elle est préférée en pratique car, par voie intraveineuse, la N-acétylcystéine peut être à l'origine de réactions anaphylactoïdes.

Le schéma suivant doit être respecté :

- per os : dose de charge de 140 mg/kg (soit 40 sachets de Fluimucil® 200mg ou 8 ampoules de Mucomyst®) suivie d'une dose d'entretien de 70 mg/kg toutes les 4 heures et jusqu'à un total de 17 doses soit au total 1 330 mg/kg en 72 heures. L'ingestion de l'antidote est améliorée par un édulcorant de type jus de fruits, qui évite la gêne occasionnée par son odeur soufrée désagréable.
- par voie IV (en cas de troubles de la conscience ou de symptômes digestifs) : dose de charge de 150 mg/kg diluée dans 250 ml de sérum glucosé à 5% en 15 minutes, suivie d'une dose de 50 mg/kg dans 500 ml de sérum glucosé à 5% en 4 heures puis d'une dose de 100 mg/kg dans 1000 ml de solution glucosée à 5% en 16 heures (34). Cependant, l'administration de la dose de charge sur un temps trop court pouvant entraîner des réactions anaphylactoïdes, on l'administre classiquement sur 1 heure et non en 15 minutes (32).

Dans les cas favorables, la régénération hépatique est totale en quelques semaines. Cependant, l'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire peut faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique.

### 3) Les différents types d'intoxication

En reprenant les données des différentes intoxications ayant fait l'objet d'un appel au centre antipoison de Lille, on obtient le graphique à secteurs suivant permettant de visualiser la répartition des différents types d'intoxication.

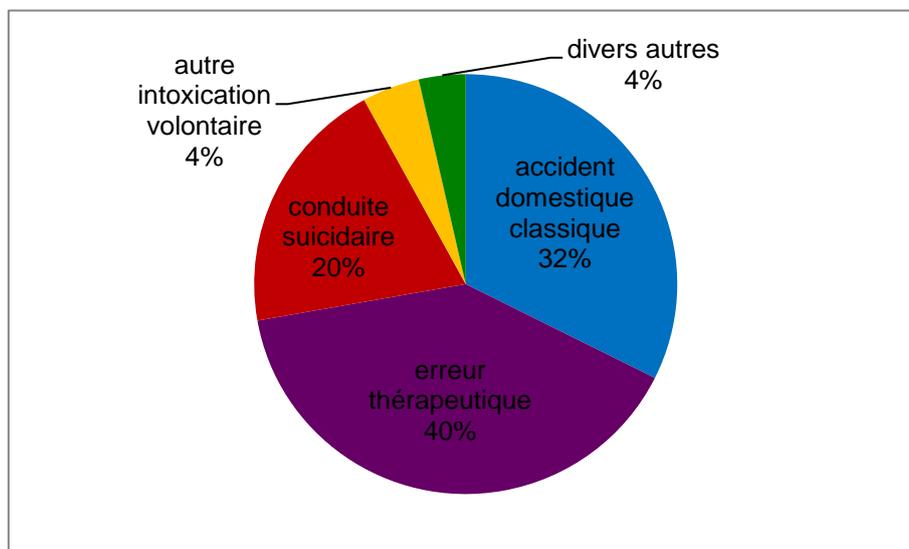


Fig 11 : Répartition des libellés des mono-intoxications au paracétamol recensées au CAP de Lille entre 2004 et 2012

Grâce à cette représentation, on note immédiatement que trois libellés se démarquent et représentent à eux-seuls plus de 90% des appels. Ce sont ces trois libellés qui seront développés par la suite.

On précise qu'on inclut dans les erreurs thérapeutiques, les surdosages, les confusions et les erreurs dans la voie d'administration ou pour l'administration d'un médicament non adapté. Les deux autres libellés sont assez explicites et ne nécessitent pas d'explication particulière.

*Pour information, le libellé « autre intoxication involontaire » concerne principalement des enfants d'âge scolaire, qui prennent une boîte de médicaments à la maison et la distribue à la récréation à leurs copains en pensant que ce sont des bonbons.*

*A noter que le libellé « divers » regroupe 19 accidents thérapeutiques (pharmacovigilance), 12 appels concernant les autres accidents et mauvais usage, une autre intoxication accidentelle, un avortement, un effet indésirable non médicamenteux et une erreur professionnelle.*

### a) Intoxications volontaires et conduites suicidaires

Une étude menée aux Etats-Unis pendant 10 ans (2000-2009) a démontré que sur 337 cas fatals causés par l'ingestion de paracétamol, seul ou en association à d'autres produits, 204 étaient des suicides (61%). La cause de ces suicides était le paracétamol seul dans 60,8% des cas (35).

En Corée, une étude menée entre 2003 et 2011 montre que le suicide est la principale cause d'intoxication au paracétamol (36). Il est intéressant de mentionner que cette étude prouve également que la majorité des produits utilisés pour se suicider sont des médicaments disponibles en libre accès dans les pharmacies.

Au niveau national, la Revue du Praticien a publié les résultats des centres antipoison français en 2006 (37). On retrouve 14,1% d'expositions volontaires dont 2/3 chez des femmes. Au sein de ces expositions volontaires, 92,6% sont des conduites suicidaires pour les 2/3 avec des médicaments.

La classe thérapeutique le plus souvent en cause est celle des psycholeptiques (45,8%), la deuxième celle des analgésiques (13,4%). Par contre, le médicament le plus souvent impliqué est le paracétamol (9,8% des exposés). Les auteurs expliquent cela par sa présence dans presque tous les foyers : en 2006, les 3 médicaments les plus vendus en officine contenaient du paracétamol.

RANG	MOLECULES	PERSONNES EXPOSÉES	
		N	%
1	Paracétamol	1798	9,8
2	Bromazépan	1327	7,2
3	Alprazolam	818	4,5
4	Zolpidem	717	3,9
5	Méprobamate	693	3,8
6	Cyamémazine	606	3,3
7	Prazépam	514	2,8
8	Ibuprofène	513	2,8
9	Oxazépam	485	2,6
10	Zopiclone	417	2,3
11	Clorazépate dipotassique	361	2,0
12	Clonazépam	352	1,9
13	Hydroxyzine	324	1,8
14	Paroxétine	317	1,7
15	Verlafaxine	302	1,6

Tableau 3 \* Plusieurs molécules possibles chez un intoxiqué avec plusieurs agents.

Tableau 1 : Médicaments le plus fréquemment impliqués dans les 18 344 intoxications volontaires au niveau national en 2006 (37)

Si on exclut les autres intoxications volontaires pour ne prendre en compte que les conduites suicidaires, les études internationales indiquent que la population la plus concernée est la population féminine âgée de 16 à 25 ans (26).

J'ai donc voulu vérifier ces données pour le paracétamol au niveau régional. En faisant un tri par sexe et par catégorie d'âge, j'ai obtenu le diagramme suivant.

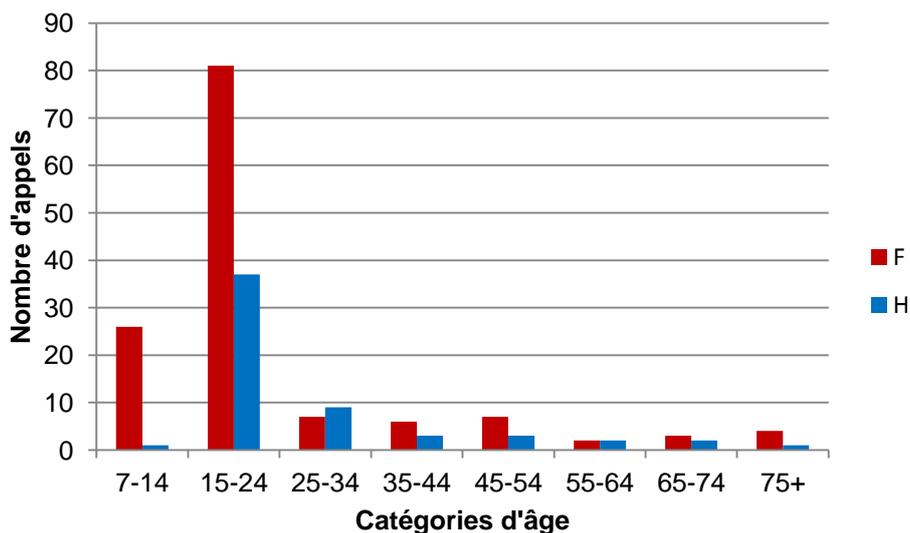


Fig 12 : Répartition par âge et par sexe des conduites suicidaires au paracétamol, recensées au CAP de Lille entre 2004 et 2012

Visuellement, il apparaît clairement que les femmes de 15 à 24 ans sont les plus touchées. Elles représentent à elles seules 42% des appels pour conduites suicidaires. Le sex-ratio est de 5/7 pour les femmes, soit un peu plus de 2/3, ce qui correspond aux données nationales, toute intoxication volontaire confondue, quelle que soit la molécule incriminée.

Cependant, le paracétamol, tout comme les autres spécialités pharmaceutiques incriminées, bien que très souvent utilisé, est responsable d'une faible mortalité.

J'ai alors voulu évaluer la gravité des appels passés au centre antipoison de Lille. Pour évaluer celle-ci, le CAP utilise un code évaluation dont la signification est expliquée ci-dessous.

Code évaluation	Libellé gravité réelle
0	Pas de symptôme
1	Faible
2	Modéré
3	Sévère
4	Létal
5	Sortie contre avis médical
9	Inconnue

Tableau 2 : Significations des codes évaluation gravité

En croisant la gravité avec le nombre d'intoxiqués, on obtient le diagramme suivant :

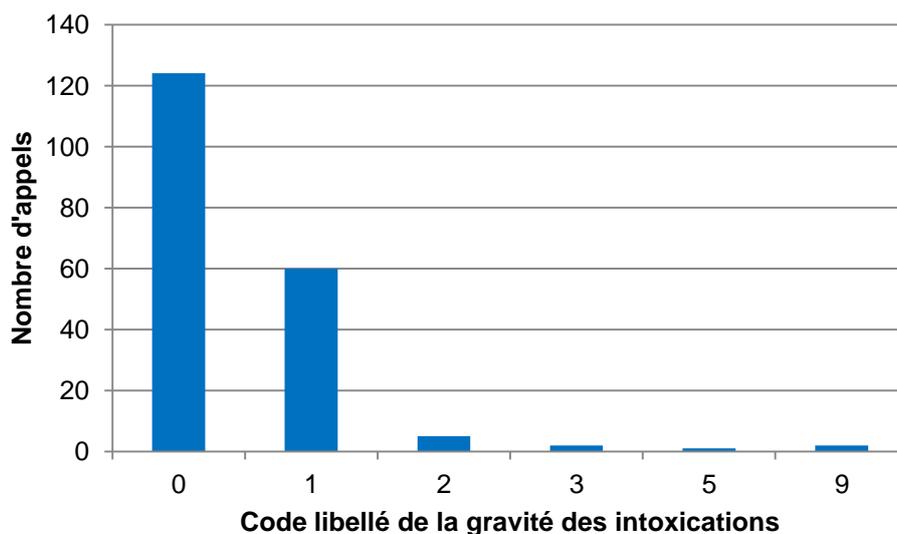


Fig 13 : Evaluation de la gravité des appels au CAP de Lille entre 2004 et 2012 concernant les conduites suicidaires au paracétamol.

Sur les 194 appels, 64% sont restés asymptomatiques (124 appels) et 31% ont été de faible gravité (60 appels). On ne note que 5 cas de gravité modérée et seulement 2 cas sévères.

Ainsi, même à des taux dépassant largement les taux thérapeutiques, l'intoxication au paracétamol est rarement mortelle.

L'« American Journal of Therapy » publie, en janvier 2013 (38), le cas d'une patiente de 59 ans présentant un coma avec acidose métabolique et la paracétamolémie la plus élevée ayant été décrite. En arrivant aux urgences, elle a immédiatement été intubée. On lui a administré du charbon activé grâce à une sonde nasogastrique. Une première paracétamolémie s'élevait à 1141 mg/L (taux létal : 160 à 400 mg/L). Elle atteint un pic 2 heures plus tard à 1193 mg/L. Les médecins administrent alors à la patiente un protocole NAC en IV.

Le jour suivant ses ASAT s'élevaient à 3150 UI/L et ses ALAT à 2780 UI/L. Sa créatinine phosphokinase était à 16,2 UI/L. Le niveau des transaminases a diminué au jour 3 et s'est normalisé au jour 4. Elle a alors été transférée dans une unité psychiatrique jusqu'à ce qu'elle soit complètement rétablie.

### **b) Intoxications accidentelles**

Les intoxications accidentelles sont, elles aussi, très fréquentes.

Si les intoxications intentionnelles concernent davantage les femmes jeunes, la littérature indique que les intoxications accidentelles quant à elles, surviennent principalement chez les très jeunes enfants (intoxications accidentelles domestiques) et chez les patients âgés (intoxication iatrogène) (26).

Nous allons essayer de corroborer ces données avec celles obtenues au niveau régional.

#### **i. Intoxications accidentelles domestiques**

Les médicaments représentent plus d'un cas d'intoxications accidentelles sur deux (39). Viennent ensuite les produits ménagers et les cosmétiques.

Le paracétamol est là encore l'un des produits les plus concernés du fait de sa large présence dans les foyers.

Au niveau régional, on a vu que les intoxications accidentelles correspondaient à 32% des cas totaux d'intoxications. Nous allons maintenant nous intéresser à l'âge des personnes concernées et à la gravité de ces intoxications.

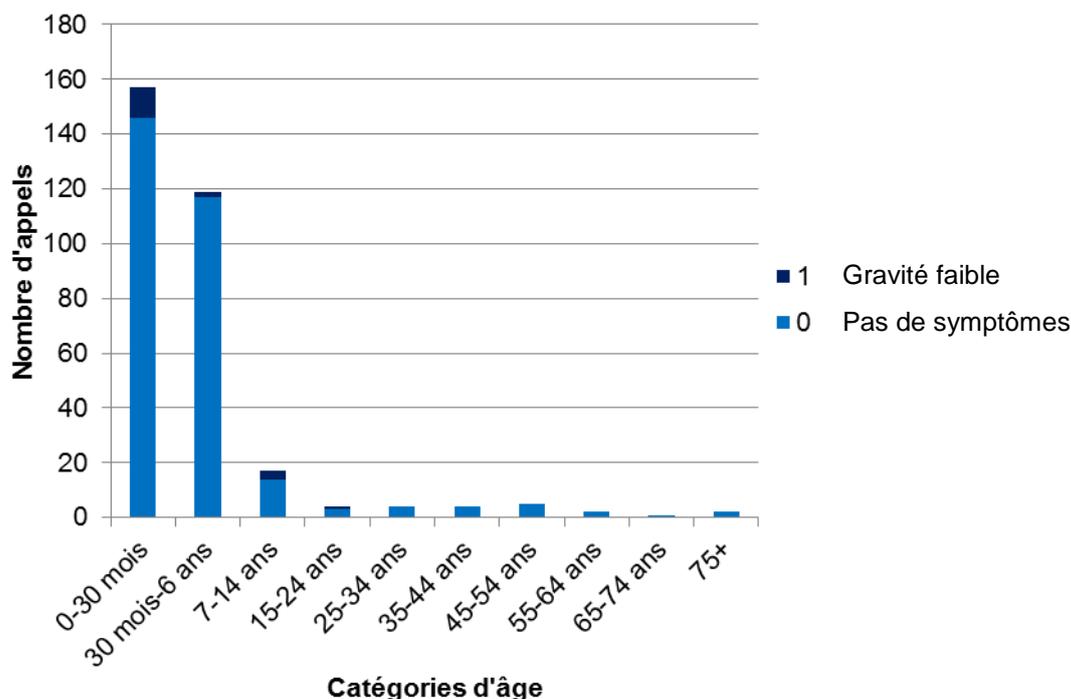


Fig 14 : Gravité en fonction de l'âge des intoxications accidentelles domestiques au paracétamol pour les appels passés au CAP de Lille entre 2004 et 2012.

Ce graphique nous permet de visualiser les deux grandes caractéristiques de ces intoxications.

Tout d'abord, la tranche la plus touchée est celle des nourrissons (0 à 30 mois) avec 157 cas, suivie par celle des enfants en bas âge (moins de 6 ans) avec 119 cas. Quelques cas sont encore retrouvés chez les 7-14 ans puis le nombre d'appels se stabilise autour de 5 cas par tranche d'âge, ce qui est infime au vu de l'étendue des tranches d'âge et de la période analys e.

Une étude française de 2004 a analysé les cas d'intoxications accidentelles domestiques recensés au CAP de Paris et a conclu que l'âge critique s'étend d'environ 8-9 mois à 4 ans (39).

J'ai donc voulu étudier plus précisément cette tranche d'âge afin de voir si les résultats concordaient. On recense pour cette tranche d'âge 257 appels soit plus de 80% des appels pour intoxications accidentelles domestiques par le paracétamol.

Si on s'attache maintenant à la gravité. On remarque qu'aucun cas grave n'a été signalé et que 95% des cas sont asymptomatiques, le reste des appels représentant une faible gravité.

L'auteur de l'étude menée au CAP de Paris en 2004 (39) attribue cette absence de gravité réelle au fait que dans 80% des cas les parents sont à proximité immédiate de l'enfant et que celui-ci n'a donc pas le temps de prendre une dose toxique.

Le conseil officinal a peu d'influence sur les accidents domestiques ; par contre, il a un grand rôle à jouer pour prévenir les erreurs thérapeutiques.

## ii. Erreurs thérapeutiques

J'ai analysé les erreurs thérapeutiques liées au paracétamol, recensées au CAP de Lille, en prenant en compte l'âge de la personne et la gravité de l'intoxication.

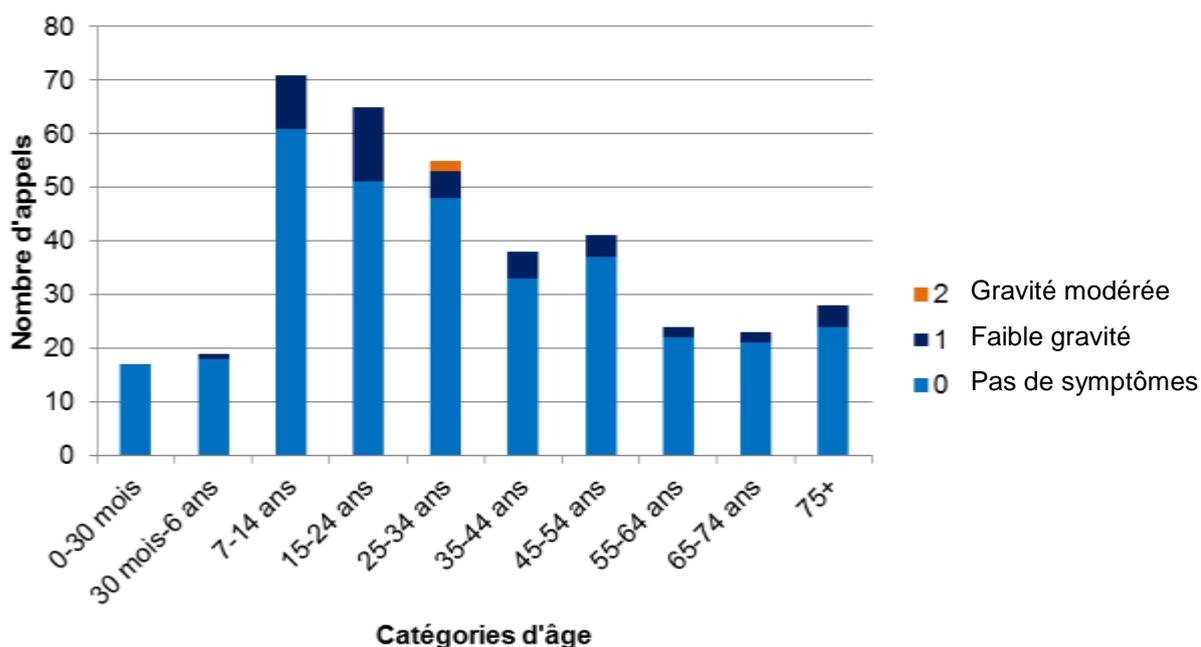


Fig 16 : Gravité en fonction de l'âge des erreurs thérapeutiques concernant les appels passés au CAP de Lille entre 2004 et 2012 pour le paracétamol.

On voit tout d'abord que toutes les tranches d'âge sont touchées, bien que les enfants en bas âge le soient dans une moindre mesure. On a un pic d'erreur thérapeutique chez les 7-14 ans, qui se poursuit chez les 15-24 ans. Puis le nombre d'appels diminue progressivement

Ceci diffère de l'étude islandaise où la majorité des intoxications iatrogènes survenaient chez les sujets âgés (26). Il est possible d'expliquer cette différence par les catégories comprises dans les erreurs thérapeutiques. En effet, le CAP de Lille ne prend pas en compte uniquement les erreurs de surdosage et les erreurs médicamenteuses mais également les erreurs de voie d'administration et l'administration d'un médicament non adapté, ce qui concerne davantage les enfants.

Les gravités restent majoritairement asymptomatiques (87%) ou de faible gravité (12%). Il est à noter deux cas d'atteinte modérée survenant chez des patients âgés de 28 et 29 ans et ayant pris respectivement 15 et 16 grammes de paracétamol. Sur les erreurs thérapeutiques, le pharmacien a un grand rôle à jouer. Il est important qu'il rappelle à chaque délivrance, quel que soit le patient, la posologie et les indications afin de limiter ces erreurs.

#### 4) Conclusion sur la sécurité d'emploi du paracétamol

Il semble donc que le paracétamol présente une sécurité d'emploi tout à fait satisfaisante et qu'il ne poserait pas de problème de le laisser en libre accès. D'autant que la réduction du nombre de comprimés dans les boîtes de paracétamol joue un rôle dans la diminution des cas graves d'intoxication.

Ainsi, une étude anglaise de février 2013 a montré une réduction du nombre de décès (de 43%) ainsi que du nombre d'inscrits sur les listes de greffes (de 61%) dues au paracétamol depuis cette réduction de packaging (40).

Cette étude reprend des données de 1993 à 2009 sur l'Angleterre et le Pays de Galles où le nombre de comprimés par boîtes a été diminué en 1998 afin de ne pas excéder 8 grammes par boîte. Les graphiques ci-dessous permettent de visualiser la diminution par rapport aux valeurs attendues sans cette législation :

✚ Pour les décès :

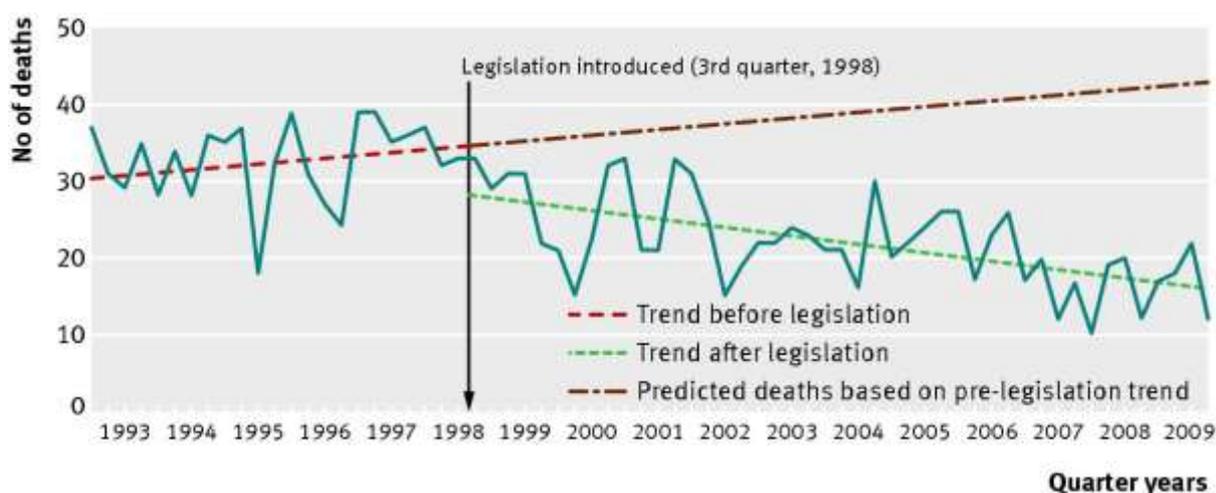


Fig 16 : Décès par suicide ou sans cause déterminée impliquant le paracétamol seul chez les personnes de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles, de 1993 à 2009, et la régression due à la législation de 1998 (40).

✚ Pour les listes d'attente des transplantations :

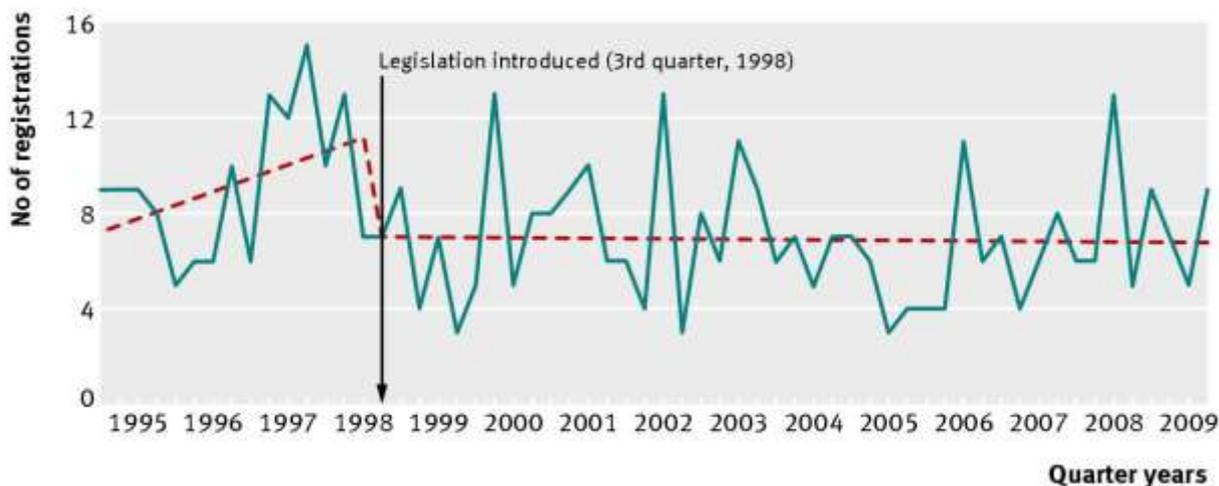


Fig 17 : Listes d'attente pour transplantation hépatique liées au paracétamol chez les personnes âgées de 10 ans et plus en Angleterre et au Pays de Galles, entre 1995 et 2009, et la ligne de régression liée à la législation de 1998 (40).

L'étude a tenu compte de la diminution des empoisonnements sur cette durée.

L'effet de cette législation sur la contenance des boîtes de paracétamol reflète bien le fait que beaucoup de gens qui s'overdosent intentionnellement avec du paracétamol prennent ce qu'il y a de disponible chez eux, plus particulièrement quand l'overdose est impulsive.

Je me suis donc demandée si nous retrouvions ces données au niveau national et plus particulièrement au niveau régional. J'ai donc analysé, parmi les appels au CAP de Lille, les quantités prises par les patients en cas de conduites suicidaires afin d'obtenir le diagramme suivant :

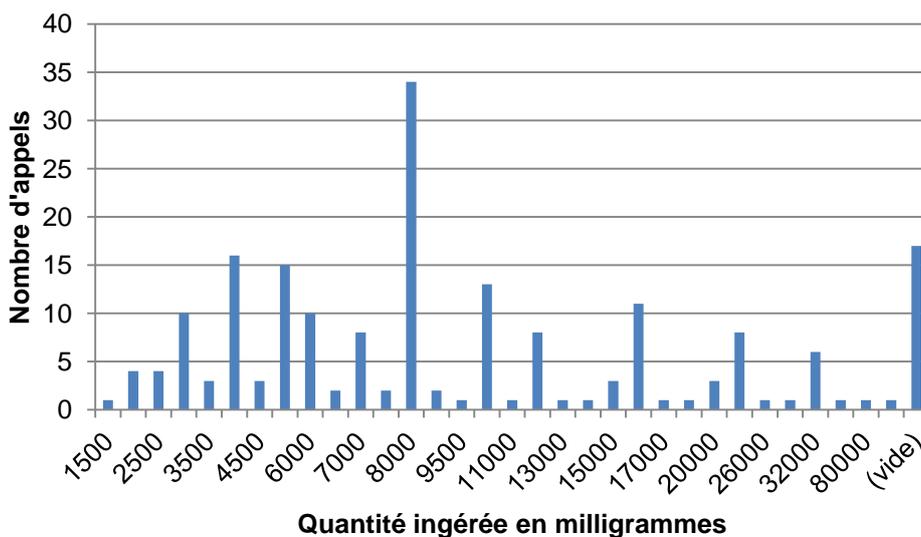


Fig 18 : Quantité de paracétamol ingérée en cas de conduites suicidaires (appels au CAP de Lille entre 2004 et 2012)

Si ce graphique montre l'étendue des différentes quantités absorbées, il m'a semblé intéressant de regrouper ces résultats afin qu'ils soient plus explicites. On retrouve ainsi des valeurs extrêmes de 1500 milligrammes à 120 grammes avec une moyenne à 10 grammes. Cependant, si on calcule la médiane, celle-ci se place à 8 grammes.

De plus, le pic à 8 grammes visualisable sur le graphique ne peut pas être une coïncidence et semble rejoindre les conclusions des auteurs. La revue « Prescrire », en 2005, corrobore ces données en indiquant que les candidats au suicide n'ingèrent en général que le contenu d'une boîte de médicament (41).

Une petite réserve peut cependant être mentionnée. En effet, ces valeurs sont à prendre avec prudence puisqu'elles sont données par les patients et non vérifiées biologiquement.

Si ces données sont relativement rassurantes, une autre étude vient assombrir le tableau. En effet, si l'incidence de l'intoxication au paracétamol ne représentait que 2 à 7% des intoxications médicamenteuses au niveau national en 2009, elle était de 48% au Royaume-Uni (42) avec une forte morbidité et mortalité (121 morts par an entre 2000 et 2009 (40)). Les auteurs de cette étude accordaient cette différence à une prise en charge précoce mais également à un mode de distribution plus restreint en France.

Il y a donc fort à parier qu'en copiant leur mode de distribution (libre accès), l'incidence des intoxications au paracétamol augmente jusqu'à des résultats voisins. Cette hypothèse s'appuie sur différentes études (43,44) qui montrent qu'en limitant l'accès aux moyens de suicide, on diminue le nombre de cas (prouvé avec la diminution des armes à feu aux Etats-Unis, avec l'utilisation de pesticides moins toxiques dans les zones rurales...). On peut donc en déduire qu'en permettant le libre accès, on risque d'augmenter le nombre de tentatives de suicide par cette molécule.

## II. L'aspirine

### A. La molécule

#### 1) Structure et dénomination

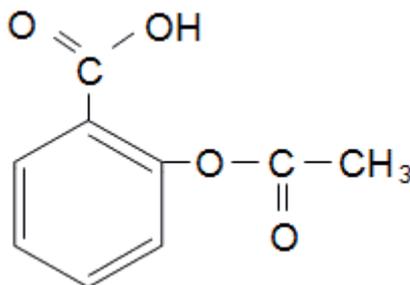


Fig 19 : Structure de l'acide acétylsalicylique (45)

L'aspirine est un dérivé de l'acide salicylique, présent à l'état naturel dans l'écorce de saule (salicine) et dans la reine des prés, de laquelle elle tire son nom : « A » étant l'abréviation du radical acétyl, « Spir » celle de *Spirea ulmaria*, nom botanique de la reine des prés et « In », un suffixe allemand classiquement employé en chimie industrielle (45).

L'aspirine est également appelée acide acétylsalicylique. Elle a des points communs avec les autres AINS. En effet, elle a :

- ✚ Un acide carboxylique (COOH)
- ✚ Une fonction énole (OH), sur laquelle on a ajouté un groupement acétyl (COCH<sub>3</sub>), ce qui rend la molécule moins irritante.

Ces 2 groupements communs leur permettent d'agir sur la même cible : les cyclo-oxygénases.

#### 2) Découverte

Dès l'Antiquité, les Egyptiens connaissaient les propriétés anti-inflammatoires des feuilles de saule. On en retrouve la trace dans le papyrus d'Ebers (1534 avant JC) (46). Hippocrate (460-377 avant JC) en élargit les indications aux douleurs (notamment celles de l'enfantement (47)) et aux fièvres. En réalité, le saule renferme de la salicine.

En 1758, le pasteur anglais Edward Stone réalise une expérience reconnue aujourd'hui comme le 1<sup>er</sup> essai clinique (48) et envoie, 5 ans plus tard, au président de la Royal Society of Medicine son « Rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres ».

Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, les chimistes commencent à rechercher le principe actif de l'écorce de saule. Sa découverte fut réalisée quasiment simultanément par les italiens (Fontana et Brugnatelli de 1825 à 1829), les allemands (Buchner en 1828) et les français (Leroux en 1829). Les procédés d'extraction sont alors successivement améliorés.

En 1877, G. Sée utilise pour la 1<sup>ère</sup> fois l'acide salicylique pour traiter la goutte et les polyarthrites rhumatoïdes mais il est confronté à un problème : c'est un acide donc il est irritant.

20 ans plus tard, en 1897, Hoffman transformera l'acide salicylique en acide acétylsalicylique, moins corrosif, mieux toléré sur le plan digestif.

En 1899, l'aspirine est commercialisée pour la 1<sup>ère</sup> fois par Heinrich Dreser, pharmacologue des laboratoires Bayer. Bayer restera le seul distributeur mondial de l'aspirine jusqu'en 1917 puis la molécule tombe dans le domaine public en 1919.

### 3) Mode d'action

L'aspirine inhibe l'action des cyclo-oxygénases 1 et 2, ce qui empêche la production de prostaglandines, responsables du message douloureux (49). Ce mécanisme d'action est également à l'origine des effets indésirables du produit. En effet, la cyclo-oxygénase présente au moins 2 isoformes :

- ✚ La **COX-1** est l'isoforme constitutive. Elle a des fonctions physiologiques. Lorsqu'elle est activée, elle entraîne la production de prostacyclines qui ont une action anti-thrombogène quand elles sont relarguées au niveau de l'endothélium et une action cytoprotective quand elles se trouvent au niveau de la muqueuse gastrique. Son inhibition est donc responsable des effets indésirables de l'aspirine notamment de sa toxicité gastro-intestinale et rénale.
- ✚ La **COX-2** est l'isoforme inducible. Elle n'est présente que faiblement à l'état physiologique. Elle est induite par les stimuli inflammatoires ou par la présence de cytokines circulantes dans les autres cellules. Son inhibition permet donc l'action anti-inflammatoire de l'aspirine.

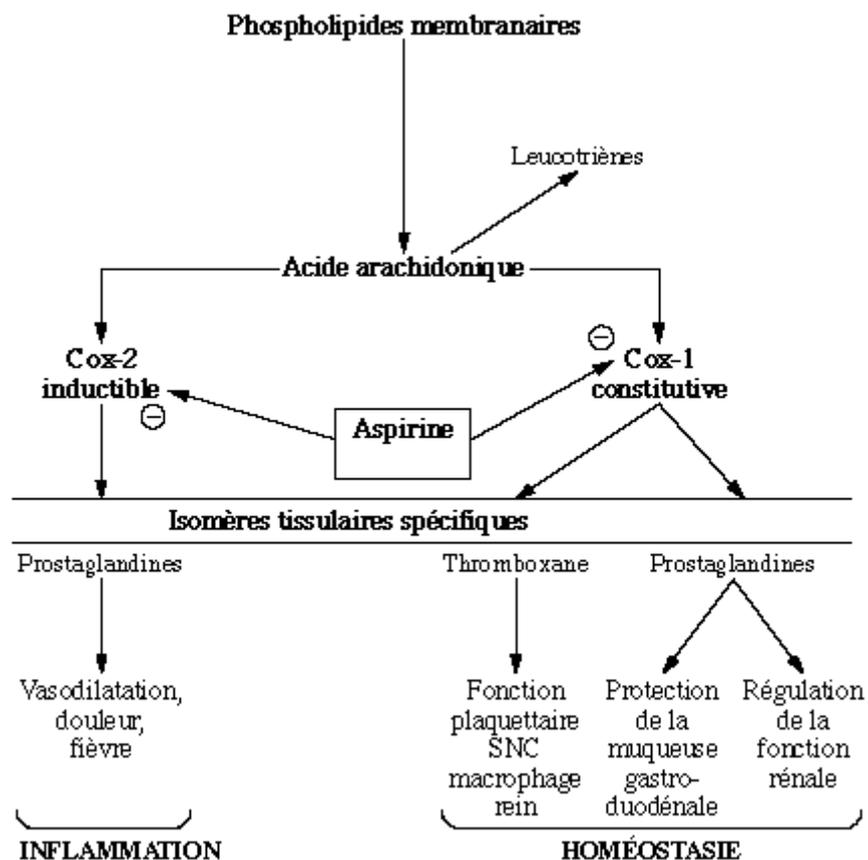


Fig 20 : Mode d'action de l'aspirine (50)

En réalité, l'aspirine va inhiber de manière irréversible la COX-1 en acétylant la sérine 530 ce qui empêche l'accès de l'acide arachidonique en modifiant la conformation de la COX. L'activité peroxydase de l'enzyme est donc conservée. La COX-2 est très proche de la COX-1, les sites de liaison à l'acide arachidonique sont très similaires (51), l'aspirine va donc également acétyler son site actif.

Certains auteurs (52) affirment que cette acétylation génère la formation d'épi lipoxine, notamment de la 15 epilipoxine A4 qui provoque la synthèse d'oxyde d'azote. Or, de grandes quantités d'oxyde d'azote inhiberaient le facteur de transcription pro-inflammatoire NF-κB.

L'aspirine a également une action antipyrétique. Elle permet une augmentation des pertes de chaleur par vasodilatation périphérique et une hypersudation pour ramener la température à son point physiologique sans provoquer d'hypothermie (53).

L'aspirine a une particularité qu'elle est la seule à posséder parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens. En effet, elle a, en plus de son action anti-inflammatoire, une action à dose plus faible sur le système cardio-vasculaire. Ainsi, dès 75 mg/j, elle empêche l'agrégation plaquettaire grâce à l'inhibition de la thromboxane A2 (52).

## 4) Pharmacocinétique

### a) Absorption

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 25 à 60 minutes.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 gramme en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique (54).

La vitesse de résorption dépend de la forme galénique.

L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

### b) Distribution

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.

L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).

La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.

### c) Métabolisme-Excrétion

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique.

Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique (3%) et de conjugué glucuronide (20%) ainsi que sous forme d'acide salicylurique (70%) et d'acide gentisique.

La proportion d'acide salicylique éliminée dépend non seulement de la dose administrée mais également du pH urinaire. En effet, l'alcalinisation des urines augmente l'ionisation de l'acide salicylique, diminue la réabsorption et augmente l'excrétion (53).

## 5) Indications

L'aspirine est utilisée dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée (notamment quand elles ont une composante inflammatoire telles que les maladies rhumatismales, les maux de tête, les douleurs dentaires et post-opératoires (55)) et/ou des états fébriles.

L'antalgie obtenue est très similaire à celle obtenue par le paracétamol qui possède moins d'effets indésirables, c'est pourquoi l'aspirine n'est utilisée qu'en seconde intention.

## 6) Posologie et plan de prise

### a) Chez l'adulte

Pour les adultes : la posologie usuelle est de 500 mg à 1 gramme, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 3 grammes par jour.

*Remarque* : Pour les sujets âgés, la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 grammes d'aspirine.

### b) Chez l'enfant

Chez l'enfant, la dose quotidienne recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Il est primordial de respecter cette posologie et l'intervalle entre les prises en raison de la gravité de l'intoxication, surtout dans les 12 premiers mois de vie (53).

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple, eau, lait, jus de fruit), de préférence au cours des repas (54).

Il est à noter que les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures et de préférence de 6 heures.

## 7) Contre-indications

Elles sont beaucoup plus nombreuses avec l'aspirine qu'elles ne l'étaient pour le paracétamol.

### ✚ Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients

Elle se traduit principalement sous 2 formes : cutanéomuqueux (urticaire, angio-œdème, érythème, vascularite, syndrome de Stevens Johnson et de Lyell...) et respiratoires (rhino-conjonctivite, polypose naso-sinusienne, asthme induit par l'aspirine) (56).

### ✚ Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le mécanisme d'action de l'asthme induit par l'aspirine n'est pas encore entièrement élucidé. La piste la plus probable réside en la surproduction des leucotriènes cystéinés induits par le mécanisme d'action de l'aspirine.

En effet, en bloquant les COX, on dévie la dégradation de l'acide arachidonique vers la lipo-oxygénase et les leucotriènes (57).

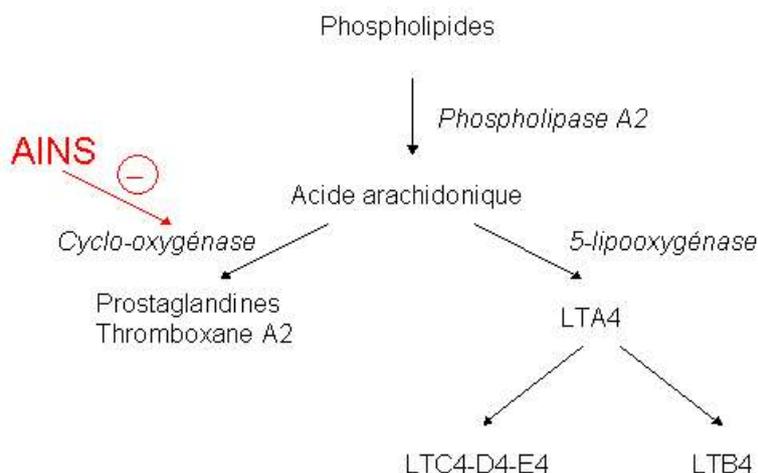


Fig 21 : Métabolisme de l'acide arachidonique (57)

L'asthme à l'aspirine se met en place progressivement.

On a tout d'abord apparition d'une rhinite persistante puis, en quelques mois, une obstruction nasale se développe avec anosmie et polypes.

L'asthme réel n'apparaît qu'un à cinq ans après l'apparition de la rhinite. Il se développe habituellement entre 30 et 40 ans et touche principalement les femmes (sex ratio = 2,5) (58).

Cet asthme est volontiers hyperéosinophilique, persistant et connaît des exacerbations graves. Il s'accompagne fréquemment d'une polypose naso-sinusienne, on parle alors du « syndrome de Widal ».

L'intolérance à l'aspirine est à l'origine d'un bronchospasme très sévère mais, malgré l'éviction de l'aspirine et des molécules d'AINS, la polypose nasosinusienne et la pathologie asthmatique restent souvent sévères (57,59).

Attention : Le paracétamol est un inhibiteur, bien que faible, de la COX-1 et de la COX-2. A des doses supérieures ou égales à 1000 mg, il déclenche un bronchospasme chez 34% des personnes atteintes d'asthme induit par l'aspirine, il faut donc éviter à tout prix de dépasser cette dose.

*Remarque* : Chez les personnes où on ne peut faire autrement qu'utiliser de l'aspirine, il est possible de les désensibiliser en utilisant des doses progressives. Mais cette méthode ne fonctionne pas à 100% (60).

#### Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus)

En effet, chez le fœtus, il existe un canal, le canal artériel, qui relie l'artère pulmonaire à l'aorte pour permettre au sang veineux d'éviter de passer par les poumons, non fonctionnels.

Ce canal est maintenu ouvert par une prostaglandine fœtale. Or, l'aspirine à forte dose (> 500 mg) va inhiber la synthèse de cette prostaglandine.

Elle va donc être responsable de la constriction partielle ou totale de ce canal du fœtus, entraînant une insuffisance cardiaque droite fœtale avec hypertension artérielle pulmonaire voire une mort *in utero* (61).

*Remarque* : L'utilisation d'aspirine à faible dose est possible au cas par cas, sous surveillance spécialisée, pour la prévention de la pré-éclampsie.

Au cours du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre, la prise ponctuelle d'aspirine est autorisée. De même, la prise chronique est possible à condition qu'elle ne dépasse pas 150 milligrammes par 24 heures.

L'allaitement est déconseillé (54).

#### Ulcère gastroduodéal en évolution

En effet, par inhibition de la COX-1, l'aspirine va entraîner la diminution de la prostaglandine E1 (62) responsable de la production de mucus et de l'activation de la pompe à protons, augmentant l'acidité au niveau gastroduodéal et aggravant un ulcère lorsque celui-ci préexiste (63).

Le risque relatif augmente avec l'âge, les antécédents d'ulcère, le faible poids corporel, la prise de traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, la consommation de tabac et d'alcool.

L'interrogatoire est donc particulièrement important avant la délivrance d'un tel traitement, d'autant que ce risque est très fréquent (62) et qu'il est souvent mal connu des patients.

✚ Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise ainsi que toute personne présentant un risque hémorragique, quel qu'il soit

En effet, en inhibant la COX-1, l'aspirine empêche la production de thromboxane qui a des propriétés agrégantes et vasoconstrictrices.

De plus, contrairement à l'ibuprofène qui a une activité voisine sur les deux isomères, l'aspirine est 20 à 50 fois plus active sur la COX-1 que sur la COX-2 (64), ce qui nous montre l'importance de respecter ces contre-indications.

✚ Insuffisance hépatique sévère

L'aspirine est métabolisée par le foie, par l'intermédiaire du cytochrome P 450. En cas d'insuffisance hépatique, elle s'accumule donc dans l'organisme. De plus, le risque hémorragique est fortement augmenté chez l'insuffisant hépatique car l'effet antiagrégant plaquettaire du produit se combine à la diminution des facteurs de coagulation par diminution de leur synthèse hépatique (65). S'y ajoute également une thrombocytopénie due à l'hypersplénisme fréquent dans cette pathologie.

Il est à noter que chez l'insuffisant hépatique, la prescription d'aspirine peut provoquer une hyperammoniémie et conduire à l'encéphalopathie d'origine hépatique (65).

✚ Insuffisance rénale sévère

Deux problèmes sont à considérer :

- le risque de survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle par inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales
- le défaut d'excrétion, lorsque la clairance rénale de la créatinine est altérée (inférieure à 40 ml/min) peut entraîner une augmentation de leur fraction libre et, en conséquence, de leur toxicité. Ce phénomène est lié à la fuite de l'albumine lors de l'insuffisance rénale (65).

*Remarque* : En cas d'insuffisance hépatique et rénale associée, d'hypoalbuminémie, la fraction libre des médicaments augmente, ce qui explique l'augmentation de la toxicité.

#### Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée (54)

En effet, une stimulation hépatique très importante se met en place pour compenser l'insuffisance cardiaque. Les prostaglandines entraînent une vasodilatation de l'artère rénale et s'opposent à la stimulation sympathique qui provoque une vasoconstriction. La synthèse de prostaglandines I2 permet donc d'éviter un mauvais fonctionnement rénal. Avec l'aspirine, comme avec l'ibuprofène, on diminue la production de PGI2, on va observer une vasoconstriction importante à l'origine d'une insuffisance rénale fonctionnelle qui peut être mortelle.

## 8) Effets indésirables

### Effets gastro-intestinaux

- douleurs abdominales ;
- hémorragies digestives patentes ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive.
- ulcères gastriques et perforations.

Le mécanisme est complexe. Il fait intervenir l'effet irritant de l'ion salicylé sur la muqueuse digestive (altération du mucus protecteur) et l'augmentation de la sécrétion acide liée à l'inhibition systémique de la synthèse des prostaglandines cytoprotectrices (53) par son action préférentielle sur la COX-1. La lésion est ainsi créée. Les saignements digestifs qui en résultent sont dus à la lésion et sont amplifiés par l'action anticoagulante de la molécule.

### Effets sur le système nerveux central

- céphalées, vertiges, nausées ;
- sensation de baisse de l'acuité auditive ;
- bourdonnements d'oreille ;

Ils sont habituellement la marque d'un surdosage (53).

### Effets hématologiques

L'aspirine inhibe irréversiblement la cyclo-oxygénase 1 qui est l'isoforme prédominante dans les plaquettes et qui est impliquée dans la synthèse de thromboxane A2, vasoconstricteur et activateur plaquettaire (66).

Elle a donc un effet antiagrégant plaquettaire qui peut être à l'origine de syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après l'arrêt. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale même mineure (ex : extraction dentaire). Il convient de prévenir le patient.

### Réactions d'hypersensibilité

Elles sont représentées par un urticaire, des réactions cutanées, des réactions anaphylactiques, un asthme voire un œdème de Quincke.

Des études sont en cours afin de déterminer l'origine et la prévalence de ces réactions. Il semble que, à l'exception de quelques rares cas d'hypersensibilité allergique (24%), les réactions d'hypersensibilité à l'aspirine (comme aux AINS) sont la conséquence d'un mécanisme pharmacologique. Celui-ci impliquerait différents phénomènes à savoir :

- une surexpression de la COX-2 (due à un effet direct ou conséquence de l'inhibition de la COX-1),
- une activation des basophiles (qui seraient, chez ces patients, particulièrement sensibles à la molécule),
- une production excessive de leucotriènes et de thromboxanes.

D'autres pistes sont encore explorées. Ainsi, par exemple, une étude de 2011 parue dans « Clinical and Experimental Allergy », a mis en évidence qu'un déficit de l'expression du récepteur du thromboxane A2 pourrait être impliqué dans la physiopathologie des urticaires aigus induits par l'aspirine (67).

### Syndrome de Reye chez l'enfant

Ce syndrome, décrit par Reye en 1963, associe une encéphalopathie aiguë à une stéatose (infiltration graisseuse) hépatique. Du fait du manque de spécificité de cette définition, le diagnostic est compliqué.

Ce syndrome se manifeste tout d'abord par des vomissements et des troubles du comportement. Une aggravation se produit rapidement et peut aller jusqu'au coma. Au niveau biologique, on observe une hyperammoniémie et une augmentation importante des transaminases (supérieures à 3 fois la normale) (68,69).

C'est une pathologie très rare qui concerne 0,8 cas sur 100 000 enfants en France et aux Etats-Unis (69) mais qui présente un risque vital. Elle a été observée chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) recevant de l'aspirine.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. De plus, en cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

Remarque : Intoxication à l'aspirine (28)

L'intoxication à l'aspirine se traduit différemment chez l'adulte et chez l'enfant. Elle commence par des acouphènes et une diminution de l'acuité auditive chez l'adulte. Chez l'enfant, les troubles de conscience sont plus fréquents. Dans les deux cas, on retrouve également une hyperpnée, une hyperthermie avec sueurs et déshydratation, des nausées et vomissements, une tachycardie et un collapsus. Elle peut aller jusqu'aux convulsions voire au coma. Biologiquement, on retrouve une acidose métabolique hypokaliémique.

## 9) Interactions médicamenteuses

Elles sont de plusieurs types et sont classées par risque potentiel (54).

Pour de courtes durées de traitement comme celles qui sont prévues pour le libre accès, il semble nécessaire de s'attacher essentiellement aux interactions contre-indiquées, déconseillées et à celles nécessitant des précautions d'emploi qui concernent les doses antalgiques ou anti-inflammatoires de l'aspirine puisque ce sont elles qui sont généralement recherchées en automédication.

Ainsi les interactions à prendre en compte ne seront pas citées.

### a) Associations contre-indiquées

Elles sont peu nombreuses donc faciles à repérer à l'officine, d'autant plus que le patient a souvent été averti de ces contre-indications à la mise en place du traitement chronique.

- Anticoagulants oraux en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal du fait de la majoration du risque hémorragique
- Méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

## **b) Associations déconseillées**

Elles nécessitent d'être détectées par le pharmacien, qui doit recommander à son patient de ne pas utiliser d'aspirine (sauf avis contraire du médecin) et même de ne pas s'automédiquer.

La plupart de ces associations sont déconseillées du fait du risque hémorragique qu'elles provoquent :

- Anticoagulants oraux en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal
- Clopidogrel (PLAVIX®) et ticlopidine (TICLID®)
- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires

Deux autres interactions sont également à signaler :

- Pemetrexed ALIMTA® (anticancéreux anti-folique) : chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).  
Remarque : Pour ceux ayant une fonction rénale normale, l'association est classée comme « nécessitant des précautions d'emploi ».
- Uricosuriques (benzbromarone DESURIC®, probénécide BENEMIDE®) : à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique diminue l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux, ce qui augmente l'uricémie.

## **c) Associations nécessitant des précautions d'emploi**

L'association de ces médicaments à l'aspirine est à déconseiller aux patients.

S'ils veulent absolument y avoir recours ou en l'absence d'équivalence disponible, il est impératif de leur rappeler de l'utiliser à dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte possible. Dans ce cas, il est juste utile de connaître ces interactions en cas de plainte d'un malade ou si une situation nous alerte.

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Il y a, par ailleurs, une réduction de l'effet antihypertenseur.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Une attention particulière doit être portée au sujet âgé chez qui une insuffisance rénale préexiste déjà.
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

*Remarque :* L'attention du pharmacien doit également être portée sur l'association d'acide acétylsalicylique aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. En effet, cette association, classée comme « à prendre en compte », majore le risque hémorragique. Il est donc important d'informer le patient afin qu'il évite d'avoir recours à l'aspirine trop fréquemment.

## B. Pharmacovigilance

### 1) Les intoxications

L'aspirine a vu sa consommation diminuer en France au cours des années, au profit de l'ibuprofène.

Les données récupérées au centre antipoison de Lille sont beaucoup moins nombreuses que celles obtenues pour le paracétamol. Sur la période étudiée (juillet 2004 à juillet 2012), on recense 122 appels pour des mono-intoxications (contre 979 concernant le paracétamol).

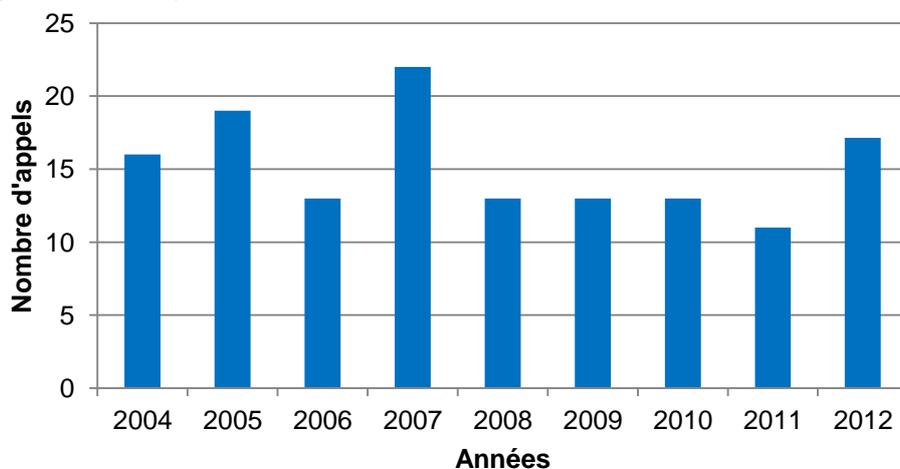


Fig 22 : Nombre d'appels annuels concernant des mono-intoxications à l'aspirine sous des formes et dosages disponibles en libre accès passés au CAP de Lille entre 2004 et 2012

Sur ce diagramme, on est tout d'abord surpris par le peu d'appels annuels. En effet, on retrouve une moyenne de 15 appels par an.

On n'observe pas d'augmentation après la mise en libre accès de l'aspirine ; hormis en 2012 (augmentation faiblement interprétable du fait du peu de nombre de cas). Il serait intéressant de reprendre ces données d'ici 10 ans, avec plus de recul, afin de voir si le pic de 2012 ne laisse pas présager d'une tendance et que les années 2008 à 2011 n'ont été que le temps de développement des rayons libre accès et de la prise de marque des patients.

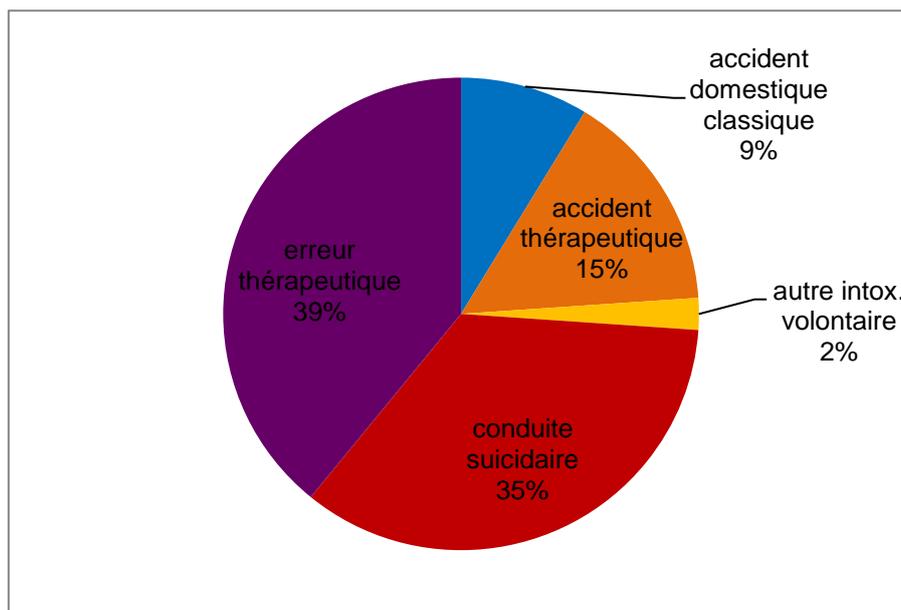


Fig 23 : Répartition des libellés des mono-intoxications à l'aspirine recensées au CAP de Lille entre 2004 et 2012

Les  $\frac{3}{4}$  des appels concernent des conduites suicidaires et des erreurs thérapeutiques. Le reste se subdivise en accidents thérapeutiques, en accidents domestiques classiques et en autres intoxications volontaires.

Ce qui est intéressant ici c'est l'importance des accidents thérapeutiques. Ceux-ci regroupent la pharmacovigilance, c'est-à-dire les effets indésirables du médicament. Proportionnellement, ces appels sont beaucoup plus nombreux qu'ils ne l'étaient pour le paracétamol. Ils représentent 15% des appels concernant l'aspirine contre moins de 2% pour le paracétamol (19 appels sur 979).

Si on s'intéresse maintenant à la gravité des appels par libellé d'intoxication, on obtient le diagramme suivant :

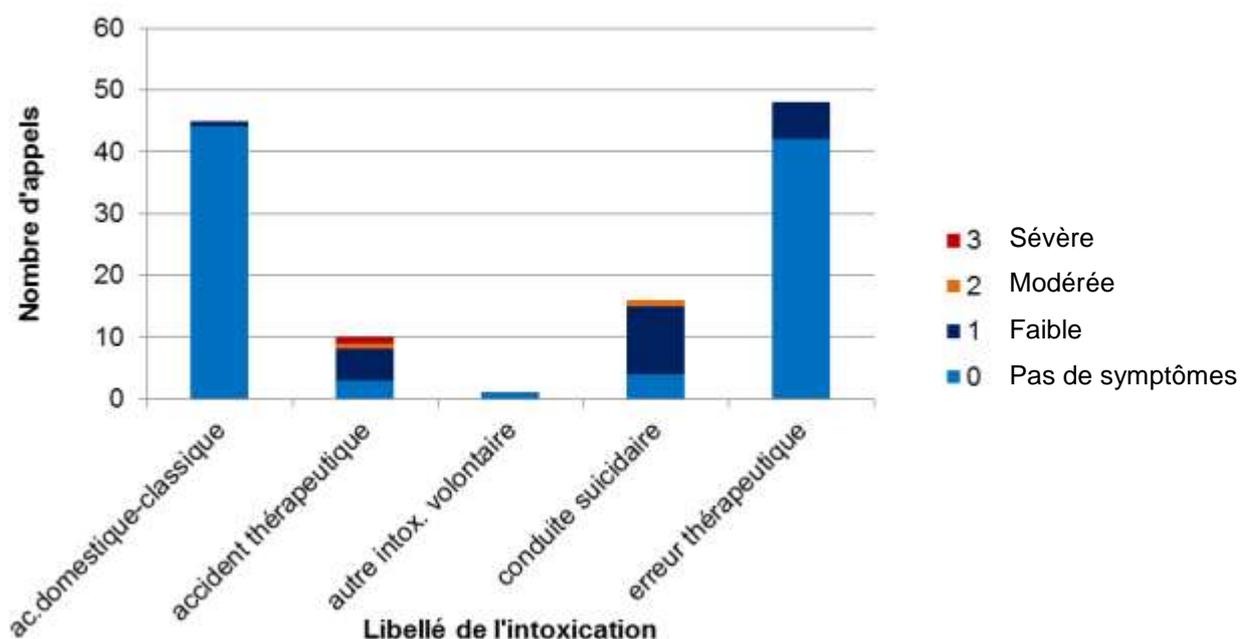


Fig 24 : Gravité des mono-intoxications à l'aspirine en fonction de leurs causes

Si les accidents domestiques classiques et les erreurs thérapeutiques restent asymptomatiques ou de faible gravité comme pour le paracétamol, il est intéressant de noter que la gravité générale des conduites suicidaires est plus élevée qu'avec le paracétamol.

Si on s'intéresse maintenant à la nouvelle cause apparue, les accidents thérapeutiques, on note une gravité non négligeable avec notamment un cas sur 10 de gravité modérée et un cas de gravité sévère. Toutefois, le nombre de patients est trop faible pour qu'on puisse généraliser cette donnée, des études à plus grande échelle seraient nécessaires.

Contrairement au paracétamol, l'aspirine a donc des effets indésirables fréquents même sans surdosage ou en l'absence de facteurs de risque.

## 2) Cas décrits

### a) Asthme induit par l'aspirine

Mentionné pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1922, l'asthme induit par l'aspirine est une forme d'hypersensibilité rare.

Son incidence est certainement sous-évaluée.

En effet, par questionnaire, elle est de 0,6 à 2,5% dans la population générale et de 3,8 à 11% chez les patients asthmatiques. Mais, si on utilise des tests de provocation par voie orale, elle passe à 21% (58). Cette différence s'explique par le fait que l'asthme induit par l'aspirine peut se développer chez un patient sans précédents de réactions indésirables malgré diverses prises d'anti-inflammatoires ou d'aspirine.

Ainsi, en 2011, dans le « Primary Care of Respiratory Journal », on décrit le cas d'un homme de 58 ans adressé à un spécialiste pour un asthme modéré (58).

Il n'a pas d'antécédents d'asthme, d'eczéma ou de rhinite à l'exception d'une rhinite persistante avec polypose survenue dans sa trentaine et de cet asthme modéré apparu à la quarantaine.

A 56 ans, son asthme décompense avec de fréquentes exacerbations nécessitant deux hospitalisations. Après l'avoir traité et comme on suspecte à la fois une hypersensibilité à l'aspirine et un asthme atopique, on lui recommande d'éviter la prise d'AINS et d'aspirine. Malgré cela, le contrôle de son asthme reste variable.

Après 18 mois de suivi, il est hospitalisé devant une nouvelle exacerbation. Pendant son admission, il se plaint d'une douleur importante dans la poitrine, d'un essoufflement et d'une tachycardie.

Ces signes cliniques évoquant un infarctus, il est transféré en cardiologie où, le diagnostic suspecté d'hypersensibilité à l'aspirine n'ayant pas été noté, le service lui administre 300 mg d'aspirine. Il développe rapidement un urticaire généralisé suivi d'un angio-œdème et d'un choc anaphylactique (sensation d'étranglement, respiration sifflante et hypotension). Un traitement symptomatique est mis en place et le diagnostic d'hypersensibilité à l'aspirine est posé. Après quelques jours en surveillance, le patient a finalement pu rentrer chez lui avec un suivi de son asthme.

Bien qu'une réaction anaphylactique soit assez inhabituelle et n'aurait lieu que dans 6% des cas, il reste préférable, selon les auteurs de cet article, d'éviter autant que possible les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque et notamment chez tous les patients asthmatiques.

### **b) Syndrome de Reye**

Si le syndrome de Reye touche principalement les enfants, il n'est pas impossible de le rencontrer chez l'adulte.

Ainsi, les « Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation » publient un cas fatal survenu chez un jeune homme de 19 ans dans un contexte de virose et de péri-cardite automédiquées par aspirine (70).

Ce cas est exceptionnel dans la mesure où les anomalies du bilan hépatique sont minimales avec des valeurs n'atteignant pas 3 fois la normale.

Quinze jours avant son hospitalisation, le jeune homme s'était présenté aux urgences pour une douleur thoracique fébrile avec érythème morbilliforme du tronc et des membres pour laquelle le diagnostic de péricardite virale avait été retenu. Il était sorti avec un traitement par AINS.

Comme la fièvre ne diminuait pas, le patient s'est automédiqué par paracétamol et acide salicylique. La survenue de deux crises tonico-cloniques généralisées suivies d'une altération de la conscience ont motivé son hospitalisation.

Lors de son admission, le patient présentait un coma coté Glasgow 5 avec des mouvements de décérébration et un signe de Babinski bilatéral sans signe de focalisation, sa nuque était souple. L'examen physique mettait en évidence de nombreuses adénopathies jugulo-carotidiennes et inguinales centimétriques et confirmait la présence de l'érythème du tronc et des membres. L'auscultation cardiopulmonaire était normale à l'exception d'un souffle systolique faible mais facilement perçu au stéthoscope (2/6). L'abdomen était souple. L'hémodynamique était stable. L'ECG montrait un rythme sinusal régulier sans trouble de la repolarisation, avec un bloc de branche droit incomplet. Le patient était fébrile à 39,8°C.

La biologie retrouvait un syndrome inflammatoire, une perturbation du bilan d'hémostase (TP 45%...) et une petite cytolyse hépatique sans anomalie du facteur V (avec notamment des ASAT = 1,5 fois la normale). L'ammoniémie n'a pas été dosée. Devant cet état de conscience, le patient a été intubé, ventilé et sédaté.

Le scanner cérébral de l'admission révélait un œdème cérébral diffus. L'électroencéphalogramme confirmait un tracé de coma sans anomalie épileptique et sans asymétrie notable.

La ponction lombaire montrait un liquide clair, sans éléments nucléés, une hyperprotéinorachie modérée, une légère hyperglycorachie. L'examen direct et la culture ne retrouvaient pas de germe.

La sérologie était également négative sauf celle du virus de la grippe A (H1N1) avec un titre à 80, signant une possible infection récente à H1N1. Les auteurs ont alors supposé que cette infection associée à la prise d'aspirine était responsable de ce syndrome de Reye.

Les hémocultures, les aspirations trachéales et les urocultures étaient stériles. Les résultats toxicologiques de dépistage étaient négatifs.

Devant les antécédents cardiaques, une échographie transœsophagienne a permis d'éliminer une endocardite. En parallèle, une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime, amoxicilline, gentamicine et un traitement par aciclovir à doses méningées ont été débutés sur ce tableau de coma fébrile.

Devant l'absence de piste étiologique et d'amélioration, une IRM encéphalique a été réalisée à 24h du début de la prise en charge, avec l'objectivation de la présence d'une encéphalite globale.

L'état clinique a rapidement évolué vers une hypertension intracrânienne réfractaire avec mydriase bilatérale aréactive. A la 48<sup>ème</sup> heure, une craniectomie décompressive et une biopsie cérébrale ont été réalisées en urgence.

Macroscopiquement, le tissu cérébral présentait des zones de nécrose sous le volet de craniectomie. L'examen anatomopathologique retrouvait une encéphalite avec des lésions concentriques dans les zones périvasculaires, des anomalies pariétales peu spécifiques et des pigments d'hémosidérine témoignant de la résorption d'un saignement local. Ces lésions anatomopathologiques évoquaient un syndrome de Reye (présence de lésions d'œdème cérébral, d'ischémie et modifications vasculaires secondaires à l'hypertension intracrânienne sans autres éléments diagnostiques retrouvés). Les prélèvements bactériologiques, fongiques, parasitaires et viraux réalisés sur la biopsie cérébrale étaient négatifs. Le bilan biologique retrouvait la persistance de l'anomalie du TP sans majoration de la cytolysse ni de la cholestase.

Malgré une prise en charge symptomatique maximaliste, l'évolution a été rapidement défavorable avec une mort encéphalique à 48 heures de l'admission.

### 3) Le cas particulier des grossesses sous aspirine

Une étude menée entre 1998 et 2003 et parue dans la revue « Pediatrics » en janvier 2013 a évalué l'impact de la consommation de paracétamol, d'aspirine et d'ibuprofène sur l'hypertension pulmonaire persistante du nourrisson (71).

L'hypertension artérielle pulmonaire du nourrisson est due à une anomalie dans la transition de la circulation foetale à néonatale. En effet, chez le fœtus, la circulation artérielle pulmonaire détourne le sang oxygéné par le placenta à travers les poumons en utilisant deux voies : le canal artériel et le foramen ovale. Elle est caractérisée par un haut degré de résistance vasculaire. Or, après la naissance, c'est l'échange des gaz pulmonaires qui permet l'oxygénation. Il faut donc que la résistance diminue et que le canal artériel et le foramen ovale se ferment.

Dans 1 à 2 naissances sur 1000, cette transition ne se fait pas correctement ; c'est ce qui entraîne l'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né. Celle-ci entraîne une détresse respiratoire dans les minutes ou heures qui suivent la naissance et est associée à une forte morbi-mortalité.

Divers cas humains ont relié l'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nourrisson à un traitement maternel par AINS.

L'étude a pour but de vérifier ce phénomène à grande échelle. Elle inclut 377 enfants ayant une hypertension pulmonaire persistante confirmée ou probable et 836 cas témoins.

Certains facteurs (race maternelle, IMC>27, diabète sucré ou asthme, accouchement par césarienne...) sont potentiellement capables de contrecarrer le lien entre analgésiques et hypertension pulmonaire persistante du nourrisson et sont donc pris en compte dans l'étude.

Les taux d'exposition aux analgésiques pendant la grossesse sont évalués en faisant appel à la mémoire des mamans et sont reproduits sur le graphique ci-dessous.

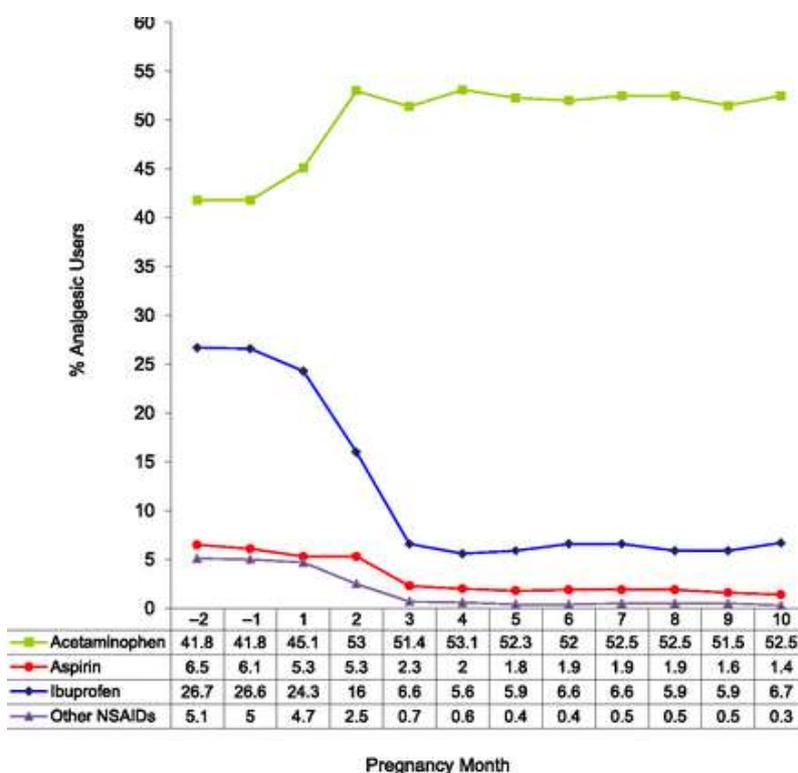


Fig 25 : Usage des analgésiques au cours de la grossesse (71)

Durant le 1<sup>er</sup> trimestre, l'utilisation du paracétamol augmente alors que celle des autres analgésiques diminue considérablement. A la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, les taux se stabilisent à environ 51% pour le paracétamol, 6% pour l'ibuprofène et 2,3% pour l'aspirine. Au 3<sup>ème</sup> trimestre, l'utilisation de l'aspirine diminue encore pour atteindre 1,7%.

Le graphique suivant permet de visualiser le lien entre hypertension artérielle pulmonaire du nourrisson et chacun des analgésique pré-exposés.

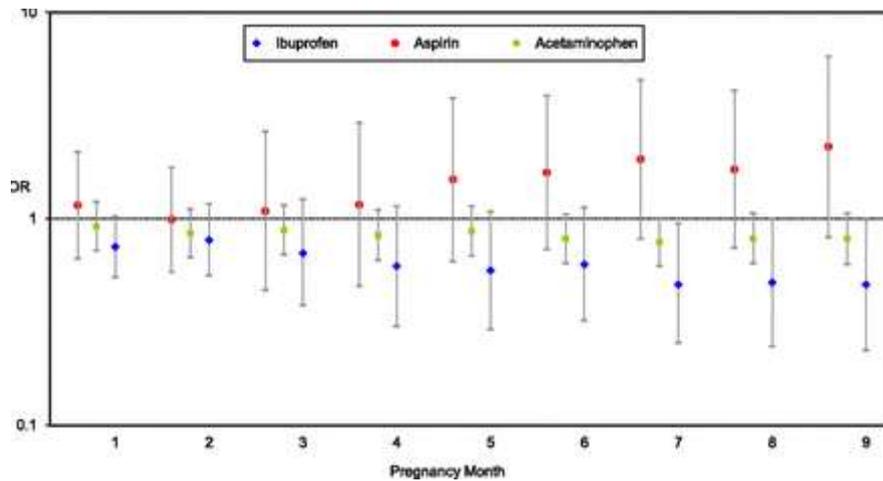


Fig 26 : Association entre hypertension artérielle pulmonaire du nourrisson et l'utilisation d'anti-inflammatoires en fonction des mois de grossesse (71).

Cette étude met donc en évidence le lien entre la consommation d'aspirine et l'hypertension pulmonaire persistante du nourrisson.

#### 4) Conclusion sur la sécurité d'emploi de l'aspirine

Au vu des données précédentes, on peut conclure que la sécurité d'emploi de l'aspirine est moins bonne que celle du paracétamol.

Son risque est d'autant plus amplifié qu'il existe à la fois de nombreuses personnes à risque (femmes enceintes, patients ayant des antécédents d'ulcères gastroduodénaux) et de nombreuses situations à risque (viroses, traitements anticoagulants...). Ceci explique la grande proportion d'accidents thérapeutiques liés à la molécule.

Le fait qu'elle était moins délivrée avait diminué les cas de pharmacovigilance. On peut donc s'interroger sur les conséquences que pourrait avoir sa promotion notamment en la laissant disponible en libre accès pour des personnes n'ayant pas conscience des risques.

### III. L'ibuprofène

#### A. La molécule

##### 1) Structure et dénomination

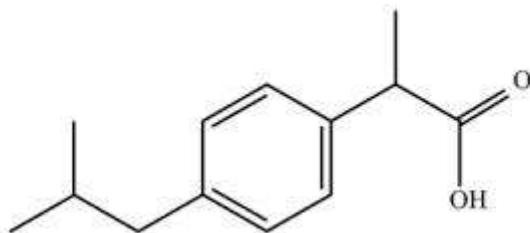


Fig 27 : Structure de l'ibuprofène (72)

La dénomination chimique de l'ibuprofène est l'acide ( $\pm$ )-2-(4-isobutylphényl) propionique. L'ibuprofène est un composé racémique (72,73).

##### 2) Découverte

En 1953, le Docteur Stewart Adams de la « Boots Company » cherchait un nouveau composé susceptible de remplacer l'aspirine (en étant moins toxique au niveau gastro-intestinal) ainsi que la phénylbutazone (responsable d'agranulocytose) et les corticostéroïdes (qui possèdent trop d'effets indésirables) dans le traitement du rhumatisme articulaire (74).

Il met en place un système pour tester l'efficacité anti-inflammatoire des composés découverts en induisant à l'aide d'UV des érythèmes sur des cochons d'Inde.

A partir de 1956, avec l'aide d'un chimiste le Docteur John Nicholson, il teste des centaines de composés salicylés sans obtenir de résultats satisfaisants. Il change alors de stratégie et se met à chercher des composés antalgiques et antipyrétiques ayant des effets anti-inflammatoires.

En 1961, il trouve l'acide phénylacétique. Les essais cliniques montrent qu'il est efficace sur le plan anti-inflammatoire mais malheureusement il provoque des rashes cutanés chez 20% des patients.

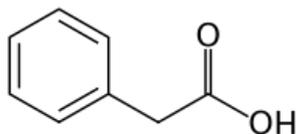


Fig 28 : Structure de l'acide phénylacétique (75)

En 1962, l'isobutyl phenyl acetate montre son efficacité à contrôler la douleur. 6 ans plus tard, il est retiré car il cause une toxicité hépatique importante du fait de son accumulation à ce niveau (sauf chez les Japonais).

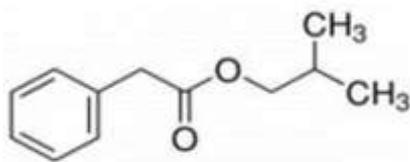


Fig 29 : Structure de l'isobutyl phenyl acetate (76)

C'est en 1964, qu'il teste l'ibuprofène, qui semble avoir une meilleure activité antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire que l'aspirine, qui présente l'avantage de ne pas s'accumuler dans l'organisme et qui possède une faible toxicité gastro-intestinale chez le chien.

En 1969, l'ibuprofène est commercialisé au Royaume-Uni sous le nom de BRUFEN®. En 1974, il est lancé aux Etats Unis sous le nom de MOTRIN®.

Il est disponible en OTC dès 1983 au Royaume-Uni (NUROFEN®) et un an plus tard aux Etats-Unis (ADVIL®). Il est aujourd'hui vendu en OTC dans de très nombreux pays (73), dont la France depuis 2008.

### 3) Mode d'action

L'ibuprofène commercialisé dans la plupart des médicaments disponibles correspond au mélange racémique de S(+) ibuprofène et de R(-) ibuprofène.

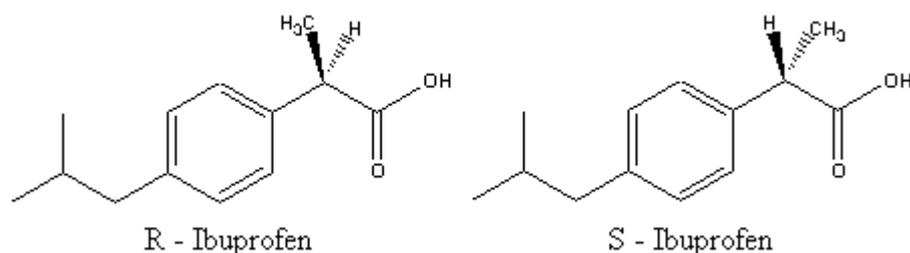


Fig 30 : Enantiomères de l'ibuprofène (77)

Le S(+) ibuprofène est le composé pharmacologiquement actif en tant qu'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, responsable de l'action analgésique des AINS.

Le R(-) ibuprofène, moins actif sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, participerait à d'autres propriétés anti-inflammatoires. De plus, 40 à 60% de cet isomère serait converti dans l'organisme en S(+) ibuprofène (73).

L'action analgésique est donc attribuée à l'inhibition par le S(+) ibuprofène de la COX-2 présente sur les sites inflammatoires et responsables de la synthèse de prostaglandines et de l'enzyme responsable de la synthèse d'acide nitrique présente dans les cellules inflammées. L'inhibition de la COX-1 contribue à renforcer l'action analgésique et anti-inflammatoire (78). En effet, en diminuant la production de PGE2, PGI2 et PGD2, on diminue l'activation de différentes voies ou enzymes et par conséquent la transmission de la douleur.

L'ibuprofène agirait également en augmentant la production de cannabinoïdes en diminuant leur dégradation et leur métabolisme (73).

Le R(-) ibuprofène compléterait l'action anti-inflammatoire de l'ibuprofène par des effets à la fois sur l'activation leucocytaire et sur la transmission spinale.

Enfin, l'ibuprofène affecterait les voies sérotoninergiques et noradrénergiques dans les voies efférentes menant au « gate control ».

L'effet antipyrétique de l'ibuprofène est principalement dû à l'action du S(+) ibuprofène sur la synthèse de la PGE2, principal médiateur signalant la fièvre. En effet, les lipo-polysaccharides bactériens, les cytokines et les fragments de cellules détruites produits par les leucocytes activés entraînent la production de PGE2 par la COX-2. L'effet anti-inflammatoire à la fois du R(-) et du S(+) ibuprofène sur les leucocytes activés au niveau des sites inflammatoires réduirait le relargage de molécules pyrogéniques et contribuerait à l'effet antipyrétique de l'ibuprofène.

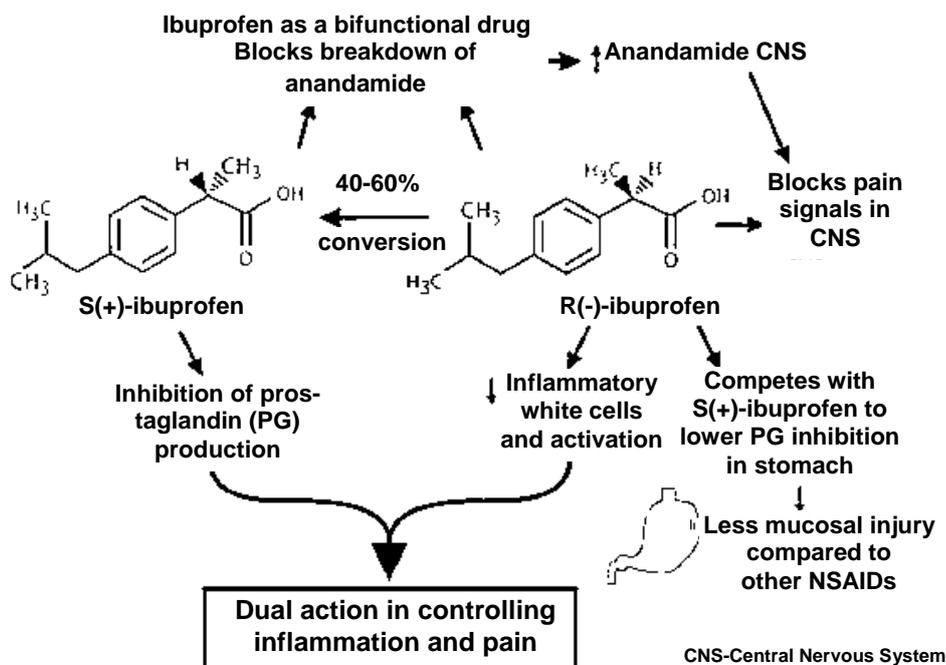


Fig 31 : Schéma du mécanisme d'action de l'ibuprofène (73)

## 4) Pharmacocinétique

### a) Absorption

80 à 90% de la molécule est absorbée grâce à sa haute solubilité avec les lipides qui permet la diffusion à partir du tractus gastro-intestinal et grâce à son faible effet de premier passage hépatique.

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après l'administration par voie orale (79).

Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose.

La vitesse d'absorption est ralentie par l'alimentation mais celle-ci n'intervient pas sur le taux total d'absorption. L'inversion du R(-) énantiomère en S(+) se fait par métabolisation dans le tractus gastro-intestinal et ce, d'autant plus si l'absorption est lente.

### b) Distribution

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié à 99% aux protéines plasmatiques, et notamment à l'albumine.

La forme libre est faible à de faibles concentrations mais augmente quand la concentration augmente du fait de la saturabilité des liaisons plasmatiques.

### c) Métabolisme

L'ibuprofène est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

### d) Excrétion

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

## 5) Indications

Ce médicament est indiqué dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs, telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses (79).

On l'utilise à la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes afin de limiter les effets indésirables.

## 6) Posologie et plan de prise

### a) Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans)

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés de 200 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 1200 mg par jour (79).

### b) Chez l'enfant de moins de 30 kg

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour.  
Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) : 200 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 600 mg par jour (79).  
Les comprimés sont à prendre sans les croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours du repas.

Il est à noter, comme pour les deux molécules précédentes, que les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

## 7) Contre-indications

### Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus)

En effet, son administration expose à une toxicité rénale fœtale et à une insuffisance rénale à la naissance en cas d'exposition tardive et prolongée ainsi qu'à un risque d'atteinte cardio-pulmonaire par constriction du canal artériel (80). Ceci peut aller jusqu'à la mort fœtale *in utero*.

Il y a également un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

Cependant, ces risques semblent remis en cause à l'heure actuelle, c'est en effet la conclusion de l'étude parue en 2013 dans la revue « Pediatrics » et exposée précédemment pour l'aspirine (71).

Divers cas humains ayant relié l'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nourrisson à un traitement maternel par AINS, cette étude avait pour but de vérifier ce phénomène à grande échelle. Or, les résultats obtenus étaient tout à fait inattendus.

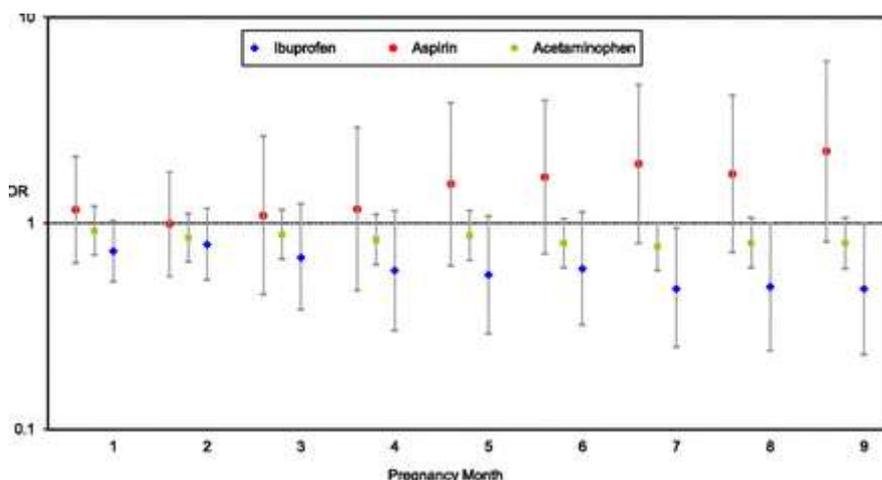


Fig 26 : Association entre hypertension artérielle pulmonaire du nourrisson et l'utilisation d'anti-inflammatoires en fonction des mois de grossesse (71).

Cette étude ne trouve pas de lien entre hypertension artérielle pulmonaire et consommation maternelle d'ibuprofène. Il semblerait même que l'ibuprofène serait associé à une diminution de ce risque.

Les auteurs de l'étude expliquent ces résultats par le peu d'études menées jusqu'ici et le peu de sujets inclus dans celles-ci. En effet, le lien entre la consommation maternelle d'AINS pendant la grossesse et l'HTAP persistante du nourrisson était jusqu'à présent largement basé sur des cas décrits.

Une limite peut quand même être exposée. Ainsi, on se base sur les souvenirs des mamans. Or, diverses études tendent à prouver une faible concordance entre ces souvenirs et les résultats biologiques d'un dosage de salicylates dans le sang ou dans le méconium ; attribuée au fait que les mamans ne reconnaissent pas toujours les salicylates dans les médicaments OTC.

Cependant, certains facteurs suggèrent que ce biais est une explication peu plausible aux résultats obtenus. Premièrement, si on considérait que l'utilisation de médicament en général était plus souvent mémorisée par les mamans dans les cas d'HTAP que dans les cas-contrôle, on observerait un risque élevé associé au paracétamol, ce qui n'est pas le cas.

De plus, la population générale n'a pas d'indice pour penser qu'il y a un risque accru d'HTAP du nourrisson en cas de prise maternelle d'aspirine.

Les auteurs reconnaissent qu'il n'y a pas d'étalon or pour identifier l'exposition aux médicaments disponibles en OTC pendant la grossesse mais que l'interrogatoire précautionneux des mamans peut être considéré comme un moyen raisonnable d'identifier de telles expositions.

Les résultats de cette étude vont donc à l'encontre de ce qui était jusqu'à présent admis et sont particulièrement intrigants. Les auteurs concluent sur le fait que l'effet protecteur de l'exposition à l'ibuprofène, s'il était réel, serait plus certainement attribuable à ses propriétés anti-inflammatoires qu'à son effet direct sur la vascularisation pulmonaire. Ainsi, en réduisant l'inflammation périnatale, l'ibuprofène réduirait le risque d'hypertension artérielle pulmonaire du nourrisson.

En l'absence de certitudes et en attendant des études complémentaires, les recommandations actuelles sont d'effectuer une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néo-natale en cas de prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (79).

*Remarque* : Par mesure de précaution, l'ibuprofène est également à éviter lors du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et pendant l'allaitement.

✚ *Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit*

✚ *Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique*

S'il y a un risque d'asthme induit par l'ibuprofène, son incidence reste plus faible qu'avec l'aspirine (73).

Par mesure de précaution, on déconseillera la prise aux patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposose nasale car ils ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

- ✚ Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS
- ✚ Hémorragie gastro-intestinale ou autre hémorragie en évolution
- ✚ Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (deux épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés)

En effet, l'ibuprofène, comme tous les AINS, lèse la muqueuse gastrique par son action inhibitrice sur la COX-1. La COX-1 joue un rôle protecteur important dans le tractus intestinal en stimulant la synthèse et la sécrétion de mucus et de bicarbonate et en promouvant la prolifération épithéliale. En l'inhibant, les AINS créent un environnement gastrique plus susceptible d'être attaqué par des facteurs endogènes et exogènes.

De plus, l'inhibition de la COX-1 bloque la production de thromboxane nécessaire à la formation des plaquettes, ce qui ralentit la coagulation quand un saignement apparaît.

Les propriétés acides de la plupart des AINS (y compris de l'aspirine) initie une blessure au niveau de la muqueuse : ces acides faibles restent sous forme non ionisée et lipophiles dans la partie haute, acide de l'estomac, ce qui permet leur migration à la surface épithéliale où la molécule se dissocie sous sa forme ionisée qui capte des ions H<sup>+</sup> et induit une lésion de la muqueuse (81).

Le fait d'avoir des antécédents d'ulcère ou une hémorragie digestive ne fera qu'accentuer le risque. Si un AINS est vraiment nécessaire, il est important d'être conscient que le risque augmente avec la dose. On recherchera donc la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte possible.

Une nuance peut quand même être mentionnée. En effet, l'ibuprofène fait partie des anti-inflammatoires qui comportent le moins de risque au niveau gastro-intestinal (81,82).

Certains auteurs concluent même à une tolérance identique à celle obtenue avec le paracétamol, tant que les doses maximales ne sont pas dépassées et sur une durée n'excédant pas 10 jours (83). D'autres concluent à la même tolérance qu'au placebo (84).

### Insuffisance hépatique sévère

Une telle insuffisance peut entraîner une élimination prolongée des métabolites et provoquer des dommages plus importants et des effets secondaires imprévisibles (85).

### Insuffisance rénale sévère

Les AINS, en inhibant les cyclooxygénases, bloquent la synthèse de prostacycline, substance qui protège l'intégrité rénale en maintenant sa perfusion lors de vasoconstriction maximale (85,86). Une insuffisance rénale préexistante va aggraver ce phénomène, d'autant plus qu'elle ralentira l'élimination des métabolites augmentant par la même occasion cet effet indésirable.

### Insuffisance cardiaque sévère

Il est probable qu'une diminution de la contractilité cardiaque augmente également le risque de survenue d'une insuffisance rénale après AINS. En effet, elle va entraîner une vasoconstriction qui ne va plus être contrée par la prostacycline (la synthèse de celle-ci étant inhibée par les AINS) et qui va donc entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle (86).

### Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé semble entraîner une prédisposition à l'apparition de méningite induite par les AINS et notamment par l'ibuprofène (87), d'où la contre-indication aux porteurs de cette pathologie auto-immune.

Dès 1978, on s'est aperçu que la prise d'ibuprofène chez les patients atteints de lupus semblait provoquer des épisodes de méningites aseptiques. Bien que de nombreux cas aient été décrits depuis, ce lien reste à vérifier notamment parce que les méningites aseptiques surviennent également chez des patients non lupiques (88). Ainsi, une revue exhaustive de la littérature des méningites aseptiques survenues sous ibuprofène décrit 71 cas dont 14 seulement concernent des patients lupiques. En l'absence d'étude épidémiologique, il est donc difficile de conclure à un risque augmenté chez les patients lupiques (89).

Dans l'attente de nouvelles données, les recommandations demeurent inchangées et le lupus reste une contre-indication à l'utilisation d'ibuprofène.

## 8) Effets indésirables

### Réactions d'hypersensibilité

Elles sont très rares mais potentiellement fatales.

Elles regroupent, du plus au moins fréquent, les effets cutanés (incluant dermatites exfoliatives, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell), l'asthme et le choc anaphylactique.

L'apparition d'un rash cutané doit faire suspendre le traitement immédiatement.

Excepté les réactions d'hypersensibilité, les effets indésirables liés à l'ibuprofène apparaissent surtout lorsque la dose est élevée (2400 mg par jour) et que le traitement est long.

### Effets gastro-intestinaux

Ils sont généralement bénins : nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit (79).

Aux doses recommandées (<1200 mg/j) et quand la durée de traitement n'excède pas 7 à 10 jours, les ulcères gastro-intestinaux et les saignements sont rares du fait de la courte demi-vie de l'ibuprofène (73).

Cependant, chez les sujets à risque (antécédents d'ulcères, sujet âgé<sup>3</sup>, prise concomitante de faible dose d'acide acétylsalicylique, tabagisme...), il est préférable de débiter le traitement à posologie faible et d'y associer un protecteur gastrique (90) (de type IPP : en libre accès on trouve le MOPRALPRO® ou encore l'IPRAALOX®)

La majorité du temps, les lésions gastriques restent longtemps asymptomatiques et ne se révèlent qu'au stade de complication aiguë (hémorragie, perforation ou anémie par carence martiale) (90).

Il est donc essentiel de préciser au patient de signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux) à son médecin ou à son pharmacien.

---

<sup>3</sup> Le sujet âgé est particulièrement à risque. En effet, il est souvent dénutri (hypoalbuminémie entraînant une augmentation de la forme libre du médicament), polymédiqué (majorant le nombre d'interactions médicamenteuses). Il présente un déficit physiologique en prostaglandines au niveau gastro-intestinal, ce qui diminue ses mécanismes de défense.

Ce risque d'ulcération ou d'hémorragie étant plus élevé chez certains patients, il est du devoir du pharmacien de rappeler l'importance de ne pas s'automédiquer en cas de traitement par anticoagulants oraux, corticoïdes par voie orale, par ISRS et par antiagrégants plaquettaires.

Celui-ci devra également vérifier lors de la délivrance d'ibuprofène en libre accès que le patient ne présente pas d'antécédents de maladies gastro-intestinales à type de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn.

#### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène ( $\leq 1200$  mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (91).

Cependant, étant donné le large nombre de patients en consommant et l'impact potentiel sur la santé publique, il reste nécessaire d'avertir les patients à risque cardiovasculaire c'est-à-dire ceux ayant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) sur l'utilisation à haute dose et à long terme de l'ibuprofène et de mentionner ce risque sur les notices des médicaments concernés (92).

Par ailleurs, à l'inverse de l'aspirine et malgré l'inhibition de la COX-1, l'effet anti-thrombotique obtenu n'est pas suffisant pour provoquer un effet protecteur contre les accidents vasculaires (93).

#### Effets cutanés

En excluant les effets cutanés dus à une réaction d'hypersensibilité, il reste une précaution d'emploi liée à la varicelle.

En effet, celle-ci peut exceptionnellement être à l'origine de fasciites nécrosantes qui sont de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous dues majoritairement au Streptocoque A  $\beta$ -hémolytique (94).

A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté (94,95) et des recommandations ont été faites aux médecins généralistes afin d'éviter autant que possible la prescription d'ibuprofène chez les enfants atteints de varicelle.

### Insuffisance rénale fonctionnelle

L'insuffisance rénale est relativement rare (96) tant que l'ibuprofène est utilisé à faible dose et sur une courte durée de traitement. Elle peut être due à 2 mécanismes distincts :

- Une réaction immunologique conduisant à un syndrome néphrotique
- Une diminution du flux sanguin rénal, elle-même due à l'inhibition de l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales qui contre l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II et permet ainsi le maintien du débit de filtration glomérulaire. Par conséquent, toute situation stimulant le système rénine-angiotensine (comme une pathologie rénale ou un état d'hypovolémie) entraîne de hauts niveaux d'angiotensine II et une vasoconstriction rénale perturbant la filtration glomérulaire (96,97).

L'insuffisance rénale survient après quelques jours de traitement et est d'évolution favorable très rapidement après l'arrêt du traitement.

Elle n'est observée que chez les patients à risque (98), à savoir :

- sujets âgés,
- médicaments agissant sur le système rénal tels que IEC, sartans, diurétiques,
- hypovolémie (même modérée) due à des diarrhées ou des vomissements
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Chez ces patients, il est donc nécessaire de surveiller la diurèse et la fonction rénale, même si la durée du traitement par anti-inflammatoire est courte.

### Rétention hydrosodée

Elle est due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, notamment de la PGE2, qui diminuent la réabsorption du sodium (96). Cet effet est dose dépendant et il est observé de façon plus fréquente avec les anti-inflammatoires à demi vie longue comparé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens d'action courte comme l'ibuprofène.

Les manifestations cliniques, lorsqu'elles existent, sont principalement des œdèmes mais peuvent aller jusqu'à la majoration d'une hypertension artérielle ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque.

Elles surviennent presque exclusivement chez les patients ayant des facteurs de risque d'où la nécessité de mettre en place une surveillance clinique en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible, notamment s'il s'agit d'IEC ou de diurétiques.

### Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est due principalement à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui régulent l'excrétion urinaire du sodium et du potassium (96). Elle est peu fréquente et d'intensité faible chez les patients sans facteurs de risque mais nécessite une surveillance régulière de la kaliémie chez les sujets à risque (diabète (99) ou traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémants) du fait du risque d'arythmie pouvant être fatale.

### Méningites aseptiques

Le développement de méningites aseptiques semble être indépendant de la dose d'AINS, des cas étant décrits avec de faibles doses (200mg).

La durée d'apparition des symptômes après l'exposition varie d'immédiatement à quatre semaines.

Le tableau est généralement bruyant et fait souvent évoquer une origine bactérienne : installation brutale, syndrome méningé fébrile, inflammation biologique marquée et polynucléose neutrophile. L'arrêt de l'ibuprofène entraîne une amélioration des symptômes en quelques jours, sans séquelles. Cependant, la similitude du tableau clinico-biologique avec les méningites bactériennes impose le recours à une antibiothérapie probabiliste, au minimum jusqu'aux résultats des examens microbiologiques (88).

Les récurrences sont fréquentes en cas de réintroduction (61%) (89).

Si les méningites associées à l'utilisation d'AINS paraissent être relativement rares, leur véritable incidence est inconnue. Etant donné l'étendue des AINS disponibles sans prescription, certains auteurs suggèrent que les cliniciens notent en détail l'historique médicamenteux des patients présentant des symptômes d'irritation méningée, notamment ceux souffrant d'une affection auto-immune et ceux ayant des épisodes récurrents d'autant plus que les causes traditionnelles de méningites ont été exclues (88).

D'autres effets indésirables apparaissent dans le RCP du produit (79) :

- Vertiges, céphalées
- Troubles de la vue (nécessitant un examen ophtalmologique complet)
- Augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite
- Agranulocytose, anémie hémolytique

Etant donné le caractère exceptionnel de ces effets, il n'a pas lieu de les détailler davantage.

Enfin, bien que rarement décrite, une ingestion massive d'ibuprofène peut entraîner une défaillance multi-organe et aller jusqu'au décès du patient (100).

## 9) Interactions médicamenteuses

Comme vu précédemment pour l'aspirine, nous nous attacherons essentiellement aux interactions déconseillées et à celles nécessitant des précautions d'emploi (79) étant donné les courtes durées de traitement prévues pour le libre accès.

### a) Associations déconseillées

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Cette interaction peut être considérée comme la plus à risque car les deux médicaments sont en libre-accès et ne seront donc pas forcément présents dans l'historique des patients. Il est donc du devoir du pharmacien d'être particulièrement vigilant lors de la délivrance de l'une ou l'autre de ces deux molécules et d'interroger le patient quant aux autres médicaments qu'il a pris.
- Anticoagulants oraux et héparines : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Il est nécessaire de rappeler aux patients concernés, l'importance de ne jamais s'automédiquer sous un tel traitement et de toujours prendre l'avis d'un professionnel de santé.
- Lithium : augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale du lithium. Il est préférable de conseiller aux patients traités par le lithium d'éviter l'utilisation de l'ibuprofène ou de surveiller très attentivement la lithémie pendant le traitement afin de pouvoir adapter les doses de lithium si besoin.

- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate par diminution de sa clairance rénale.
- Pemetrexed ALIMTA® (anticancéreux anti-folique) : risque de majoration de la toxicité du pémétrexed par diminution de sa clairance rénale chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée.  
Remarque : Chez les patients ayant une fonction rénale normale, l'association est classée comme « nécessitant des précautions d'emploi ».

### **b) Associations nécessitant des précautions d'emploi**

- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque et réduction de l'effet antihypertenseur
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé

Il est préférable chez ces patients de ne pas s'automédiquer par l'ibuprofène.

Le pharmacien peut leur proposer du paracétamol ou les orienter vers le médecin afin que celui-ci mette en place un traitement plus approprié.

*Remarque* : En dehors du libre accès, il est possible de délivrer de l'ibuprofène chez des patients ayant de telles pathologies mais à condition que le traitement soit de courte durée ou à condition de surveiller la fonction rénale.

## **B. Pharmacovigilance**

### **1) Les intoxications**

Le CAP de Lille a recensé 562 appels de mono-intoxications par des formes et dosages d'ibuprofène disponibles en libre accès sur la période étudiée. Le diagramme ci-dessous reproduit la répartition annuelle de ces mono-intoxications.

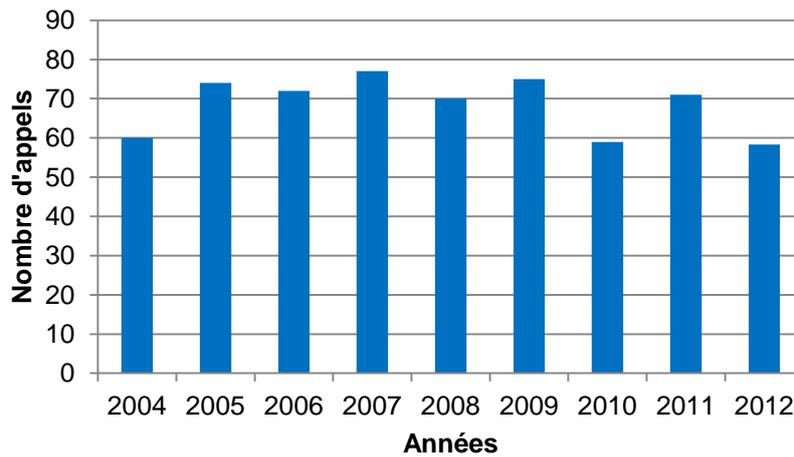


Fig 32 : Nombre d'appels annuels concernant les mono-intoxications à l'ibuprofène sous des formes et dosages disponibles en libre accès au CAP de Lille entre 2004 et 2012

Si on fait une moyenne sur la période, on retrouve 70 appels par an, ce qui, bien que loin de la moyenne du paracétamol (121 par an), est loin d'être négligeable.

Le nombre d'appels est relativement stable.

Si on s'intéresse à la cause de ces appels, on obtient la répartition suivante :

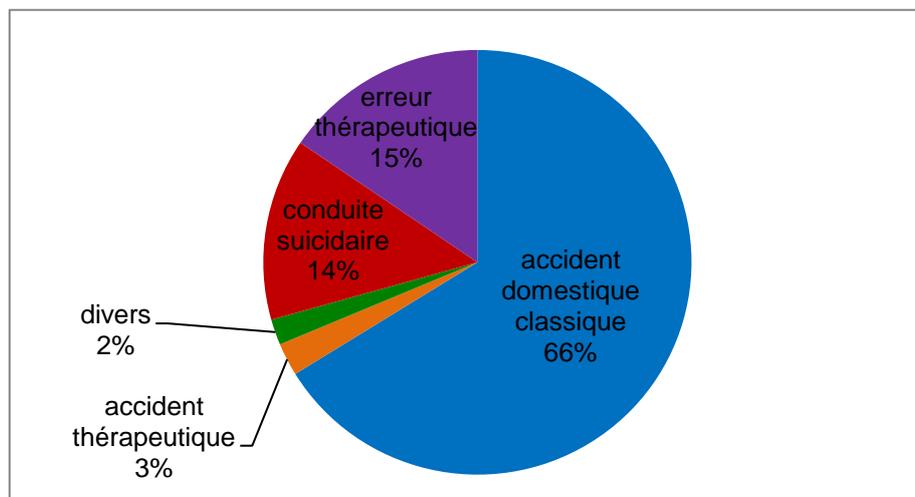


Fig 33 : Répartition des libellés des mono-intoxications à l'ibuprofène recensées au CAP de Lille entre 2004 et 2012

Les 2/3 des intoxications à l'ibuprofène sont donc des accidents domestiques classiques. Les conduites suicidaires et les erreurs thérapeutiques sont de 15% chacune. Il est à noter qu'on ne reporte ici que 3% d'accidents thérapeutiques. L'ibuprofène semble donc effectivement comporter moins de risques et moins d'effets indésirables que l'aspirine.

Pour corroborer cette hypothèse, il est intéressant d'évaluer les niveaux de gravités.

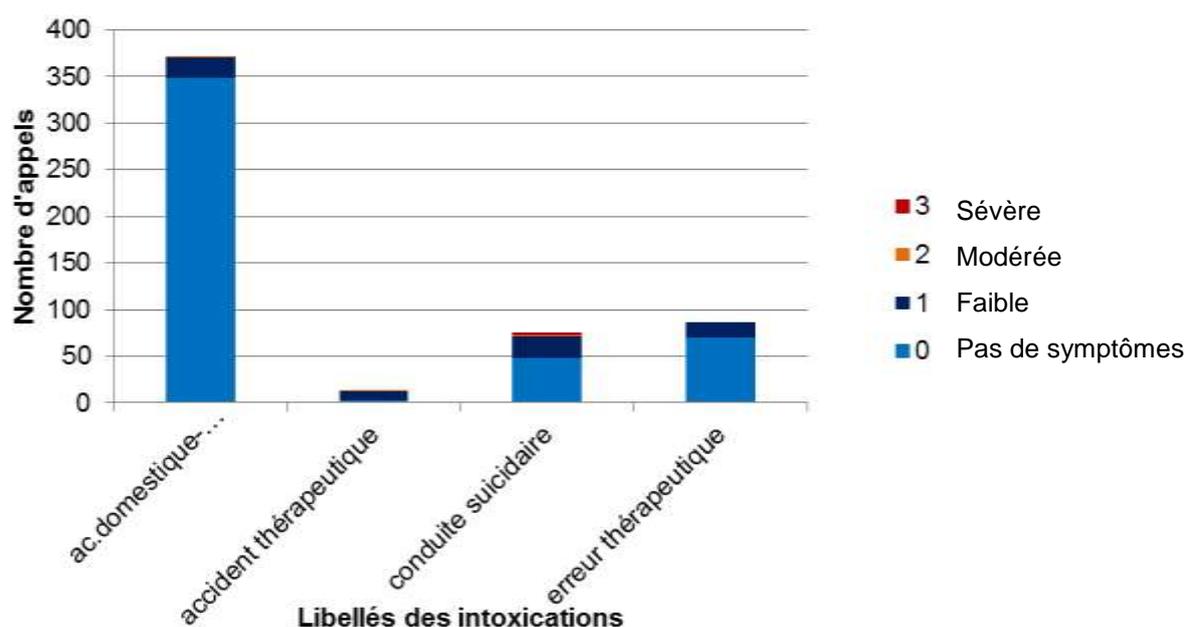


Fig 34 : Gravité des mono-intoxications à l'ibuprofène en fonction de leurs causes

Tout d'abord, si on s'intéresse au plus grand nombre, les accidents domestiques sont, comme vu précédemment pour le paracétamol, asymptomatiques ou de faible gravité. Les résultats sont tout aussi rassurants en ce qui concerne les erreurs thérapeutiques. On retrouve 2 cas d'atteintes modérées et 2 cas d'atteintes sévères en ce qui concerne les conduites suicidaires.

Si on regarde plus précisément les accidents thérapeutiques. Nous avons noté le faible nombre de cas par rapport à l'aspirine. Occupons-nous maintenant de leur gravité. Le tableau ci-dessous récapitule la gravité de ces appels.

Gravité	Nulle	Faible	Modérée	Total
Nombre d'appels	2	10	2	14

Tableau 3 : Nombre d'appels par gravité recensé au CAP de Lille entre 2004 et 2012

Ces données semblent rassurantes, cependant étant donné le faible nombre de cas, elles ne sont pas totalement fiables et ne permettent pas de conclure quant à la faible gravité des accidents thérapeutiques. D'autres études, à plus grande échelle, sont nécessaires.

## 2) Cas décrits

### a) Méningites aseptiques récidivantes chez un patient non lupique

Il arrive que des méningites aseptiques se produisent chez des patients sans pathologie auto-immune. Le cas exposé ci-dessous et publié en 2004 dans les « Annals of Pharmacotherapy » (88) en témoigne.

Le cas décrit concerne un homme blanc de 51 ans qui présente une confusion et une aphasie depuis deux jours. La semaine précédente, suite à un rhume, il avait pris de l'ibuprofène, du dextrométorphan et de la pseudoéphédrine. La nuit précédant son admission, il est confus, semble être fiévreux et avoir des frissons. Le lendemain, ses collègues le trouvent confus et ses propos étant incompréhensibles, ils l'emmènent à l'hôpital.

A l'admission, il ne présente ni maux de tête, ni photophobie, ni raideur de la nuque. Il n'a pris aucun autre médicament.

A l'examen, il est alerte et légèrement agité. Ses paroles ne sont pas fluides et il a des difficultés pour trouver ses mots. Ses signes vitaux sont normaux.

L'examen neurologique ne révèle pas de déficit focal. L'examen cardiaque montre un souffle systolique faible (2/6) sans marque d'endocardite.

Le reste de l'examen physique est normal. Les tests de routine (fonctions rénale et hépatique, dosage urinaire des médicaments et électrocardiogramme) sont normaux. Une tomодensitométrie du cerveau montre l'absence d'anomalies vasculaires et la normalité du flux sanguin. L'IRM, l'électroencéphalogramme et l'échographie trans-thoracique sont normaux.

La ponction lombaire montre une pression normale (7mm Hg) et un liquide céphalo-rachidien clair. L'analyse du LCR révèle une pléiocytose avec des leucocytes à  $16/\text{mm}^3$  (81% de lymphocytes), le glucose à 58 mg/dl et un taux élevé de protéines (68 mg/dl).

La cause de la maladie du patient n'étant pas clairement identifiée, il est traité empiriquement par ceftriaxone, vancomycine, ampicilline et aciclovir.

Les anomalies neurologiques se résolvent dès son 1<sup>er</sup> jour à l'hôpital. Puis, les cultures sanguines et du LCR revenant négatives, le traitement antimicrobien est arrêté. Quatre jours plus tard, le patient rentre chez lui avec un diagnostic de méningite aseptique sans cause connue.

Deux semaines après être rentré chez lui, le patient retourne aux urgences. Il présente depuis 5 jours des maux de tête, de la fatigue et a fait un bref épisode de confusion la nuit précédente. Il a pris environ 2400 mg d'ibuprofène par jour pendant ces 5 derniers jours. Les résultats de l'examen physique sont identiques à ceux de sa précédente admission. La ponction lombaire révèle un taux de globules blancs à  $9/\text{mm}^3$  (89% lymphocytes) et un taux élevé de protéines (65 mg/dl).

Ses maux de tête se résolvent en moins de 24h après l'arrêt de l'ibuprofène et il peut rapidement rentrer chez lui.

Les deux épisodes de méningites s'étant tous les deux résolus à l'arrêt de l'ibuprofène, les auteurs concluent que l'ibuprofène est vraisemblablement la cause de ces méningites.

### **b) Ulcères gastroduodénaux**

Les ulcères gastroduodénaux sont relativement rares avec l'ibuprofène et résultent le plus souvent d'une utilisation inadéquate du médicament (surdosage, utilisation à long terme, patient à risque...), comme le démontre le cas ci-dessous, publié en 2009 dans le « Journal of Chiropractive Medicine » (101).

Une femme de 61 ans présente une douleur vive au milieu de la colonne vertébrale, suite à une torsion qu'elle a réalisée en essayant d'attraper quelque chose sur sa banquette arrière depuis le siège conducteur. Cette douleur empire lorsque la patiente se tourne ou qu'elle prend une profonde inspiration.

Après une semaine d'auto-traitement par la glace, la chaleur et les AINS sans amélioration, elle se rend chez son médecin traitant qui lui dit de continuer les anti-inflammatoires et qui lui prescrit en plus un myorelaxant.

Comme la douleur empire et devient vive et lancinante, elle retourne le voir. Il lui prescrit une radiographie de la colonne vertébrale (dont la lecture est négative) puis une IRM (qui montre un petit gonflement au niveau du disque postérieur à différents niveaux sans signes d'hernie ou de rétrécissement du canal central). Elle essaye successivement la kinésithérapie, les ultrasons, une stimulation électrique sans ressentir d'amélioration. Elle consulte un chiropracteur qui, en la manipulant, empire les douleurs. Après un scanner des os normal, elle est orientée vers un spécialiste de la douleur. Celui-ci lui prescrit du MEDROL® et l'envoie dans le service des auteurs de ce cas, spécialisés en chiropractie.

A l'examen initial, elle cote sa douleur entre 9 et 10 (sur 11) sur l'échelle numérique. Elle la qualifie de lancinante et la localise au milieu de la colonne vertébrale. Elle rapporte également des brûlures dans la région épigastrique qu'elle décrit ainsi : « [comme si] quelqu'un plongeait un couteau à travers mon dos jusqu'à mon estomac ». En plus de ses traitements habituels (glucosamine, raloxifène, levothyroxine et insuline), la patiente prend du Medrol, deux myorelaxants (tramadol et carisoprodol). Elle signale également prendre entre 10 et 12 comprimés d'Advil (ibuprofène) par jour depuis environ 2 mois.

Elle rapporte des nausées et une perte d'appétit les 2 jours précédents qu'elle attribue à la douleur. Elle ressent une douleur à la palpation près de la T4-5 et T7-8 mais rien de probant n'est trouvé.

Reconvoquée le lendemain, le chiropracteur essaye l'acupuncture, sans succès.

L'examen physique ne correspondant pas à l'intensité des symptômes, il lui annonce qu'il faut qu'elle retourne chez son praticien pour effectuer de plus amples tests. Un rendez-vous est convenu pour le lendemain.

Or, dans la nuit, le mari de la patiente la retrouve inconsciente dans sa salle de bains après qu'elle ait vomi une grande quantité de sang. Elle est emmenée à l'hôpital le plus proche où on diagnostique un grave saignement de la partie supérieure de l'estomac. Elle est opérée en urgence et peut sortir de l'hôpital une semaine plus tard.

Bien que les signes de rupture d'un ulcère soient souvent aspécifiques, la consommation médicamenteuse de la patiente associée à sa récente perte d'appétit, à ses nausées et à ses douleurs abdominales auraient dû alerter. L'ulcère aurait alors pu être pris en charge précocement et n'aurait certainement pas mis la vie de la patiente en jeu.

**c) Sepsis sur porte d'entrée cutanée (cas du Centre Hospitalier d'Armentières (59))**

Le 1<sup>er</sup> janvier 2012, une dame âgée de 52 ans se pique la pulpe du pouce de la main droite avec une épine de rose.

Le jour suivant, elle présente un panaris qu'elle draine toute seule avec un bistouri stérile. Elle applique localement du FLECTOR gel® et prend un anti-inflammatoire per os (BI-PROFENID® 1 comprimé et demi qu'elle avait chez elle pour ses migraines).

Deux jours plus tard, la patiente présente de la fièvre et des frissons. Elle ressent des douleurs au niveau axillaire et consulte son médecin traitant qui lui prescrit du NUREFLEX® toutes les 6 heures en alternance avec du DOLIPRANE®.

En recevant le bilan infectieux et au vu du syndrome inflammatoire, elle est transférée aux urgences. Une analyse biologique est réalisée et montre des leucocytes à 11000/mm<sup>3</sup>, des PNN à 9900/mm<sup>3</sup> et une CRP à 171 mg/L. L'urgentiste la place sous AUGMENTIN® (posologie inconnue).

Le 7 janvier, la patiente retourne aux urgences devant l'absence d'amélioration des symptômes.

Elle présente une fièvre à 38,4°C, une fréquence cardiaque à 110 pulsations par minute, une fréquence respiratoire à 20 cycles par minute et une dyspnée. Elle se plaint de douleurs dans le bras droit et de céphalées.

A l'examen, on retrouve des douleurs axillaires et à la palpation des muscles pectoral et dorsal droit, sans infiltration du membre supérieur.

La biologie retrouve des leucocytes à 13 400/mm<sup>3</sup>, une CRP à 360 mg/L, une lymphopénie à 930/mm<sup>3</sup>, une cytolyse hépatique (ASAT : 123 UI/L et ALAT : 133 UI/L), un TP à 88%, une troponine normale, l'évaluation pulmonaire est normale mais des douleurs du muscle pariétal sont ressenties à l'étirement du muscle pectoral.

Les examens réalisés montrent l'absence d'embolie pulmonaire et d'endocardite mais mettent en évidence une infiltration du creux axillaire droit sans collection et de multiples ganglions infracentrimétriques.

Les médecins demandent un avis spécialisé au service d'infectiologie de l'hôpital de Tourcoing qui recommande la mise en place d'une trithérapie antibiotique pour le traitement d'une éventuelle fasciite nécrosante :

- TAZOCILLINE® (piperacilline/tazobactam) 4 g x 3/j
- Gentamicine 520 mg x1/j
- Dalacine 600 mg x3/j.

Le diagnostic de fasciite nécrosante est écarté par le traumatologue et, le 10 janvier, la patiente peut sortir avec un relais par BRISTOPEN® 1 gramme 3 fois par jour pendant 7 jours.

L'utilisation d'ibuprofène, par ses actions antiprostaglandines, a diminué la réaction immunitaire et a favorisé l'infection tout en masquant ses signes. C'est donc probablement lui qui a permis l'extension du panaris au niveau axillaire via le drainage lymphatique et qui est à l'origine de l'hospitalisation.

La déclaration de pharmacovigilance est disponible en annexe (cf. annexe 2 p111).

### **3) Conclusion sur la sécurité d'emploi de l'ibuprofène**

Les données nationales et internationales sont relativement rassurantes quant à la sécurité d'emploi de l'ibuprofène (102).

Cependant, comme pour l'aspirine, il existe des contre-indications pour certaines catégories de population (femme enceinte, patient lupique). Le fait de mettre l'ibuprofène en libre accès risque de mettre en danger ces personnes.

Ainsi, la revue Prescrire parue en août 2011 publie un rapport concernant l'automédication et la grossesse (103).

Ce rapport expose tout d'abord le résultat d'un questionnaire anonyme proposé aux femmes enceintes par le centre régional de pharmacovigilance en 2008. Sur les 166 patientes interrogées, près de 40% d'entre elles ne connaissaient pas de risque pour leur enfant résultant de l'utilisation d'ibuprofène ou d'aspirine en fin de grossesse.

Ces résultats sont mis en relation avec ceux obtenus par une étude française parue 2 ans plus tôt. Celle-ci montrait que, sur 250 femmes enceintes interrogées, seules 20% avaient dit avoir été sensibilisées aux risques des anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant la grossesse. De plus, les 2/3 d'entre elles ne savaient pas dire si l'ibuprofène était un AINS ou non.

Les contre-indications souvent inconnues des patients ne sont pas le seul risque à laisser l'ibuprofène en libre accès. En effet, cette molécule est à l'origine de nombreux mésusages.

Ainsi, il est fréquent, à l'officine, qu'une personne vienne nous demander de l'ibuprofène pour des douleurs dentaires et notamment pour des rages de dents. Or, l'ibuprofène est susceptible de favoriser les infections des tissus mous en masquant les signes infectieux. Des cas de septicémie avec choc septique ont déjà été relevés (104).

En laissant l'ibuprofène en libre accès, il sera moins évident pour le pharmacien d'officine d'identifier le but de l'utilisation et la personne concernée et d'en prévenir les mésusages.

## IV. Enquête

### A. Mise en place

#### 1) Son but

Nous venons de voir les risques inhérents aux différentes molécules antalgiques disponibles en libre accès.

Ces risques sont à mettre en relation avec la connaissance des patients et avec leur manière de pratiquer l'automédication. En effet, si la population générale est bien avertie et l'automédication réalisée de façon responsable, les problèmes liés au libre accès risquent d'être moins nombreux.

Pour évaluer ces comportements, j'ai proposé un questionnaire (cf. annexe 3 p113) à 110 patients de deux pharmacies différentes : 62 à la pharmacie de Fleurbaix et 48 à la pharmacie Roye à Wambrechies.

Ce questionnaire était scindé en 3 parties ayant pour but :

1. de mesurer les connaissances générales du patient
2. d'évaluer l'application de l'automédication chez les personnes concernées
3. de déterminer les comportements généraux des patients

#### 2) Analyse de l'échantillonnage obtenu

Avant de démarrer l'analyse de chacune des 3 parties, je me suis intéressée à l'échantillonnage obtenu.

##### a) Sexe

On note tout d'abord que 58% des personnes ayant répondu au questionnaire sont de sexe féminin.

## **b) Age**

<b>Tranche d'âge</b>	<b>Nombre de personnes</b>
18 - 24 ans	13
25 - 34 ans	16
35 - 44 ans	12
45 - 54 ans	24
55 - 64 ans	20
65 ans et plus	25

*Tableau 4 : Répartition par tranches d'âge des personnes interrogées*

J'ai voulu comparer ces résultats avec la répartition de la population générale. Le tableau suivant reproduit les données estimées en France (hors Mayotte), au 1<sup>er</sup> janvier 2013.

<b>Tranche d'âge</b>	<b>Répartition (%) des adultes de la population générale</b>	<b>Nombre de personnes sur 110</b>
15 - 24 ans	15	16
25 - 34 ans	15	17
35 - 44 ans	16	18
45 - 54 ans	17	18
55 - 64 ans	15	17
65 ans et plus	21	23

*Tableau 5 : Répartition par tranche d'âge de la population générale et valeurs théoriques de l'échantillon (105)*

Les différences obtenues entre valeurs théoriques et valeurs réelles s'expliquent par le mode de recrutement aléatoire des personnes auxquelles le questionnaire a été proposé. On peut cependant conclure que la répartition des âges des interrogés est assez proche de la répartition générale de la population.

## **c) Catégories socio-professionnelles**

La dernière caractéristique de l'échantillonnage que j'ai souhaité analyser correspond à la catégorie socio-professionnelle (CSP) des interrogés. L'INSEE répartit la population générale en France métropolitaine en 8 CSP.

	<b>Libellé de la catégorie socio-professionnelle</b>	<b>% population</b>
1	Agriculteurs exploitants	1
2	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	3,5
3	Cadres, professions intellectuelles supérieures	9,4
4	Professions intermédiaires	13,2
5	Employés	16,1
6	Ouvriers (y compris agricoles)	12,4
7	Inactifs ayant déjà travaillé	26,9
8	Autres sans activité professionnelle	17,4
	Total	100

Tableau 6 : Répartition de la population de 15 ans ou plus en catégorie socio-professionnelle en 2011 en pourcentages (106)

Les catégories socio-professionnelles des personnes interrogées sont représentées dans le tableau ci-dessous.

<b>Libellé de la catégorie socio-professionnelle</b>	<b>Nombre théorique</b>	<b>Nombre réel</b>
Agriculteur exploitant	1	1
Artisans-commerçants et chefs d'entreprise	4	3
Cadres et professions intellectuelles supérieures	10	9
Professions intermédiaires	15	17
Employés	18	17
Ouvriers	13	12
Retraités	30	34
Autres personnes sans activité professionnelle	19	17

Tableau 7 : Répartition des personnes interrogées selon la catégorie socio-professionnelle et comparaison avec le nombre théorique.

On note que la répartition des catégories socio-professionnelles de l'échantillon est très proche de celle de la population générale.

Au final, on a un échantillonnage qui représente de façon correcte la population générale.

## **B. Analyse de l'enquête**

### **1) Connaissances générales du patient**

La 1<sup>ère</sup> partie du questionnaire proposé cherchait à évaluer le niveau de connaissance moyen sur les 3 principes actifs étudiés.

**Question 1 : Avez-vous déjà acheté un antidouleur sans prescription du médecin ?**

Non

Oui

69% des interrogés ont répondu « oui ».

Les médicaments antidouleur en libre accès méritent donc qu'on s'y intéresse car ils concernent une majeure partie de la population.

Au niveau national, une enquête de la TNS-Sofres sur la perception du médicament et des enjeux de santé réalisée du 12 au 16 septembre 2013 sur 1000 individus issus d'un échantillon national représentatif de la population française (107) a posé la question suivante :

*Pour les petites maladies courantes, vous arrive-t-il d'acheter directement vos médicaments en pharmacie, sans passer par le médecin ?*

Les interrogés ont répondu « oui » dans 73% des cas. Près de  $\frac{3}{4}$  des français ont donc déjà acheté un médicament en pharmacie, sans prescription du médecin. Cette enquête affine encore ce résultat.

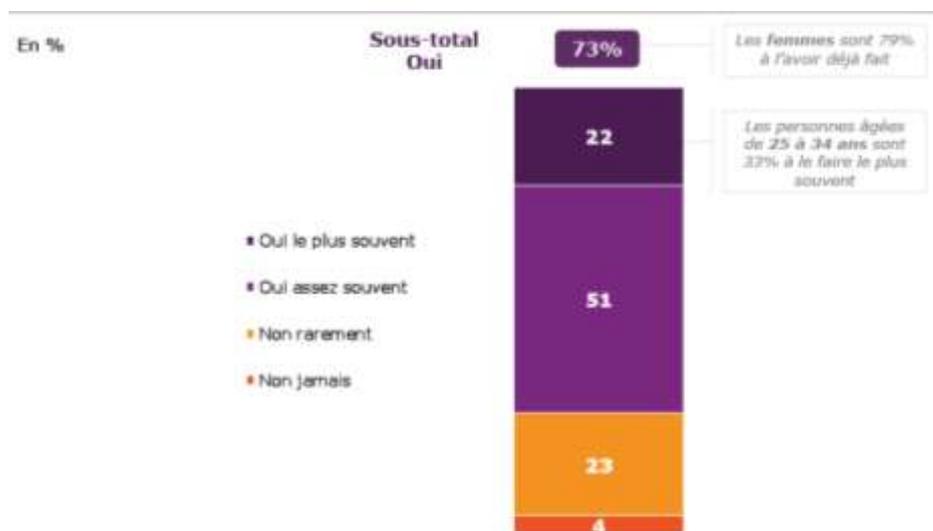


Fig 35 : Représentation des résultats obtenus à la question de la TNS Sofres (107)

Les femmes et les personnes âgées de 25 à 34 ans semblent être les personnes les plus concernées par l'automédication.

**Question 2 : Les médicaments ci-dessous correspondent à l'un des 3 principes actifs suivants : le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène. Entourez pour chacun d'entre eux, l'un des chiffres selon le mode suivant :**

- 1 = paracétamol
- 2 = aspirine
- 3 = ibuprofène
- 4 = je connais le nom mais pas le principe actif
- 5 = je ne connais pas le nom

Advil	1 2 3 4 5	Doliprane	1 2 3 4 5	Nurofen	1 2 3 4 5
Alka seltzer 324	1 2 3 4 5	Efferalgan	1 2 3 4 5	Panadol	1 2 3 4 5
Aspirine du Rhône	1 2 3 4 5	Gelufène	1 2 3 4 5	Spedifen	1 2 3 4 5
Aspirine UPSA	1 2 3 4 5	Ibuprofène	1 2 3 4 5	Upfen	1 2 3 4 5
Aspro	1 2 3 4 5	Intralgis	1 2 3 4 5		

En triant les résultats obtenus par catégorie socioprofessionnelle, on obtient le graphique ci-dessous.

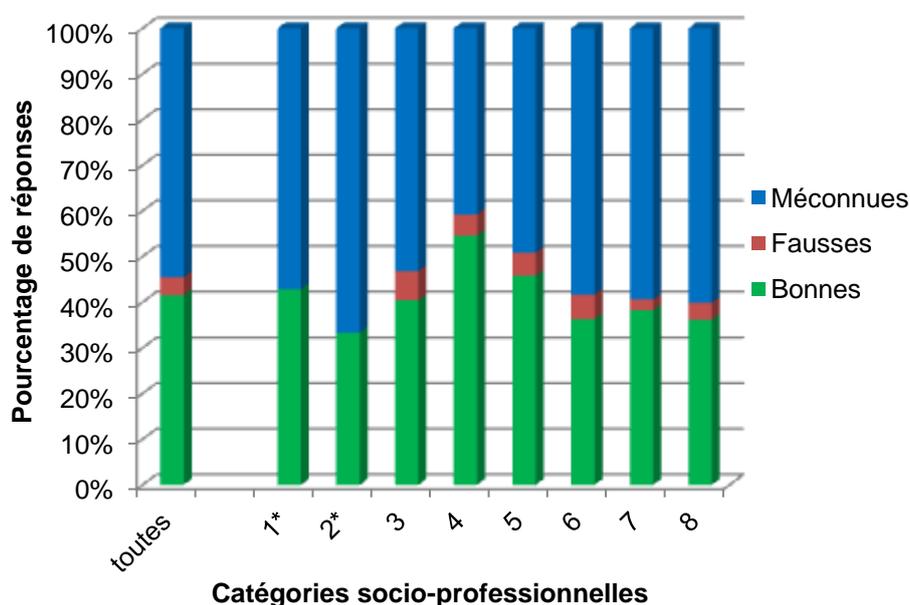


Fig 36 : Pourcentage de réponses bonnes, fausses et méconnues selon les catégories socio-professionnelles.

Remarque : Les catégories socioprofessionnelles signalées par un astérisque ne peuvent être considérées comme représentatives du fait du trop faible nombre d'interrogés

Si on s'intéresse tout d'abord à la moyenne générale, sans tenir compte de la catégorie socio-professionnelle, on remarque que seules 42% des réponses données sont bonnes, plus de 50% des réponses sont inconnues et on trouve 4% de réponses fausses.

Ce constat est inquiétant. En effet, les patients ne connaissent pas la molécule active des différentes spécialités disponibles. Comment pourraient-ils de ce fait bien la choisir ?

Pour Sylvie Faizang, anthropologue et auteur de « L'automédication ou les mirages de l'autonomie », les noms commerciaux, parfois trompeurs, sont, en effet, à l'origine de méprises et d'accidents (108).

En étudiant chacune des catégories socio-professionnelles, on remarque que ces taux varient de manière relativement importante. Certaines CSP sont donc mieux informées (4 (professions intermédiaires) que d'autres (6 (ouvriers) et 7 (retraités)). Il faut donc renforcer en priorité la communication auprès des patients issus de ces CSP.

Un point est cependant rassurant. En effet, on a davantage de méconnaissances que de mauvaises réponses. Ceci nous laisse penser que lorsque les gens ignorent, ils ne s'aventurent pas à faire des suppositions, ce qui est préférable car moins dangereux.

**Question 3 : Pour les symptômes décrits, quel produit vous semble le plus adapté ?**

Mettez une croix dans l'une des colonnes ou indiquez dans la dernière colonne le nom du médicament concerné.

	Aspirine	Ibuprofène	Paracétamol	Médicament utilisé
Mal de tête				
Fièvre				
Douleur de dents				
Douleur due à 1 plaie infectée				
Mal d'estomac				
Mal de ventre				
Règles douloureuses				

Pour son analyse, j'ai volontairement exclu les professions médicales à savoir médecins et infirmières (8 personnes) qui auraient biaisé les résultats en raison de leurs connaissances.

On obtient donc le tableau suivant :

	en % de réponses			
	Total	Aspirine	Ibuprofène	Paracétamol
Mal de tête	70	26,0	10,0	64,0
Fièvre	64	18,7	6,6	74,7
Douleur de dents	60	<b>12,8</b>	<b>23,3</b>	<b>64,0</b>
Douleur due à une plaie infectée	24	<b>14,7</b>	<b>17,6</b>	<b>67,6</b>
Mal d'estomac	26	<b>27,0</b>	<b>18,9</b>	54,1
Mal de ventre	38	<b>10,9</b>	<b>34,5</b>	54,5
Règles douloureuses	34	<b>6,1</b>	49,0	44,9

 Problème

 Utilisation à risque

 Médicament indiqué

*Tableau 8 : Représentation des résultats obtenus et mise en évidence des problèmes posés*

En ce qui concerne le nombre de réponses, on voit que la quasi-totalité des personnes interrogées ont répondu aux deux premières questions. Ce seuil tombe à 24% pour les douleurs dues une plaie infectée.

On remarque ensuite un problème majeur : 6,1% des personnes ayant répondu à la dernière question prennent de l'aspirine pour traiter les douleurs de règle. Ce taux est déjà trop important, il nous rappelle la nécessité de bien expliquer à chaque délivrance d'aspirine ses propriétés anticoagulantes.

Le 2<sup>ème</sup> problème est le pourcentage d'utilisations à risque. En effet, ces situations posent toutes un problème. Les douleurs de dents et douleurs dues à une plaie infectée comportent un risque hémorragique avec l'utilisation d'aspirine et un risque de faire flamber l'inflammation avec l'utilisation d'ibuprofène. Quant aux douleurs d'estomac et de ventre, leurs symptômes peuvent être confondus avec ceux d'un ulcère sans diagnostic médical et peut donc rendre l'utilisation d'aspirine et d'ibuprofène dangereuse.

Ce tableau nous rend compte des comportements à risque des personnes interrogées. Sont-elles conscientes de ces risques et connaissent-elles les effets indésirables de ces molécules ? Les questions 4 et 5 proposent un début de réponse.

**Question 4 : Pensez-vous qu'il existe des risques à utiliser l'un de ces médicaments ?**

- Non, s'ils sont disponibles sans ordonnance, c'est qu'ils ne sont pas dangereux.
- Oui, mais je ne sais pas lesquels.
- Oui, mais je les connais :
  - avec le paracétamol, risque(s) encouru(s) : .....
  - avec l'aspirine, risque(s) encouru(s) : .....
  - avec l'ibuprofène, risque(s) encouru(s) : .....

Si on exclut toujours les interrogés ayant des professions médicales, on obtient le graphique suivant :

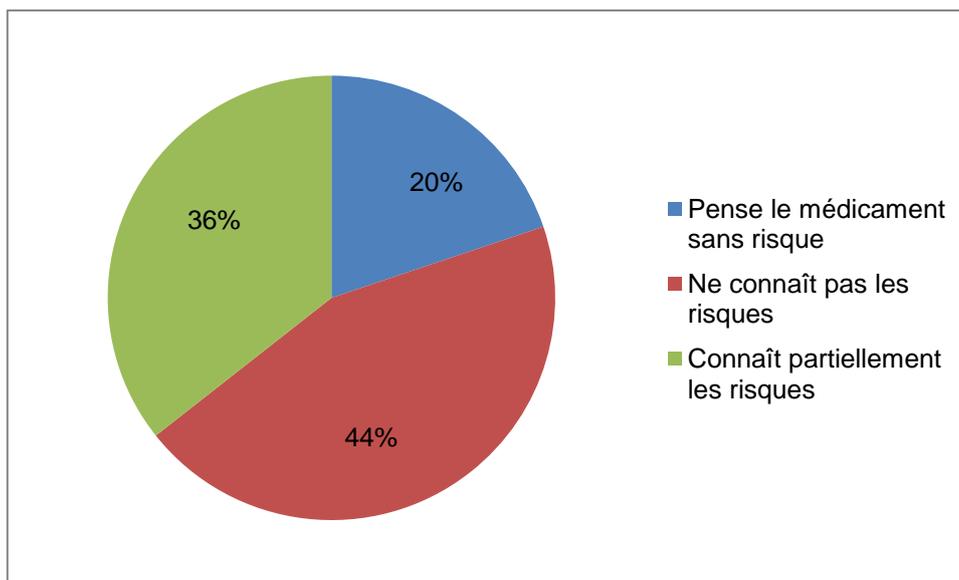


Fig 37 : Connaissance des risques des trois molécules antalgiques disponibles en libre accès

Ce qui surprend tout d'abord est que 20% des interrogés pensent que comme ces médicaments sont disponibles sans ordonnance, ils ne comportent pas de risque. Le reste de l'échantillon se divise en 2 entre ceux qui savent qu'il y a des risques mais qui ignorent lesquels et ceux qui connaissent au moins partiellement les risques.

Pour ces derniers, ils devaient noter à côté de chacune des 3 molécules, les risques qu'ils connaissaient. J'ai reporté le nombre de réponses données et le nombre de bonnes réponses afin de visualiser un peu mieux la situation.

Sur 3 réponses possibles, on retrouve le tableau suivant :

Nombre moyen de réponses proposées	1,53
Nombre moyen de réponses bonnes	1,25

Tableau 9 : Représentation du nombre moyen de réponses proposées et du nombre moyen de bonnes réponses concernant les risques inhérents de chaque molécule.

En moyenne, les personnes disant connaître les risques, n'ont répondu qu'à la moitié des réponses attendues, ce qui témoigne du fait que même celles s'estimant connaître ne connaissent en réalité qu'une moitié de réponse.

Cependant, ce qui est rassurant, c'est que sur les réponses proposées, la presque totalité est exacte.

La réponse la plus connue est le risque anticoagulant lié à l'aspirine. Très peu de personnes interrogées étaient au courant des risques hépatiques du paracétamol.

**Question 5 : Pensez-vous qu'il existe davantage de risques avec l'un ou l'autre des principes actifs ?**

Non

Oui. Avec lequel : .....

	Nombre	%
Pas plus de risques avec l'une ou l'autre	55	50,0
Plus de risque avec le paracétamol	1	0,9
Plus de risque avec l'aspirine ou l'ibuprofène	44	40,0
Non réponse	10	9,1
Total	110	100

Tableau 10 : Réponse de la question 5 en nombre et en pourcentage

Seul 40% des personnes interrogées accordent plus de risque à l'aspirine ou à l'ibuprofène.

Pour conclure quant à la connaissance des patients, ils paraissent moins bien informés que ce qu'on aurait pu imaginer. Le fait de laisser un grand nombre de spécialités ayant le même principe actif à la disponibilité de ce public non averti risque de provoquer des erreurs. Il est indispensable que le pharmacien soit vigilant lorsque le patient choisit deux spécialités ayant le même principe actif ou appartenant à la même classe thérapeutique et qu'il rappelle à chaque fois les indications de la molécule choisie (et notamment celles à éviter, ex : maux de dents pour l'ibuprofène) ainsi que les risques majeurs qu'elle comporte (ex : saignements sous aspirine).

## 2) Evaluation de l'application de l'automédication chez les personnes concernées

**Question 1 : Dans les 12 derniers mois, vous est-il arrivé d'acheter un antidouleur sans prescription du médecin ?**

Non       Oui, 1 fois       Oui, 2 fois       Oui, 3 fois et plus

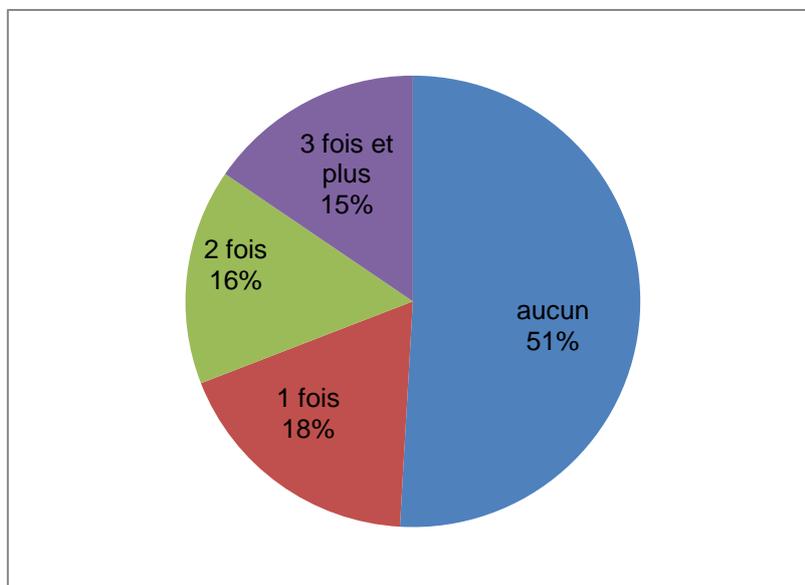


Fig 38 : Nombre de fois où les interrogés ont acheté un antidouleur sans prescription au cours des 12 derniers mois

Près de 50% des interrogés déclarent avoir acheté au moins un antidouleur sans ordonnance au cours des 12 derniers mois. On retrouve bien les résultats de la 1<sup>ère</sup> question de la 1<sup>ère</sup> partie : l'automédication par antidouleur concerne beaucoup de monde et nécessite donc qu'on s'y intéresse.

Certaines tranches d'âge sont, cependant, moins concernées que d'autres.

Tranche d'âge	Nombre	%
18 - 24 ans	6	46,2
25 - 34 ans	8	50,0
35 - 44 ans	8	66,7
45 - 54 ans	11	45,8
55 - 64 ans	5	25,0
65 ans et plus	18	72,0

Tableau 11 : Nombre et pourcentage de personnes qui ne se sont pas automédiquées dans l'année et répartition par tranche d'âge

On remarque que les personnes âgées sont 72% à n'avoir pas acheté d'antidouleur sans prescription au cours de la dernière année.

Ceci peut s'expliquer par un changement de mentalité progressif. Une enquête de la mutualité française menée en 2007 appuie cette constatation et ajoute que certaines catégories, comme celles à revenus modestes, ont également moins tendance à s'automédiquer (109).

*Remarque* : Le reste de cette partie ne concerne que les personnes ayant répondu avoir acheté au moins 1 antidouleur sans ordonnance, soit 54 interrogés.

**Question 2 : Etait-ce pour vous ou (et) pour un membre de votre famille ? Précisez l'âge de la (des) personne(s) traitée(s). (Plusieurs réponses possibles)**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Pour vous.           | <input type="checkbox"/> Moins de 6 ans |
| <input type="checkbox"/> Pour votre conjoint. | <input type="checkbox"/> 6-15 ans       |
| <input type="checkbox"/> Pour vos enfants.    | <input type="checkbox"/> 15-65 ans      |
| <input type="checkbox"/> Pour vos parents.    | <input type="checkbox"/> Plus de 65 ans |

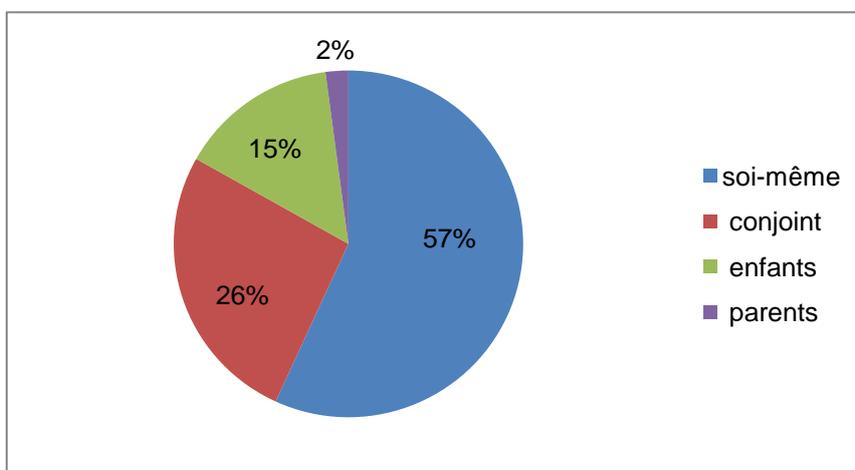


Fig 39 : Personne à qui s'adresse l'antidouleur

Le graphique est éloquent : dans plus de la moitié des cas, l'antidouleur a servi à la personne ayant effectué l'achat.

Si on s'intéresse à l'âge du destinataire :

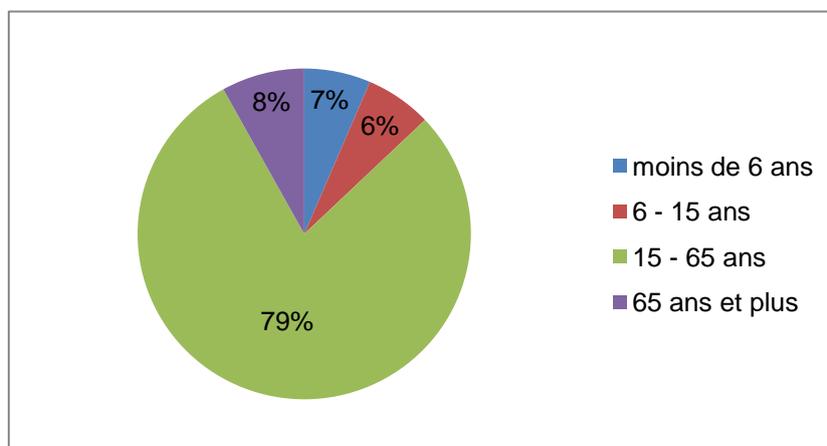


Fig 40 : Age de la personne à qui s'adresse l'antidouleur

Ce graphique est rassurant. En effet, sur l'ensemble des personnes qui viennent chercher des médicaments antidouleur sans prescription, 80% sont pour des adultes (15-65 ans). Cependant, 13% s'adresse quand même à des enfants dont la moitié pour des moins de 6 ans.

Une étude menée à Toulouse, en 2008 et concernant l'automédication des enfants de moins de 12 ans (110) apporte d'autres informations. Non seulement 96% des parents interrogés déclarent avoir déjà automédiqué au moins une fois leur enfant mais ils sont plus de 40% à commencer à automédiquer leur enfant entre 6 mois et 2 ans.

Les principales sources d'information citées par les parents sont le médecin, la notice du médicament (qu'ils déclarent presque tous lire correctement) et le pharmacien.

Les principales raisons de l'automédication des enfants par les parents sont :

- la fièvre (44%), symptôme le plus fréquent chez les 2-9 ans,
- les rhinopharyngites (31%),
- les symptômes bénins ou connus
- la douleur (30%) dans laquelle on retrouve principalement les maux de tête, les poussées dentaires et les douleurs abdominales.

Si on parle en médicaments, ils sont trois à être utilisés en automédication par plus de 50% des parents : le DOLIPRANE®, l'ADVIL® et le paracétamol.

On retrouve deux des trois principes actifs de notre étude. Cependant, l'étude mentionne que dans 92% des cas, ils ont été prescrits par le médecin. On a donc peu d'achat direct chez le pharmacien. Les 10% relevés dans mon questionnaire sont liés uniquement au libre accès et sous-estime de ce fait la réalité de l'automédication chez les enfants.

Les auteurs étudient alors les associations. 21% des parents associent deux marques de paracétamol ou deux anti-inflammatoires.

Au final 55% des parents font au moins une erreur en automédiquant leur enfant et, ce qui est plus grave encore, on retrouve exactement le même pourcentage chez les parents déclarant ne jamais automédiquer leur enfant sans être sûr d'eux. On retrouve la méconnaissance visualisée dans la première partie de mon questionnaire.

Il est donc nécessaire de rappeler aux parents d'éviter l'automédication chez les enfants. En plus des risques décrits ci-dessus, l'automédication peut entraîner un retard de diagnostic et donc de prise en charge pour des pathologies souvent plus sévères chez l'enfant que chez l'adulte.

Les personnes âgées de 65 ans ou plus sont 8% à acheter des médicaments sans passer par le médecin. Pour elles aussi, l'automédication présente un risque. En effet, le vieillissement a des conséquences physiologiques dont la plus connue est l'insuffisance rénale « physiologique ». De plus, les personnes âgées sont souvent polymédiquées et donc plus à risque d'interactions médicamenteuses.

Les questions suivantes s'intéressaient à la raison du recours à l'automédication et au choix de l'une ou l'autre des molécules.

**Question 3 : Quelle était votre motivation ?**

- Impression de connaître
- Raison pratique
- Pas le temps d'aller chez le médecin
- Prix

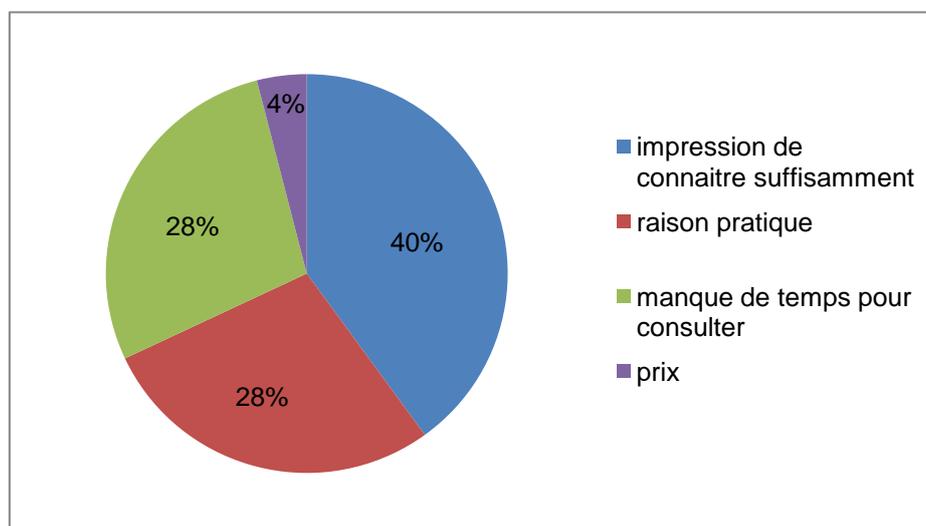


Fig 41 : Raison du recours à l'automédication

L'impression de connaître est la raison qui revient principalement. Comme on pouvait s'y attendre, le prix ne semble pas être une raison poussant les gens à s'automédiquer du fait des remboursements par la sécurité sociale en cas de parcours coordonné.

**Question 4 : Comment avez-vous eu l'idée de vous soigner avec un tel produit ?**

- Publicité (télévision, radio, magazines de santé...)
- Ouï-dire, conseil d'un proche (voisin, famille...)
- Reprise d'un ancien traitement prescrit par un médecin pour des symptômes paraissant identiques

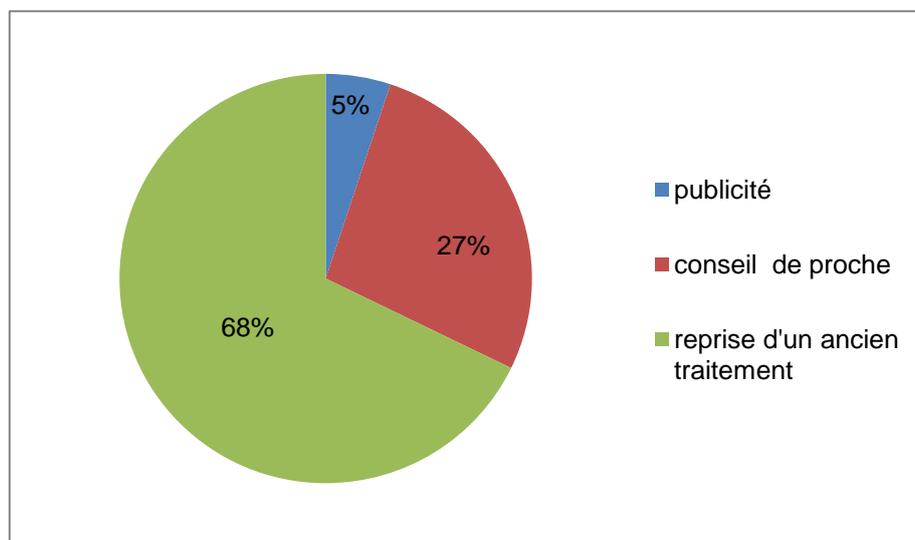


Fig 42 : Raison du recours à un tel produit

Dans les 2/3 des cas, le patient reprend un ancien traitement.

Si ceci peut paraître rassurant, il pourrait cependant être nécessaire d'avoir un nouveau diagnostic afin d'être sûr que la douleur traitée est bien la même que la précédente. Ainsi, le dentiste a très bien pu prescrire pour des douleurs dentaires de l'ibuprofène soit parce qu'il n'y avait pas de signes d'infection soit parce qu'il avait prescrit dans le même temps un antibiotique soignant cette infection. Si le patient déclare une rage de dents un mois plus tard et qu'il prend de l'ibuprofène sans antibiotique, il ne fera qu'empirer les choses et favoriser l'infection.

Ce qui apparaît encore plus inquiétant sur cette représentation graphique, c'est le pourcentage de personnes écoutant les conseils d'un proche. Une situation adaptée chez l'un ne l'est pas chez l'autre. Si on conseille à quelqu'un de prendre de l'aspirine et que celui-ci prend des antiagrégants plaquettaires, il risque une hémorragie.

Un autre point inquiétant est évoqué par la question suivante.

**Question 5 : Avez-vous demandé conseil à votre pharmacien lors de cet achat ?**

- Non, je n'ai pas demandé conseil au pharmacien
- Oui, pour qu'il confirme le choix
- Oui, pour adapter le dosage
- Oui, pour qu'il me prévienne d'éventuels effets indésirables
- Oui, autre : .....

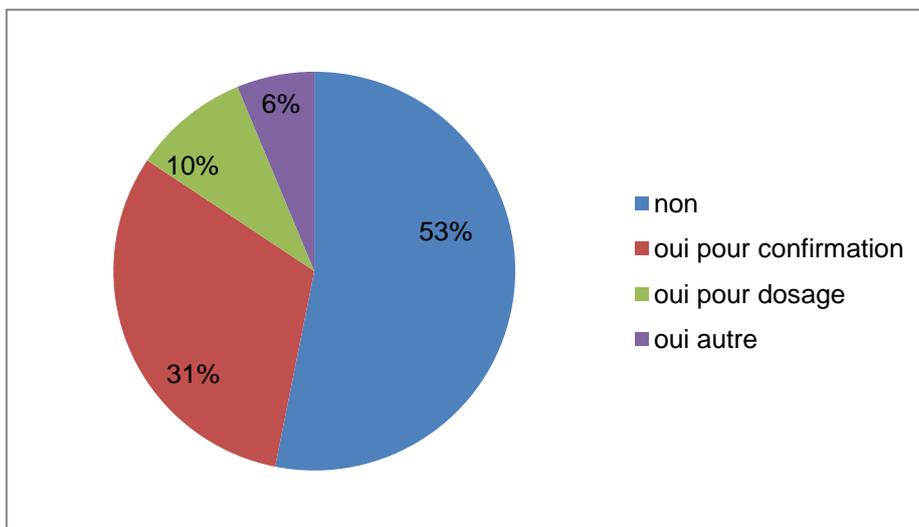


Fig 43 : Demande de conseils au pharmacien

On note immédiatement que la demande de conseils au pharmacien ne concerne qu'une petite moitié de la population interrogée.

Pourtant, le rôle de conseils du pharmacien est reconnu comme un facteur de confiance dans le médicament. Il vient en 2<sup>ème</sup> position juste après la prescription du médecin dans l'enquête de la TNS-Sofres sur la perception du médicament et des enjeux de santé (107).

A la question « Chacun des critères suivants contribue-t-il à vous inspirer confiance dans un médicament ? », la TNS-Sofres a obtenu la réponse suivante :



Fig 44 : Représentation de la réponse obtenue (107)

La grande majorité de la population a donc confiance dans le pharmacien mais ne l'interroge pas forcément quand il achète un médicament sans prescription. Il est donc nécessaire que celui-ci prenne les devants afin de vérifier la bonne utilisation du produit demandé.

**Question 6 : Parmi les différents antidouleurs ci-dessous, pouvez- vous cocher celui (ceux) que vous avez utilisé(s) ?**

- |  |                                     |                                   |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Advil             | <input type="checkbox"/> Doliprane  | <input type="checkbox"/> Nurofen  |
| <input type="checkbox"/> Alka seltzer 324  | <input type="checkbox"/> Efferalgan | <input type="checkbox"/> Panadol  |
| <input type="checkbox"/> Aspirine du Rhône | <input type="checkbox"/> Gelufène   | <input type="checkbox"/> Spedifen |
| <input type="checkbox"/> Aspirine UPSA     | <input type="checkbox"/> Ibuprofène | <input type="checkbox"/> Upfen    |
| <input type="checkbox"/> Aspro             | <input type="checkbox"/> Intralgis  |                                   |

On obtient ainsi la répartition suivante.

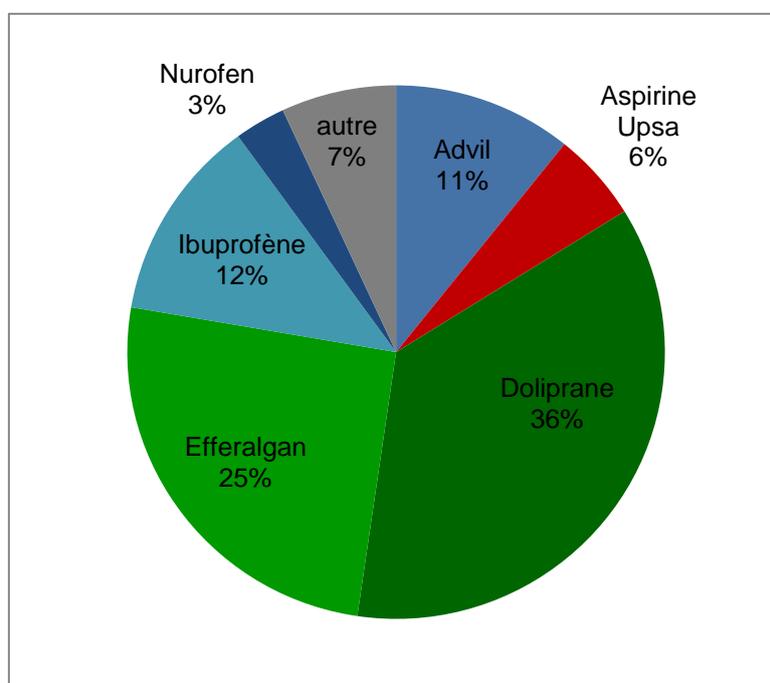


Fig 45 : Spécialités utilisées

Sur les 14 spécialités proposées, 6 se partagent près de 95% des utilisations.

La répartition de la catégorie « autre » est reportée dans le tableau ci-dessous :

Alka seltzer	Aspirine du rhône	Aspro	Gélufène	Intralgis	Panadol	Spedifen	Upfen
2	2	3	0	0	1	1	0

Tableau 12 : Répartition de la catégorie « autre »

Cette répartition permet de nous interroger sur la nécessité de nombreux référencements dans le libre accès.

Il semblerait en effet que pour laisser le choix au patient, une à deux spécialités par principe actif suffisent. Le fait de les multiplier risque d'induire les patients en erreur en leur laissant penser que les médicaments sont différents.

Certains patients risquent par exemple, d'avoir un surdosage d'un même principe actif en en consommant sous des noms de spécialités différents ; d'autres, sachant qu'une telle molécule leur est contre-indiquée, en en consommant sous un autre nom de spécialité ne se rendraient pas compte qu'il s'agit de la même.

**Question 7 : La dernière fois où vous avez consommé l'un de ces médicaments, pouvez-vous indiquer au mieux :**

- a. *La raison* : .....
- b. *Le nom de ce médicament* : .....
- c. *Son dosage* : .....
- d. *Le nombre de prises par jour* : .....
- e. *La durée de traitement* : .....

Enfin, quand on interroge les sujets sur la dernière fois où ils ont consommé un antalgique sans ordonnance, sur les 34 personnes qui ont répondu, 18 l'ont pris pour un mal de tête (16) ou une migraine (2). Les 16 personnes restantes l'ont pris pour des douleurs diverses. On retrouve dans les causes mentionnées des maux de dos, des règles douloureuses, des douleurs dentaires, de l'arthrose, des maux de ventre, des rhumes...

Aucun surdosage n'a été mentionné et la durée moyenne de traitement était de 2,3 jours.

### 3) Visualisation du comportement global des patients

Pour visualiser le comportement global des patients, on s'intéresse tout d'abord à la fréquence générale du recours à l'automédication :

**Question 1 : Consommer des médicaments sans prescription médicale, cela vous arrive-t-il :**

Très rarement

De temps en temps

Très régulièrement

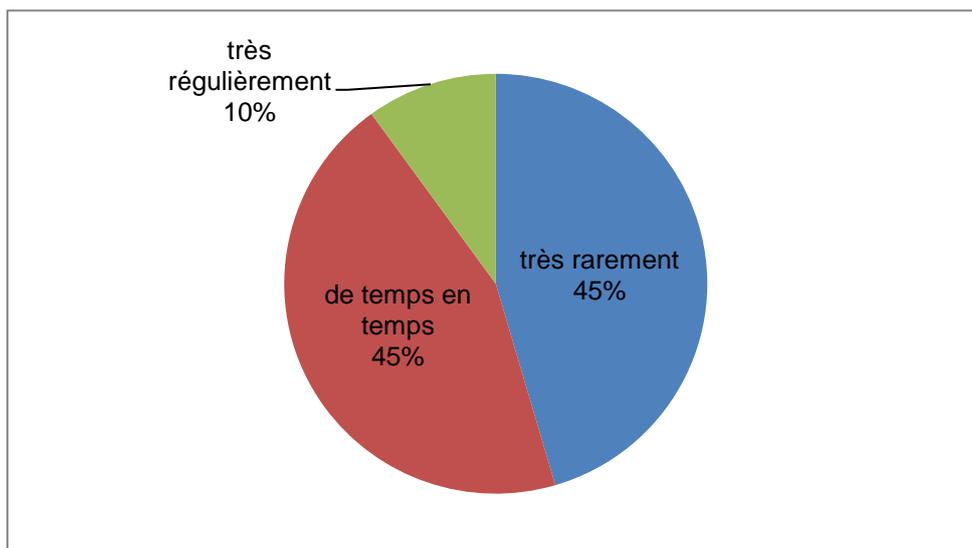


Fig 46 : Fréquence de consommation de médicaments sans prescription médicale

La moitié de la population étudiée consomme des médicaments sans prescription de temps en temps et 10% le font très régulièrement. Une fois encore, on est surpris du nombre de personnes concernées par l'automédication.

On peut alors s'interroger sur les précautions qu'elles prennent afin de pratiquer une automédication responsable.

**Question 2 : Quand vous utilisez un tel produit, lisez-vous la notice ?**

Non

Oui très sérieusement

Oui partiellement

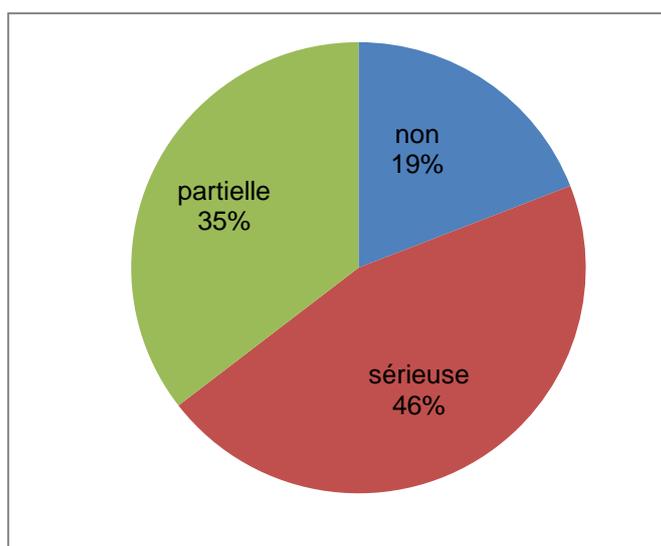


Fig 47 : Lecture de la notice

Sur ce graphique, on s'aperçoit que 54% des personnes interrogées reconnaissent ne pas lire ou ne lire que partiellement la notice.

Il semble donc important que le pharmacien énonce oralement, lors de la délivrance, la posologie ainsi que les conseils associés et les éventuelles contre-indications.

Dans les comportements généraux, il semblait également utile de mesurer le nombre de personnes associant des médicaments entre eux et dans ce cas, le nombre d'associations à risque.

**Question 3 : Avez-vous consommé plusieurs de ces produits en association ?**

Non

Oui : lesquels et à quelle occasion : .....

Pas d'association	99
Association "sans risque" (paracétamol et aspirine ou ibuprofène)	10
Association "avec risque" (aspirine et ibuprofène)	1

Tableau 13 : Représentation des associations effectuées et évaluation de leurs risques

Un très faible nombre d'interrogés disent consommer plusieurs médicaments en association. Et un seul a utilisé une association à risque.

Les intéressés sont donc prudents quant aux associations qu'ils utilisent mais si on les interroge sur les associations qu'ils autoriseraient, les résultats sont différents. En effet, les auteurs de l'étude « Automédication des enfants par les parents : un vrai risque ? » (110) ont montré que 21% des parents autorisaient une association contre indiquée soit de deux marques de paracétamol soit de deux anti-inflammatoires. Cependant, 7% des parents qui autorisent l'association Doliprane®-Paracétamol ou Doliprane®-Efferalgan® citent l'autre comme contre-indiquée. Ces parents ne font pas le rapprochement entre le nom de la molécule et les noms commerciaux. On en revient donc à ce que l'on avait dit plus tôt : il est nécessaire de limiter le nombre de référencements de spécialités et d'identifier clairement les principes actifs.

*Remarque* : Sur les 110 questionnaires analysés, 78 répondants ont déclaré ne pas avoir de traitement chronique. Sur ceux ayant un traitement, je n'ai pas détecté d'interactions à l'utilisation, à court terme, des molécules utilisées.

#### 4) Conclusion

L'automédication concerne une grande partie de la population qui ne prend pas forcément toutes les précautions pour qu'elle se déroule sans risque (lecture partielle des notices, association de médicaments parfois à risque...).

Ainsi, cette enquête nous montre que pour une classe aussi fréquemment rencontrée que sont les antalgiques, les consommateurs ont l'impression d'être suffisamment avertis alors que lorsqu'on évalue leur niveau moyen de connaissance, celui-ci est relativement faible. On retrouve par exemple beaucoup d'utilisations inappropriées et pouvant conduire à des risques potentiels (utilisation d'aspirine pour des règles douloureuses, prise sous le conseil d'un proche...).

On peut penser que le fait d'être tant consommées a entraîné une banalisation de ces molécules qui est sans doute à l'origine d'un faux sentiment de sécurité. En effet, 64% de personnes interrogées ne connaissent pas les risques des médicaments antidouleur ou pensent que puisqu'ils sont disponibles sans ordonnance ces médicaments ne sont pas dangereux.

Pour mettre en place un rayon libre-accès, le pharmacien ne doit donc pas faire l'erreur de surestimer les connaissances médicales des patients. Il doit à tout prix éviter un trop grand nombre de référencement en se limitant par exemple à 2 ou 3 spécialités par principe actif. Les principes actifs doivent être clairement identifiés pour permettre une compréhension rapide de l'utilisateur.

Mais cela ne peut suffire sans l'implication effective du pharmacien. Celui-ci a, en effet, un rôle primordial à jouer dans l'éducation thérapeutique du consommateur et doit veiller à la sécurité d'emploi de ces molécules. Pour ce faire, il est impératif qu'il questionne l'utilisateur afin de vérifier au minimum la justesse de l'autodiagnostic posé et le choix de la molécule. Il doit également expliquer la posologie et lui rappeler qu'en l'absence d'amélioration au bout de 3 à 5 jours, il faut impérativement qu'il consulte un médecin.

## Conclusion

L'automédication est très fréquente dans le cadre de la douleur, d'autant plus que celle-ci est souvent sous-estimée par les prescripteurs. Le patient essaie donc par lui-même de soulager sa douleur.

La mise en place de médicaments en libre accès permet non seulement une autonomie du patient mais également un coût réduit pour la sécurité sociale.

Cependant, elle n'est pas sans risque.

Nous avons vu précédemment les risques inhérents aux différentes molécules, notamment ceux liés à leur mésusage ainsi que la faible connaissance des patients des différentes spécialités pour un même principe actif. Mais ces risques ne sont pas les seuls et s'associent notamment au risque d'erreur de diagnostic de la part du patient (bien qu'elle soit peu fréquente dans le cadre de la douleur).

Le pharmacien a donc un rôle indispensable pour orienter le patient. En effet, libre accès ne signifie pas libre-service. Le choix opéré par le patient ne désengage pas la responsabilité de l'équipe et il est important que celle-ci vérifie que le médicament choisi est bien approprié à la situation décrite par le patient. Dans le cas contraire, le pharmacien devra proposer un autre médicament plus indiqué ou réorienter le patient vers le médecin (111).

Dans tous les cas, un devoir particulier de conseil s'impose lors de la délivrance d'un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale (112).

A chaque délivrance d'un médicament en libre accès, le pharmacien a le devoir de rappeler les règles de bon usage afin de contrer les risques.

Il doit tout d'abord insister sur le fait que l'automédication s'adresse en priorité aux personnes sans pathologie chronique. Toute personne ayant une pathologie chronique doit se rapprocher de son médecin ou de son pharmacien avant de consommer un médicament sans ordonnance. De même, il précisera que l'automédication chez la femme enceinte est à bannir, car elle peut entraîner des risques pour la mère comme pour le bébé.

Il rappellera également à tout patient que l'automédication doit rester de courte durée et, qu'en ce qui concerne l'utilisation d'antalgiques, si la fièvre persiste au-delà de 3 jours ou la douleur au-delà de 5 jours, il est impératif de consulter un médecin.

Il remet opportunément de la documentation, y compris dans le cadre d'un achat par anticipation. Celle-ci provient de l'ANSM, elle est rédigée en collaboration avec l'Ordre des pharmaciens, des associations de patients, des syndicats de pharmaciens et de firmes pharmaceutiques notamment. Elle peut comprendre un dépliant sur la médication officinale et les 7 règles d'or si le patient achète un médicament sans ordonnance pour la première fois, une fiche pathologie et une carte mémo sur la molécule dans tous les cas (cf. annexe 4 p115) (113).

Pour l'aider dans sa tâche, la mise en place d'un rayon libre accès doit être réfléchi et organisée dans le but de minimiser le risque pour le patient. Si celui-ci doit obligatoirement être placé « à proximité immédiate des postes de dispensation des médicaments (...) de façon à permettre un contrôle effectif du pharmacien » (1), d'autres améliorations sont souhaitables. On peut ainsi préciser, par affichage, la pathologie visée. On peut également essayer de limiter le nombre de spécialités pour un principe actif donné afin d'éviter que le patient ne se perde dans les références (114).

Jusqu'à présent, le libre accès n'est autorisé que dans les pharmacies. Mais la France vient d'autoriser la vente de médicaments sur internet. Ne finira-t-elle pas par autoriser, comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis et en Angleterre (115), la vente de médicaments en grande distribution ? Qui sera alors le garant de la sécurité d'emploi du médicament ?

## Bibliographie

1. « Décret n°2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments en accès direct dans les officines ». Journal officiel du 1<sup>er</sup> juillet 2008 :10577-10578
2. GSK. (cité le 14 nov 2013). Automédication - Consommation de soins - Fiches pratiques - Débat Avenir de la Santé, [Internet]. [http://www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche\\_pratique/consommation\\_soin/automedication.htm](http://www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche_pratique/consommation_soin/automedication.htm)
3. LEEM-Entrep. Médicam. (page consultée le 14/11/13). Qu'est-ce que l'automédication? [en ligne]. <http://www.leem.org/article/l-automedication>
4. Pouzaud F. Marchés 2011 – Médicament familial. Mi-figue mi-raisin. Le Moniteur des pharmacies. 2012;2940/2941(2):21-26
5. TNS Sofres (page consultée le 17/12/13). Observatoire sociétal du médicament 2011, [en ligne]. <http://www.tns-sofres.com/sites/default/files/2011.05.24-medicament.pdf>
6. Bérard S, Clausener M. L'automédication plébiscitée par les français. Le Moniteur des pharmacies. 2013;2986(1):8-9
7. Pouzaud F. Automédication. Un vrai décollage. Le Moniteur des pharmacies. 2012;2960/2961(1):30-31
8. DailyMed (page consultée le 28/11/13). Drug information for acetaminophen and codeine phosphate tablets. [en ligne]. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=12499>
9. Mac Neil Consumer Healthcare compagny (page consultée le 28/11/13). Discovery of Acetaminophen. [en ligne]. <http://www.nancywest.net/pdfs/McNeilConsumerHealthcareCompany.pdf>
10. Lipomed. (page consultée le 28/11/13). Specification sheet – phénacétine. [en ligne]. <http://www.lipomed.com/index.php?section=mediadir&cmd=specification&eid=225>
11. Botting RM. Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3? Clin Infect Dis. 2000;31 Suppl 5:S202–S210.
12. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Pediatr Anesth. 2008;18(10):915-921.
13. Bertin Ph. Vergne P. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le journal français de l'orthopédie [en ligne]. 1999, N°89 (consulté le 28/11/13). Disponibilité sur internet : [http://www.maitrise-orthop.com/corpusmaitri/orthopaedic/89\\_ains/ains.shtml](http://www.maitrise-orthop.com/corpusmaitri/orthopaedic/89_ains/ains.shtml)
14. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalié A. Mechanism of the antinociceptive effect of paracetamol. Drugs. 2003;63:1–4.
15. Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain. 2008;139(1):190–200.
16. Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, et al. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. J. Biol. Chem. 2005;280(36):31405–31412.
17. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. Environ Health. 2013;12(1):41.
18. Barrière D, Mallet C, Eschalié A. Le paracétamol, de nouvelles cibles pour un vieux médicament. La lettre de l'institut UPSA de la douleur. 2010;(33).
19. ANSM. (page consultée le 17/12/13). RCP Doliprane 500mg comprimés, [en ligne]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63368332&typedoc=R&ref=R0157365.htm>
20. Bannwarth B, Pehourcq F. Pharmacological Rationale for the Clinical Use of Paracetamol. Drugs. 2003;63:5–13.
21. Vinner E, Mathieu D. Analgésiques non morphiniques - Paracétamol. Biol Médicale. 2003;1-10.
22. Danel V, Saviuc P. Syndrome hépatotoxique. Médecine Urgence. 2005;41–50.

23. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain*. 2006;10(4):371.
24. Gregoire N, Hovsepian L, Gualano V, Evene E, Dufour G, Gendron A. Safety and Pharmacokinetics of Paracetamol Following Intravenous Administration of 5 g During the First 24 h with a 2-g Starting Dose. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(3):401–405.
25. Gadisseur APA, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Sustained intake of paracetamol (acetaminophen) during oral anticoagulant therapy with coumarins does not cause clinically important INR changes: a randomized double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2003;1(4):714–717.
26. Kjartansdottir I, Bergmann OM, Arnadottir RS, Björnsson ES. Paracetamol intoxications: a retrospective population-based study in Iceland. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(11):1344–1352.
27. Ogilvie JD, Rieder MJ, Lim R. Acetaminophen overdose in children. *Can Med Assoc J*. 2012;184(13):1492–1496.
28. Villa A, Baud F, Megarbane B, Lapostolle F, Garnier R, Bismuth C. Intoxications aiguës les plus fréquentes. *Médecine Urgence*. 2007:1–31.
29. Hantson P, Jaeger A. Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux. *Réanimation*. 2006;15(5):374–382.
30. Anderson B, Holford N, Armishaw J, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr*. 1999;(135):290–295.
31. Blais R. Intoxication à l'acétaminophène □: sujet complexe. Bulletin d'information toxicologique [en ligne]. 2011;27(1) (consulté le 3/11/13). Disponibilité sur Internet : <<http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/intoxication-a-lacetaminophene--sujet-complexe.aspx>>
32. Megarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique □: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*. 2007;16(7-8):632–642.
33. Testud F, Descotes J. Pour un usage rationnel de la N-acétylcystéine dans les intoxications aiguës par le paracétamol. *J Eur Urgences*. 2003;16(2):74–79.
34. Vidal 2013. (page consultée le 18/12/13). RCP Fluimucil 5g/25ml, [en ligne]. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=6940>
35. Doyon S, Klein-Schwartz W, Lee S, Beuhler MC. Fatalities involving acetaminophen combination products reported to United States poison centers. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013.
36. Jang HS, Kim JY, Choi SH, et al. Comparative analysis of acute toxic poisoning in 2003 and 2011: analysis of 3 academic hospitals. *J Korean Med Sci*. 2013;28(10):1424–1430.
37. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *La Revue du Praticien*. 2008;58(8):825–831.
38. Zell-Kanter M, Coleman P, Whiteley P, Leikin J. A gargantuan acetaminophen level in an academic patient treated solely with intravenous N-acetylcysteine. *Am J Ther*. 2013;20(1):104–106.
39. Lavaud J. Intoxications accidentelles domestiques. EMC. Pédiatrie - Mal Infect. 2008;1–13. [Article 4-002-G-85].
40. Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ*. 2013;346:403.
41. Intoxication aiguë par les antalgiques : limiter les quantités délivrées réduit la gravité. *Prescrire*. 2005;25(262):433
42. Bres M, Sebbane M, Peyriere H, Jreige R, Rubenovitch J, Eledjam JJ. Devenir des intoxications au paracétamol admises dans un service des urgences. *J Eur Urgences*. 2009;22 Suppl 2:A207.
43. Sarchiapone M, Mandelli L, Iosue M, Andrisano C, Roy A. Controlling access to suicide means. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(12):4550–4562.

44. Large MM, Nielssen OB. Suicide in Australia: meta-analysis of rates and methods of suicide between 1988 and 2007. *Med J Aust.* 2010;192(8):432-437.
45. Médicalorama. (page consultée le 2/02/13). Fébrifuge, [en ligne]. <http://www.medicalorama.com/encyclopedie/12615>
46. Wick JY. Aspirin: a history, a love story. *Consult Pharm.* 2012;27(5):322-329.
47. Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. *Rev Med Interne.* 2000;21 Suppl 1:S8-17
48. Monsuez JJ. De la salicine à l'aspirine : les chimistes français. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux-Pratique.* 2011;17(197) :37-38
49. Baaroun V, Descroix V. Médicaments antalgiques de la douleur aiguë en médecine buccale. *Médecine buccale.* 2012;1-10.
50. Hachulla E, Jude B, Pasturel-Michon U. Inhibiteurs spécifiques de la COX-2 et hémostase. *Sang Thromb Vaiss.* 2002;14(3):147-52.
51. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med.* 1998;104(3 Suppl 1):S2-8.
52. Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73(3-4):203-210.
53. Vinner E, Mathieu D. Analgésiques non morphiniques. Salicylés. EMC - Biologie médicale 2003:1-0 [Article 90-50-0030]
54. ANSM. (page consultée le 17/12/13). RCP Aspirine du Rhône 500mg comprimés, [en ligne]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68799614&typedoc=R&ref=R0186185.htm>
55. Vergne P, Bertin P, Trèves R. Aspirine, douleurs et inflammation. *Rev Med Interne.* 2000;21 Suppl 1:89-96.
56. Demoly P. Les hypersensibilités aux anti-inflammatoires non stéroïdiens: anciens et nouveaux concepts. Quelles explorations ? *Rev Fr Allergol.* 2007;47 Suppl 2:S60-63.
57. Taytard A. Asthme à l'aspirine - Maladie de Widal. *RESPIR.* [en ligne]. 2006 (consulté le 11/10/13). Disponibilité sur Internet : <<http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/AsthmeAAspirine.asp>>
58. Abayaratne D, Kurukulaaratchy RJ. Recognising the risk of aspirin-sensitive respiratory disease in a patient with asthma who has previously tolerated aspirin. *Prim Care Respir J.* 2011;20(2):214-217.
59. Devouassoux G. Intolérance à l'aspirine et mécanismes de l'hypersensibilité. *Rev Fr Allergol.* 2011;51(3):220-223.
60. White AA, Hope AP, Stevenson DD. Failure to maintain an aspirin-desensitized state in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(4):446-448.
61. Le Craz S. Médication familiale et grossesse. *Le Moniteur Formation.* 2012;2(172):2-3.
62. Pillon F. Le point sur l'ulcère gastroduodénal. *Actual Pharm.* 2008;47(471):23-25.
63. Ferec M, Bronstein J-A, Massoure M-P, Richecoeur M, Lipovac A-S. Clinique et endoscopie des ulcères gastro-duodénaux. EMC - Gastro-Entérologie. 2008;3(2):1-11 [Article 9-020-A-70].
64. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem.* 1993;268(9):6610-6614.
65. Timour Q. Prescription des médicaments en cas d'insuffisance hépatique et rénale. EMC - Médecine Buccale. 2010:1-5. [Article 28-855-N-10].
66. Richard S, Toussaint-Hacquard M, Lecompte T. Variabilité de réponse plaquettaire à l'aspirine et nouvelles cibles thérapeutiques. *J Mal Vasc.* 2009;34(1):16-25.

67. Ponvert C. Réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments et substances biologiques. Partie 2 □: divers [analyse d'articles]. *Rev Fr Allergol.* déc 2011;51(8):706–717.
68. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1377–1382.
69. Autret-Leca E, Jonville-Béra AP, Llau ME, et al. Incidence du syndrome de Reye en France. *Arch Pédiatrie.* 2001;8(11):1271–1272.
70. Selves A, Ruiz S, Crognier L, et al. L'aspirine et ses dangers : syndrome de Reye chez un adulte jeune. *Ann Fr Anesth Réanimation* [en ligne]. 2013, Vol 32, N°11 (consulté le 6/11/13). Disponibilité sur Internet : <http://www.sciencedirect.com/doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S0750765813011222>
71. Marter LJV, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Late Pregnancy and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics.* 2013;131(1):79–87.
72. DiagnosisPro. (page consultée le 3/02/13). Drug Information for Hydrocortisone bitartrate and ibuprofen tablets 7.5 mg/200 mg : Description [en ligne]. [http://fr.diagnosispro.com/drug\\_information-for/hydrocortisone-bitartrate-and-ibuprofen-tablets7-5-mg-200-watson-pharma-inc-description/1661-204480.html](http://fr.diagnosispro.com/drug_information-for/hydrocortisone-bitartrate-and-ibuprofen-tablets7-5-mg-200-watson-pharma-inc-description/1661-204480.html)
73. Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int J Clin Pract.* 2013;67:9–20.
74. Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology.* 2011;19(6):293–297.
75. Toxnet (page consultée le 3/02/13). Phenylacetic acid, [en ligne]. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~fv16vL:1>
76. Toxnet (page consultée le 3/02/13). Phenyl acetate, [en ligne]. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~fM50kA:1>
77. McCullagh J. Enantiomeric Separation/Resolution □: Analyzing the Experimental Results of the Resolution of the S- and R- stereoisomers of (+/-) ibuprofen, (2-(4'-isobutylphenyl)-propionic acid). *J Chem Educ* [en ligne]. 2008, 85, 941 [consulté le 29/11/13]. Disponibilité sur Internet : <http://www.chemconnections.org/organic/chem226/Labs/opt-rotation/ibupro-res-09.html>
78. Martinez RV, Reval MID, Campos MD, Terrón JA, Ramírez AMD, López-Muñoz FJ. Involvement of peripheral cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in inflammatory pain. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54(3):405–12.
79. ANSM. (page consultée le 18/12/13). RCP Nurofen 200mg comprimé enrobé, [en ligne]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60305960&typedoc=R&ref=R0210202.htm>
80. Fardet L, Nizard J, Généreau T. Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs et non sélectifs, utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Presse Médicale.* 2002;31(31):1462–1468.
81. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):121–132.
82. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *Int J Clin Pract.* 2013;(178):37–42.
83. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1534–1541.
84. Doyle G, Furey S, Berlin R, et al. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(7):897–906.
85. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33(3):311–322.
86. Jöhr M, Berger T-M, Ruesch S. Choix de l'analgésie systémique selon le terrain. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2007;26(6):546–553.
87. Moris G, Garcia-Monco JC. The Challenge of Drug-Induced Aseptic Meningitis. *Arch Intern Med.* 1999;159(11):1185–1194.

88. Nguyen HT, Juurlink DN. Recurrent Ibuprofen-Induced Aseptic Meningitis. *Ann Pharmacother.* 2004;38(3):408–410.
89. Rodriguez SC, Olguin AM, Miralles CP, Viladrich PF. Characteristics of Meningitis Caused by Ibuprofen. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(4):214–220.
90. Capet C, Bentot C, Drusne L, Chassagne P, Doucet J. Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. *Rev Gériatrie.* 2001;26:379–384.
91. Fosbøl EL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(6):893–903.
92. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev.* 2010;18(4):204–212.
93. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzales-Perez A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *Circulation.* 2004;109(24):3000–3006.
94. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M, French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(3):249–255.
95. Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, Cosson M-A, Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques? *Arch Pédiatrie.* 2007;14(5):477–484.
96. Deray G. Tolérance rénale des inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase de type 2. *Presse Médicale.* 2001;30(30):1507–1512.
97. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie Thérapeutique.* 2010;6(1):58–74.
98. Deray G. Effets rénaux et cardiovasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des coxibs. *Presse Médicale.* 2004;33(7):483–489.
99. Platts-Mills TF, Richmond NL, Hunold KM, Bowling CB. Life-threatening hyperkalemia after 2 days of ibuprofen. *Am J Emerg Med.* 2013;31(2):465.e1–2.
100. Holubek W, Stolbach A, Nurok S, Lopez O, Wetter A, Nelson L. A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* 2007;3(2):52–55.
101. George JW, Skaggs CD. Upper gastrointestinal hemorrhage after nonresponsive thoracic spine pain: a case report. *J Chiropr Med.* 2009;8(2):86–89.
102. Veltri J, Rollins D. A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *American journal of emergency medicine.* 1988;6(2):104–107.
103. Automédication et grossesse : manque d'information. *Prescrire.* 2011;31(334):576
104. Pillon F. Au comptoir, il est primordial de prendre garde aux AINS. *Actualités pharmaceutiques.* 2010.49(495):31
105. INSEE. (page consultée le 8/12/13). Population par sexe et groupes d'âges quinquennaux [en ligne]. [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATnon02150](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02150)
106. INSEE. (page consultée le 8/12/13). Population de 15 ans ou plus selon la catégorie socio-professionnelle en 2011 [en ligne]. [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=natfef02135](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=natfef02135)
107. TNS Sofres. (page consultée le 8/12/13). La perception du médicament et des enjeux de santé [en ligne]. <http://www.tns-sofres.com/sites/default/files/2013.09.27-medicament.pdf>
108. Faizang S, L'automédication ou les mirages de l'autonomie. ed. PUF:2012. 192p.
109. Mutualité française. (page consultée le 8/12/13). Les Français et l'automédication, [en ligne]. <http://www.mutualite.fr/L-actualite/Kiosque/Communique-de-presse/Les-Francais-et-l-automedication-une-enquete-exclusive-realisee-pour-la-Mutualite-Francaise-a-l-occasion-du-colloque-L-automedication-recul-ou-progres>

110. Escourrou B, Bouville B, Bismuth M, Durrieu G, Oustric S. Automédication des enfants par les parents : un vrai risque. Rev Prat. 2010;60 Suppl:S27-34.
111. Costedoat M. Sarraute C. Encadrer l'automédication. Le Moniteur des pharmacies. 2012.2945(1)
112. Le libre accès. Le Moniteur des pharmacies. 2012 ;2937(1) : 32
113. Charles E, Gnory N. Libre accès aux médicaments, comment réorganiser son rayon ? Actualités pharmaceutiques. 2008;479 :59-60
114. Comment j'organise mon rayon libre accès. Pharmacien Manager. 2010.100:55
115. L'automédication, un comportement ou une classe de médicaments ? Actualités pharmaceutiques. 2009;484:56-58

## Annexes

Liste des annexes :

- Annexe 1 : Liste des spécialités d'aspirine, de paracétamol et d'ibuprofène disponibles en libre accès au 13 novembre 2013 (ANSM).
- Annexe 2 : Déclaration de pharmacovigilance du sepsis sur porte d'entrée cutanée.
- Annexe 3 : Questionnaire sur l'automédication.
- Annexe 4 : Documents fournis par l'ANSM
  - Les règles d'or de l'automédication
  - Fascicule sur la douleur
  - Fiches informatives sur le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène

**Annexe 1 : Liste des spécialités d'aspirine, de paracétamol et d'ibuprofène disponibles en libre accès au 13 novembre 2013 (ANSM).**

<b>Nom du médicament</b>	<b>Substance active</b>	<b>Présentation</b>
ALKA SELTZER 324 mg, comprimé effervescent	Acide acétylsalicylique	20 cps
ASPIRINE DU RHONE, comprimé	Acide acétylsalicylique	20 cps
ASPIRINE DU RHONE, comprimé à croquer	Acide acétylsalicylique	20 cps
ASPIRINE UPSA VITAMINEE C TAMPONNEE EFFERVESCENTE, comprimé effervescent sécable	Acide acétylsalicylique	2*10 cps
ASPRO 320 mg, comprimé	Acide acétylsalicylique	20 cps
ASPRO 500 EFFERVESCENT, comprimé effervescent	Acide acétylsalicylique	20 cps
ASPRO 500 mg, comprimé	Acide acétylsalicylique	20 cps
ADVILCAPS 200 mg, capsule molle	Ibuprofène	16 capsules
ADVILCAPS 400 mg, capsule molle	Ibuprofène	14 capsules
ADVILEFF 200 mg, comprimé effervescent	Ibuprofène	12 cps
ADVILTAB 200 mg, comprimé enrobé	Ibuprofène	20 cps
ADVILTAB 400 mg, comprimé enrobé	Ibuprofène	14 cps
ERGIX 200 mg DOULEUR ET FIEVRE, comprimé pelliculé	Ibuprofène	30 cps
GELUFENE 200 mg, gélule	Ibuprofène	20 gélules
IBUPROFENE ARROW CONSEIL 400 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	15 cps
IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 200mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 400mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	10 cps
IBUPROFENE CRISTERS 200mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE GIBAUD 200 mg, comprimé enrobé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE ISOMED 200mg, comprimé enrobé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE MYLAN 400mg, comprimé effervescent	Ibuprofène	10 cps
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 200mg, comprimé enrobé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 400mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	15 cps
IBUPROFENE ZYDUS France 200 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20 cps
INTRALGIS 200 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20, 30 cps
NUROFEN 200 mg, capsule molle	Ibuprofène	16 capsules
NUROFEN 200 mg, comprimés enrobés	Ibuprofène	20, 30 cps
NUROFEN 400 mg, capsule molle	Ibuprofène	10 capsules
NUROFEN 400 mg, comprimé enrobé	Ibuprofène	12 cps
NUROFENFEM 400mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	12 cps
NUROFENFLASH 200 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	12 cps
NUROFENFLASH 400 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	12 cps
NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible	Ibuprofène	12 cps
SPEDIFEN 200mg, comprimé	Ibuprofène	16, 20 cps

<b>Nom du médicament</b>	<b>Substance active</b>	<b>Présentation</b>
SPEDIFEN 200mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose	Ibuprofène	20 sachets
SPEDIFEN 400 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	10, 12 cps
SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose	Ibuprofène	12 sachets
UPFEN 200mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE NEPENTHES 200mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE NEPENTHES 400mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	12 cps
IBUPROFENE RANBAXY MEDICATION OFFICINALE 200 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20 cps
IBUPROFENE RANBAXY MEDICATION OFFICINALE 400 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	12 cps
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 200 mg, comprimé enrobé	Ibuprofène	20 cps
IBUTABS 200 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	20 cps
IBUTABS 400 mg, comprimé pelliculé	Ibuprofène	10 cps
NUROFENFLASH 400 mg, poudre pour solution buvable en sachet	Ibuprofène	10 sachets
ALGODOL 500mg, comprimé	Paracétamol	16 cps
DOLIPRANELIB 500 mg, comprimé	Paracétamol	12 cps
DOLIPRANEORO 500 mg, comprimé orodispersible	Paracétamol	12 cps
EFFERALGANODIS 500mg, comprimé orodispersible	Paracétamol	16 cps
PANADOL 500 mg, comprimé pelliculé sécable	Paracétamol	16 cps
PARACETAMOL ARROW CONSEIL 500 mg, comprimé	Paracétamol	16 cps
PARACETAMOL CEPHALON 500 mg, lyophilisat oral	Paracétamol	8 et 16 lyocs
PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL 500 mg, comprimé	Paracétamol	16 cps
PARACETAMOL TEVA CONSEIL 500mg, comprimé	Paracétamol	16 cps
EFFERALGANTAB 1 g, comprimé pelliculé	Paracétamol	8 cps
PARATADOL 500 mg, comprimé pelliculé sécable	Paracétamol	16 cps

Annexe 2 : Déclaration de pharmacovigilance du sepsis sur porte d'entrée cutanée

N° LL

CORRESPONDANT PHARMACOVIGILANCE  
 Nom :  
 Prénom :  
 Adresse : Centre Hospitalier d'Armentières  
 B.P. 189  
 59421 ARMENTIERES CEDEX  
 Tel : Fax :  
 Email :

MEDECIN DECLARANT  
 Nom :  
 Prénom :  
 Service :

PATIENT :

NOM (3 premières lettres) **DIAS**

Prénom : **Lynda** Ville (ou code postal) : **LA CHAPELLE-D'ARMENTIERES (59930)**

Date de naissance (ou âge) : **26/06/1959** Sexe : **F** Taille : **1,73m** Poids : **75**

Antécédents et terrain : **mycoses**

S'il s'agit d'un nouveau né, les médicaments ont été pris :

- Par le nouveau né  lors de l'allaitement  par la mère  durant sa grossesse

MANIFESTATION INDESIRABLE OBSERVEE : **Sepsis sur porte d'entrée cutanée**

(panaris sur pipère épine de fleur) avec extension probable cutanée

Date de début des symptômes : **04/01/2012**

Gravité : Non grave  Hospitalisation ou prolongation  Invalidité

Mise en jeu du pronostic vital  Décès

TRAITEMENTS :

MEDICAMENT*	VOIE	POSOLOGIE	DATE DEBUT TRAITEMENT	ARRET DU TRAITEMENT	MOTIF DE PRESCRIPTION
AUGMENTIN	po	?	05/01/2012	NON <input checked="" type="radio"/> Oui Date 01/01/12	
BIPROFENID	po	1,5 cpm	01/01/2012	NON <input checked="" type="radio"/> Oui Date 02/01/12	auto-médication
FLECTOR gel	cutanée	?	01/01/2012	NON <input checked="" type="radio"/> Oui Date 02/01/12	auto-médication
NUREFLEX	po	1 tablete, 6h	04/01/2012	NON <input checked="" type="radio"/> Oui Date 07/01/12	
DOUUPRANE 500	po	1 tablete, 6h	04/01/2012	NON <input checked="" type="radio"/> Oui Date 07/01/12	
				NON <input type="radio"/> Oui Date	

\* Si médicament dérivé du sang, préciser le numéro de lot  
 \* Indiquer aussi les produits sanguins labiles et leur numéro de lot

MEDICAMENT (S) SUPPOSE (S) RESPONSABLE (S) : **BIPROFENID, NUREFLEX, FLECTOR gel**

DESCRIPTION DE LA MANIFESTATION INDESIRABLE :

01/01/2012 : piqure pulpe pouce main droite avec épine fleur  
 02/01/2012 : début inflammation, panaris : la patiente le draine toute seule avec bistouri stérile  
 + application locale AINS + prise per os AINS  
 04/01/2012 : fièvre, frissons, douleurs axillaires  
 Médecin traitant : Augmentin + moxifloxacine  
 07/01/12 : Fièvre, FC 110, FR = 20 + douleurs bras droit, céphalées

EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET RESULTATS :

Bio Gb = 13400, CRP 360, lymphopénie 930/mm<sup>3</sup>, TP = 88%, ASAT/AUAT 123/23;  
 Trope N,  
 TDM thoracique : Ø d'embolie pulmonaire, infiltration du creux axillaire droit sans collection

UNE AUTRE EXPLICATION A-T-ELLE ETE ECARTEE ?

dermo-hypodermite, fasciite -  
 phlébite axillaire

EVOLUTION : à la date du 10/01/2012.....

Connue :  Inconnue :

- Régression complète ? Oui :  Non :

Si oui, délai de régression : .....

- L'effet a-t-il nécessité un traitement ? : Oui :  Non :

Si oui, lequel ? .. DAIVACINE 600mg..., GENTAMICINE 520mg..., TAZOCILLINE 4g x 3

- Séquelles : Oui :  Non :

Si oui lesquelles ? .. atteinte cutanée .....

- Le traitement a-t-il été repris (aux mêmes doses) ? Oui  Non

- Si oui, les symptômes sont-ils réapparus ? Oui  Non

la patiente sort ce jour (10/01/2012) avec relais PO Bristopen 1g x 3, 7j.

## Annexe 3 : Questionnaire sur l'automédication

Dans le cadre de mes études, je fais une recherche sur l'automédication concernant les antidouleurs. Pouvez-vous prendre quelques minutes, pour remplir ce questionnaire ? Je vous en remercie à l'avance.

Laura



Initiales :  
Sexe :  
Age :  
Profession :  
Pharmacie :

### I. 1<sup>ère</sup> partie



1. Avez-vous déjà acheté un antidouleur sans prescription du médecin ?

Non

Oui

2. Les médicaments ci-dessous correspondent à l'un des 3 principes actifs suivants : le **paracétamol**, l'**aspirine** et l'**ibuprofène**. Entourez pour chacun d'entre eux, l'un des chiffres selon le mode suivant :

1 = paracétamol

2 = aspirine

3 = ibuprofène

4 = je connais le nom mais pas le principe actif

5 = je ne connais pas le nom

Advil	1 2 3 4 5	Doliprane	1 2 3 4 5	Nurofen	1 2 3 4 5
Alka seltzer 324	1 2 3 4 5	Efferalgan	1 2 3 4 5	Panadol	1 2 3 4 5
Aspirine du Rhône	1 2 3 4 5	Gelufène	1 2 3 4 5	Spedifen	1 2 3 4 5
Aspirine UPSA	1 2 3 4 5	Ibuprofène	1 2 3 4 5	Upfen	1 2 3 4 5
Aspro	1 2 3 4 5	Intraigis	1 2 3 4 5		

3. Pour les symptômes décrits, quel produit vous semble le plus adapté ? Mettez une croix dans l'une des colonnes ou indiquez dans la dernière colonne le nom du médicament concerné.

	Aspirine	Ibuprofène	Paracétamol	Nom du médicament
Mal de tête				
Fièvre				
Douleur de dents				
Douleur due à 1 plaie infectée				
Mal d'estomac				
Mal de ventre				
Règles douloureuses				

4. Pensez-vous qu'il existe des risques à utiliser l'un de ces médicaments ?

Non, s'ils sont disponibles sans ordonnance, c'est qu'ils ne sont pas dangereux.

Oui, mais je ne sais pas lesquels.

Oui, mais je les connais :

avec le paracétamol, risque(s) encouru(s) : .....

avec l'aspirine, risque(s) encouru(s) : .....

avec l'ibuprofène, risque(s) encouru(s) : .....

5. Pensez-vous qu'il existe davantage de risques avec l'un ou l'autre des principes actifs ?

Non

Oui. Avec lequel : .....

## II. 2<sup>ème</sup> partie

1. Dans les 12 derniers mois, vous est-il arrivé d'acheter un antidouleur sans prescription du médecin ?  
 Non  Oui, 1 fois  Oui, 2 fois  Oui, 3 fois et plus  
*Si vous répondez non à cette question, passez directement à la 3<sup>ème</sup> partie.*
2. Etait-ce pour vous ou (et) pour un membre de votre famille ? Précisez l'âge de la (des) personne(s) traitée(s). (Plusieurs réponses possibles)  
 Pour vous.  Moins de 6 ans  
 Pour votre conjoint.  6-15 ans  
 Pour vos enfants.  15-65 ans  
 Pour vos parents.  Plus de 65 ans
3. Quelle était votre motivation ?  
 Impression de connaître  
 Plus pratique  
 Pas le temps d'aller chez le médecin  
 Prix
4. Comment avez-vous eu l'idée de vous soigner avec un tel produit ?  
 Publicité (télévision, radio, magazines de santé...)  
 Ouï-dire, conseil d'un proche (voisin, famille...)  
 Reprise d'un ancien traitement prescrit par un médecin pour des symptômes paraissant identiques
5. Avez-vous demandé conseil à votre pharmacien lors de cet achat ?  
 Non, je n'ai pas demandé conseil au pharmacien  
 Oui, pour qu'il confirme le choix  
 Oui, pour adapter le dosage  
 Oui, pour qu'il me prévienne d'éventuels effets indésirables  
 Oui, autre : .....
6. Parmi les différents antidouleurs ci-dessous, pouvez-vous cocher celui (ceux) que vous avez utilisé(s) ?  

<input type="checkbox"/> Advil	<input type="checkbox"/> Doliprane	<input type="checkbox"/> Nurofen
<input type="checkbox"/> Alka seltzer 324	<input type="checkbox"/> Efferalgan	<input type="checkbox"/> Panadol
<input type="checkbox"/> Aspirine du Rhône	<input type="checkbox"/> Gelufène	<input type="checkbox"/> Spedifen
<input type="checkbox"/> Aspirine UPSA	<input type="checkbox"/> Ibuprofène	<input type="checkbox"/> Upfen
<input type="checkbox"/> Aspro	<input type="checkbox"/> Intralgis	
7. La dernière fois où vous avez consommé l'un de ces médicaments, pouvez-vous indiquer au mieux :
  - a. La raison : .....
  - b. Le nom de ce médicament : .....
  - c. Son dosage : .....
  - d. Le nombre de prises par jour : .....
  - e. La durée de traitement : .....

## III. 3<sup>ème</sup> partie

1. Consommer des médicaments sans prescription médicale, cela vous arrive-t-il ?  
 Très rarement  De temps en temps  Très régulièrement
2. Quand vous utilisez un tel produit, lisez-vous la notice ?  
 Non  Oui très sérieusement  Oui partiellement
3. Avez-vous consommé plusieurs de ces produits en association ?  
 Non  Oui : lesquels et à quelle occasion .....
4. Prenez-vous un traitement chronique ?  
 Non  
 Oui : lequel ? traitement ou maladie : .....

Si vous souhaitez ajouter une remarque : .....

Merci de votre participation

- Rempli à la maison  
 Rempli en présence d'un membre de l'équipe officielle  
 Rempli en l'absence d'un membre de l'équipe officielle

**Tous les médicaments...**

- ... présentent des bénéfices mais aussi des risques. Un médicament est considéré d'usage sûr seulement s'il procure un bénéfice net par rapport à son risque. Ce net des effets bénéfiques du médicament, qui inclut aussi possible, mais pas à l'origine d'effets indésirables. Les effets sont liés au mode d'usage.
- Il procure un bénéfice de la somme nette des effets de son usage, mais aussi de ceux de son utilisation, sans que les bénéfices soient supérieurs aux risques, sans aucun effet indésirable.
- ... sont strictement contrôlés, avant et pendant leur utilisation, par l'ANSM, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de la santé humaine (ANSES) et le Ministère de la Santé. Ils ont une composition précise, d'efficacité et de sécurité d'usage. Vous devez en lire attentivement la notice avant de vous auto-médiquer.

**La médication officinale : qu'est-ce que c'est ?**

*C'est la possibilité d'obtenir, en accès direct et sous le contrôle de votre pharmacien, certains médicaments...*

- ... qui répondent aux mêmes critères que les autres médicaments. Après l'évaluation de leurs bénéfices et de leurs risques par des experts médicaux et scientifiques de l'ANSM, ils sont mis à votre disposition dans un espace dédié de la pharmacie. Même si, en règle générale, leurs risques sont faibles, ils ne sont jamais nuls.
- ... qui ne nécessitent pas de prescription médicale (ordonnance).

Cependant, vous devez suivre les mêmes règles de bon usage que pour un médicament qui serait prescrit par votre médecin. Respectez strictement la posologie (dose et fréquence des prises), la durée de traitement, ainsi que le mode d'administration, tels qu'indiqués dans la notice ou conseillés par votre pharmacien.

- ... qui sont adaptés à l'automédication. L'indication, le dosage, la taille de la boîte ainsi que la notice d'information ont été spécialement étudiés pour vous permettre de les utiliser sans consulter un médecin. Parmi ces médicaments de médication officinale, vous trouverez des médicaments d'homéopathie et des médicaments à base de plantes, demandez conseil à votre pharmacien.

**ATTENTION, UN COMPORTEMENT RESPONSABLE D'AUTOMÉDICATION EXCLUT :**

- le recours systématique et abusif au contenu de l'armoire à pharmacie familiale en particulier, l'utilisation d'anciens médicaments prescrits (antibiotiques par exemple),
- l'utilisation de médicaments prescrits, conseillés ou fournis par la famille ou des amis, ou encore achetés sur Internet.

**MÉDICAMENTS OFFICINAUX**

**Tout ce que vous devez savoir sur les médicaments en accès direct dans votre pharmacie**

par Michel



afssaps

**En savoir plus**

Consultez le site Internet de l'afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

100, rue de Valenciennes, 75013 Paris Cedex 13  
Tél : 01 40 20 20 20 - Fax : 01 40 20 20 22

Certains médicaments, tels que médicaments officinaux, peuvent être disponibles directement dans un espace réservé de votre pharmacie. Ces médicaments, bien utilisés, vous permettent de traiter certains symptômes sans ordonnance. Demandez toujours conseil à votre pharmacien d'officine.

## les 7 règles d'or de la médication officinale

**AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°1** Pour tout médicament pris devant le risque il est important de solliciter votre choix avec votre pharmacien d'officine.

- Il vous aidera dans le choix du médicament le mieux adapté à votre cas et vous informera sur la posologie, les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions et les effets indésirables éventuels.
- Pour vous aider à choisir le médicament, lisez les informations inscrites sur la boîte : l'indication, la ou les substances actives, le mode de prise, le nom des excipients qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi chez certaines catégories de patients, le pictogramme qui alerte sur les risques liés à la conduite automobile.
- Des fiches informatives par type de symptômes sont également à votre disposition afin de vous permettre d'utiliser au mieux ces médicaments.

**AVANT DE PRENDRE UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°3** Lisez toujours la notice :

- la notice vous apporte des informations importantes pour utiliser votre médicament de la façon la plus efficace possible et dans les meilleures conditions de sécurité. C'est un document de référence qu'il faut lire avant de commencer votre traitement.
- Conservez toujours votre médicament et sa notice dans la boîte d'origine. La boîte assure non seulement la protection du médicament mais apporte également des informations importantes (date de péremption...).

**AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°2** Soyez particulièrement attentif(e) si :

- vous êtes enceinte, vous allaitez, vous êtes allergique à certains produits, vous êtes âgé(e), vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée (notamment maladie du foie, du cœur ou des reins, diabète). Demandez systématiquement conseil à votre pharmacien.
- De même, si vous choisissez un médicament pour votre enfant, demandez toujours l'avis de votre pharmacien qui pourra vous orienter, si nécessaire, vers une consultation médicale.

**AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°4** Ne prenez pas de votre propre initiative plusieurs médicaments différents...

- car leurs effets peuvent se cumuler ou au contraire s'opposer. Si vous prenez déjà des médicaments (traitement ponctuel ou au long cours, comme les anticoagulants), signalez-le toujours à votre pharmacien.
- Le jeûne, l'alcool (bière, vin...), le tabac et certaines boissons à base de plantes, (ou de plantes) modifient aussi l'effet de certains médicaments. Soyez vigilant(e) et adaptez votre mode de vie afin d'éviter ces interactions.

**AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°5** Respectez les doses par prises, l'intervalle entre les prises, le nombre de prises quotidiennes et la durée de votre traitement :

- Le médicament de médication officinale est conçu pour être utilisé à une dose et pendant une durée bien définies qui dépendent du symptôme traité. Ne dépassez pas la posologie (dose et fréquence des prises) et la durée de traitement indiquées par votre pharmacien et mentionnées dans la notice de votre médicament.

**AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°6** Si aucune amélioration n'intervient après quelques jours de traitement, et si vos symptômes s'aggravent, n'itérez pas et répétez fréquemment.

- en cas de doute demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Indiquez leur toujours les médicaments que vous avez pris de vous-même pour vous soulager.

**AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°7** Si vous présentez un événement indésirable (maux de tête...), il est important de le signaler à votre médecin ou votre pharmacien qui prendra le cas échéant la décision d'en informer les autorités de santé. Il vous donnera la conduite à tenir pour votre traitement.

Bien vous soigner  
avec des médicaments  
disponibles  
sans ordonnance

juin 2008

# DOULEUR de l'adulte

  
afsaps  
Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

DOULEUR de l'adulte

## Ce qu'il faut savoir

La douleur est "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable", elle exprime une réaction de l'organisme face à une "agression" ou au mauvais fonctionnement d'un ou plusieurs organes. Les causes et les manifestations de la douleur peuvent donc être multiples (brûlure, crampes, plaie, contusion, mal de tête, mal de ventre, douleur dentaire...).

La stimulation des récepteurs à la douleur (présents dans tout l'organisme) est à l'origine d'un signal transmis par les nerfs jusqu'au cerveau.

C'est le cerveau qui traduit ce signal nerveux en sensations douloureuses. L'intensité de la perception douloureuse et la capacité à lui résister varient d'une personne à l'autre.

La douleur se définit par :

- ses circonstances de survenue : facteurs déclenchant, aggravant et calmant
- son siège (localisé, diffus), son trajet
- son type : élançement, brûlure, tiraillement, tension, fourmillement ...
- son intensité (légère, modérée, sévère)
- son caractère isolé ou répétitif ainsi que sa durée.

Ce sont ces caractéristiques qui vont orienter la prise en charge de votre douleur. En effet, le traitement diffère en fonction de la nature de la douleur (notamment de sa localisation).

La fiche "Douleur de l'Adulte" est une fiche générale sur la prise en charge chez l'adulte d'une douleur familière isolée d'intensité légère à modérée. D'autres fiches aborderont plus spécifiquement la douleur en fonction de sa localisation (ex : brûlure d'estomac, maux de tête...).

2

## Ce qu'il ne faut pas faire

### SIGNES D'ALERTE

N'essayez pas de prendre en charge vous-même vos symptômes, si votre douleur :

- est violente, inattendue et survient de façon brutale (notamment une douleur « serrant » fortement dans la poitrine) et ou au contraire revient de façon répétitive sans cause apparente.
- fait soupçonner une maladie grave (ex appendicite),
- s'accompagne d'autres signes comme un état de malaise général, une forte fièvre, un gonflement inhabituel de la zone douloureuse, une diminution de la force dans un membre...

Ces signes peuvent être les symptômes d'une maladie plus grave, un avis médical s'impose.

Il ne faut pas prendre de vous-même un traitement si :

- vous êtes atteint d'une maladie grave des reins, du foie ou du cœur,
  - vous avez un risque connu de saignement (maladie hémorragique, prise de médicaments anticoagulants...)
- Il ne faut pas continuer de vous-même un traitement contre la douleur si :
- la douleur persiste,
  - le traitement vous semble insuffisamment efficace,
  - la douleur vous réveille la nuit.

Dans tous ces cas demandez l'avis de votre pharmacien ou de votre médecin.

3

## Ce que l'on peut faire soi-même

Il est possible de prévenir l'apparition de certains douleurs en adoptant de bonnes habitudes d'hygiène de vie comme par exemple :

- pour les douleurs dentaires : une bonne hygiène bucco-dentaire et des visites régulières chez le dentiste
- pour les douleurs de dos : des exercices physiques pour renforcer la musculature dorsale, des changements de posture, voire une perte de poids
- pour certains maux de tête : un examen ophtalmologique régulier
- pour les sports qui en requièrent porter des protections

Certaines douleurs peuvent être calmées par l'application de poches de glace (contusion), d'autres sont soulagées par l'application de bouillotte (douleurs de règles...).

## LES TRAITEMENTS DE LA DOULEUR : LES ANTALGIQUES

Les antalgiques diminuent ou suppriment la douleur en bloquant le cheminement du signal nerveux à des niveaux différents qui dépendent de la nature de la molécule.

Certains antalgiques peuvent avoir, à fortes doses, des propriétés dites anti-inflammatoires qui contribuent aussi à diminuer la douleur.

Pour bien utiliser un antalgique il faut respecter :

- la posologie
- un intervalle de temps suffisant entre 2 prises
- la dose maximale quotidienne.

4

Le non-respect de ces règles peut entraîner des complications notamment un risque de surdosage. Pour les mêmes raisons et sauf avis médical contraire, il convient d'éviter d'associer ou d'alterner des antalgiques de composition différente.

Si le traitement antalgique n'est pas rapidement efficace et que votre douleur persiste, consultez votre médecin traitant et n'oubliez pas de lui préciser quel type de traitement vous avez pris (médicament, dose, fréquence).

D'une façon générale, privilégier les spécialités simples (= un seul composant).

Le choix d'une spécialité doit se faire en fonction du type de douleur et de son intensité, des spécificités individuelles (maladie en cours, mauvais fonctionnement d'un organe, etc.), des précautions d'emploi propres à chaque famille de médicaments et à la prise éventuelle d'un autre traitement.

➤ Pour la majorité des douleurs, vous pouvez prendre du paracétamol car il présente moins d'effets indésirables et de précautions d'emploi que les autres molécules.

➤ Lors de l'utilisation des anti-inflammatoires il est impératif de respecter la posologie (utiliser la dose minimale efficace) et de prendre le traitement sur une durée la plus courte possible (5 jours maximum).

*Cette fiche présente les antalgiques disponibles par voie orale. Certains antalgiques sont utilisés par voie locale (gel, pommade...) en traumatologie béniqne (entorse, contusion...) et seront abordés dans la fiche correspondante.*

5

## Le paracétamol

Il est indiqué dans la douleur légère à modérée. Délai d'action 30 à 60 minutes selon la forme pharmaceutique.

- Ne pas utiliser en cas de maladie grave du foie.
  - Ne pas utiliser en cas d'allergie connue au paracétamol
  - Ne jamais dépasser la dose maximale recommandée.
  - Beaucoup d'autres médicaments contiennent du paracétamol, vérifier l'ensemble de votre traitement pour éviter tout risque de surdosage.
  - Prévenez votre médecin en cas de maladie du foie ou des reins, d'abus d'alcool ou de problèmes de nutrition (malnutrition) ou de déshydratation.
- Le paracétamol peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement aux doses recommandées.

Dosages : 500 mg, 600 mg, 1000 mg.

Formes : suppositoires, sachet, comprimé, gélule, comprimé effervescent, comprimé à sucer.

Posologie : de 500 mg à 1 g par prise à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Dose maximale : il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g/j, cependant en cas de douleurs plus intenses la dose peut être augmentée à 4 g/j (sauf cas particuliers énumérés ci-dessus pour lesquels une consultation médicale est nécessaire).

## Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)



Ils bloquent la formation de prostaglandines, substances responsables de l'inflammation. Ils sont indiqués dans la douleur légère à modérée.

6

- Ne pas utiliser en cas de problèmes digestifs (ulcère de l'estomac, du duodénum)
- Ne pas utiliser si vous souffrez d'une maladie grave du foie, des reins ou du cœur
- Ne pas utiliser à partir du début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse
- Ne pas utiliser en cas d'allergie connue aux AINS ou à l'aspirine
- Ne jamais dépasser la dose maximale recommandée
- Pour éviter un risque de surdosage, vérifiez l'absence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou d'aspirine dans la composition des autres médicaments que vous prenez.
- Il est nécessaire de consulter votre médecin traitant en cas d'antécédents d'asthme, de prise d'un traitement anticoagulant ou si vous suspectez d'être atteint de varicelle.
- En cas de grossesse ou d'allaitement ne prenez pas de vous-même un AINS mais demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin traitant.
- Au cours du traitement :
  - en cas de rejet de sang par la bouche, présence de sang dans les selles, coloration des selles en noire (signes d'hémorragie gastro-intestinale), **ARRÊTEZ LE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN OU UN SERVICE MÉDICAL D'URGENCE.**
  - en cas d'éruptions cutanées ou de difficultés respiratoire (risque d'allergie) **ARRÊTEZ LE TRAITEMENT et CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN TRAITANT.**
  - en cas de troubles de la vue, prévenez votre médecin traitant.

#### Substances actives

##### IBUPROFÈNE :

**NE PAS UTILISER SI VOUS SOUFFREZ DE LUPUS**

##### ÉRYTHÉMATEUX DISSEMINÉ

Dosages : 200 mg, 400 mg (douleurs plus intenses ou non soulagées par un comprimé dosé à 200 mg)

Formes : comprimé (effervescent, pelliculé), gélule, capsule molle, suppositoires, sachet

Posologie : 200 à 400 mg par prise à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

Dose maximale : 1200 mg/jour

##### KÉTOPROFÈNE :

Dosages : 25 mg

Formes : comprimé

Posologie : 25 mg par prise à renouveler si besoin

Dose maximale : 75 mg/jour

##### NAPROXÈNE :

Dosages : 220 mg

Formes : comprimé pelliculé

Posologie : 220 mg par prise à renouveler si besoin

Dose maximale : 660 mg/jour

## Aspirine (=acide acétylsalicylique)

Indiquée dans la douleur légère à modérée.

Possède une activité anti-inflammatoire à fortes doses (= 1g par prise et/ou 3 g/j). Délai d'action environ 30 à 60 minutes selon la forme pharmaceutique.

- Ne pas utiliser en cas de problèmes digestifs (ulcère de l'estomac, du duodénum ...)
- Ne pas utiliser si vous souffrez d'une maladie hémorragique
- Ne pas utiliser si vous souffrez d'une maladie grave du foie, des reins ou du cœur

- Ne pas utiliser à partir du début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse

- Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'aspirine ou à un médicament apparenté (ibuprofène notamment).

Si vous souffrez simultanément d'asthme et de polyypes dans le nez, ne prenez pas d'aspirine. En effet, ces signes peuvent traduire une allergie à cette molécule.

- Ne jamais dépasser la dose maximale recommandée
- Pour éviter un risque de surdosage, vérifiez l'absence d'aspirine et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la composition des autres médicaments que vous prenez. L'aspirine peut interagir avec de nombreux médicaments, notamment les anticoagulants, les AINS ou les médicaments de la goutte : un avis médical est donc nécessaire lorsque vous prenez d'autres médicaments.
- En cas de grossesse ou d'allaitement ne prenez pas de vous-même de l'aspirine mais demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin traitant.
- Si votre médecin vous a prescrit un traitement à base d'aspirine à faible dose (<300mg) en prévention de troubles circulatoires (accidents cardiovasculaires), ne prenez pas de vous-même d'aspirine pour calmer une douleur mais demandez conseils à votre médecin ou pharmacien.
- L'aspirine augmente les risques de saignement (risque hémorragiques) dès les très faibles doses et ce même lorsque la prise date de plusieurs jours. **PRENEZ VOTRE MÉDECIN TRAITANT, LE CHIRURGIEN, L'ANESTHÉSISTE OU VOTRE DENTISTE,** dans le cas où un geste chirurgical, même mineur, est envisagé. L'aspirine ne doit pas être utilisée pour calmer les douleurs de règles.

- Au cours du traitement :
  - en cas de rejet de sang par la bouche, présence de sang dans les selles, coloration des selles en noire (signes d'hémorragie gastro-intestinale), **ARRÊTEZ LE TRAITEMENT ET CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN OU UN SERVICE MÉDICAL D'URGENCE.**
  - en cas d'éruptions cutanées ou de difficultés respiratoire (risque d'allergie) comme en cas de vertiges, maux de tête, bourdonnements d'oreilles (signes de surdosage), **ARRÊTEZ LE TRAITEMENT et CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN TRAITANT.**

**Dosages :** 325 mg, 330 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 480 mg, 500 mg et 1000 mg.

**Formes :** sachet, comprimé effervescent, à sucer, à croquer ou à avaler avec de l'eau.

**Posologie :** de 500 mg à 3g par prise à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

**Dose maximale :** 3 g d'aspirine par jour (3 g maximum chez le sujet âgé).

## LES ASSOCIATIONS

### LES ANTALGÉSIQUES PEUVENT ÊTRE ASSOCIÉS ENTRE EUX OU À D'AUTRES SUBSTANCES ACTIVES

Les mises en garde et précautions d'emploi doivent tenir compte de toutes les substances présentes dans l'association.

### Les associations avec la codéine

La codéine agit sur la douleur au niveau du cerveau. Les spécialités associant un antalgique à de la codéine ne doivent être utilisées qu'en seconde intention, pour traiter des douleurs d'intensité modérée.



- Ne pas utiliser en cas d'asthme et de maladies respiratoires

- Ne pas utiliser si vous prenez par ailleurs d'autres médicaments contre la douleur prescrits par votre médecin

- Ne pas utiliser en cas d'allaitement

- Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à la codéine

- Ne pas dépasser ni la dose ni la durée de traitement car la codéine peut conduire à de la dépendance.
- Certains patients peuvent ressentir des troubles de la vigilance, soyez prudents lors de la conduite de véhicules. Pour les mêmes raisons il convient d'éviter la prise d'alcool (ou de médicaments contenant de l'alcool) pendant le traitement.
- La codéine peut interagir avec d'autres médicaments notamment les médicaments qui agissent sur le cerveau (antidépresseurs...) mais aussi avec d'autres médicaments d'automédication (antitussif, anti-allergiques) : un avis médical est donc nécessaire lorsque vous prenez d'autres médicaments.
- En cas de grossesse ou d'allaitement ne prenez pas de vous-même un médicament à base de codéine mais demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin traitant.
- Si vous souffrez d'hypertension intracrânienne, ne prenez pas de médicament à base de codéine mais prévenez votre médecin.
- Chez le sportif la codéine peut provoquer des réactions positives aux tests antidopage.

Exemples d'association avec la codéine :

- paracétamol + codéine / + caféine / + acide ascorbique
- aspirine + codéine / + caféine
- paracétamol + aspirine + codéine

## Les autres associations

- Association avec la caféine

Évitez de la prendre en fin de journée car la caféine a un effet excitant.

### LA CAFÉINE EST DÉCONSEILLÉE AVEC CERTAINS ANTI-BIOTIQUES

Possibilité d'insomnies, d'excitations, de palpitations.

- Association avec l'acide ascorbique

**Effets indésirables :** les doses élevées d'acide ascorbique favorisent parfois des cristaux dans les urines et favorise la destruction des globules rouges (hémolyse) chez les patients atteints de déficit en G6PD (maladie héréditaire des globules rouges).

- Association :

paracétamol + codéine + caféine + belladone

### NE PAS UTILISER LA BELLADONE EN CAS D'AUGMENTATION DE LA TENSION OCULAIRE (GLAUCOME), TROUBLES PROSTATIQUES

**Effets indésirables pour la belladone à fortes doses :** sécheresse de la bouche, troubles visuels, tachycardie, problèmes urinaires.

- Autre association avec des plantes : aspirine + caféine + reine des prés / aspirine + caféine + noix de vomique + belladone + iris + gelsenium

Il existe d'autres médicaments d'homéopathie ou de phytothérapie traditionnellement utilisés pour soulager la douleur. Parlez-en à votre médecin.

La liste ci-dessus est amenée à évoluer en fonction de la commercialisation d'autres produits.

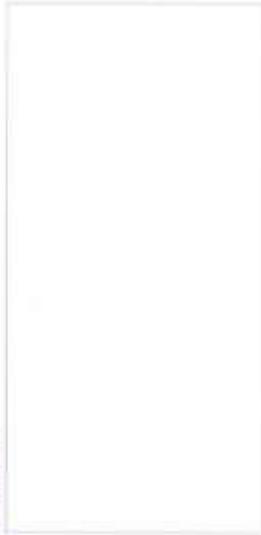
En savoir plus : [www.atsaps.sanite.fr](http://www.atsaps.sanite.fr)

## ⚠ ATTENTION!

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



MÉDICAMENT :



CACHET DU PHARMACIEN :



Pour plus d'informations [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

**afssaps**

Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Paracétamol en bref

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

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

# Aspirine

## ATTENTION!

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



MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN

# Aspirine

## en bref

*Vous venez de vous procurer un médicament contenant de l'aspirine (aussi appelée acide acétylsalicylique) et disponible en accès direct dans votre pharmacie.*

**L'ASPIRINE EST UN ANTI-INFLAMMATOIRE :  
ELLE SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE  
FAIRE BAISSER LA FIÈVRE.**

Pour plus d'informations [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

Conception et rédaction : **AFSSAPS** Illustration : **Docteur Linea**

## ⚠ ATTENTION!

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



MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN :

Pour plus d'informations [www.afssaps.santé.fr](http://www.afssaps.santé.fr)



# Ibuprofène en bref

*Vous venez de vous  
procurer un médicament  
contenant de l'ibuprofène  
et disponible en accès  
direct dans votre  
pharmacie.*

L'IBUPROFÈNE EST UN ANTI-INFLAMMATOIRE :  
IL SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE FAIRE  
BAISSER LA FIÈVRE.



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : PRYEN LAURA

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 / 02 / 2014 à 18 h.15... Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller de thèse:

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 20/12/2013

Signature:

Professeur B. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Silvanie

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 20/12/13

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable



Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2013/2014

**Nom : PRYEN**  
**Prénom : Laura**

**Titre de la thèse : L'automédication et les risques du libre accès par les analgésiques périphériques**

**Mots-clés : libre accès, risques de l'automédication, analgésiques périphériques, paracétamol, aspirine, ibuprofène**

---

**Résumé : Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2008, les autorités de santé ont autorisé la vente en officine de médicaments en libre accès. Parmi ces médicaments, les analgésiques périphériques représentés par le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène sont les plus vendus. Des molécules aussi souvent consommées devraient être parfaitement connues de leurs utilisateurs, or ce n'est pas tout à fait le cas. Des données du centre antipoison de Lille ainsi qu'une enquête menée auprès des utilisateurs potentiels le prouvent. Le pharmacien d'officine a donc un très grand rôle à jouer afin de prévenir les mésusages et de rappeler au consommateur les principaux effets indésirables et contre-indications. La présence de ce professionnel de santé pour aider les patients dans leur choix est le garant de la sécurité d'emploi des médicaments qui, malgré un accès au patient facilité, ne sont pas dénués de risques.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le professeur Thierry DINE  
Professeur de pharmacie clinique – Université Lille II  
Pharmacien, praticien hospitalier – CH Haubourdin

**Assesseur :** Monsieur le professeur Bernard GRESSIER  
Professeur de pharmacologie – Université Lille II  
Pharmacien, praticien hospitalier – CH Armentières

**Membre extérieur :** Madame Marie-Claude VUILLERMET  
Pharmacien – Pharmacie de Fleurbaix