



**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2021

THESE 2021/TOU3/2111

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2021

par

Alexia FIDAN

Née le 26 novembre 1994 à Toulouse (31)

**ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DU
PARACÉTAMOL EN FRANCE : DONNÉES DE
REMBOURSEMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE**

Directeur de thèse : Dr DESPAS Fabien

MEMBRES DU JURY :

Président : Pr SALLERIN Brigitte
1^{er} assesseur : Dr DESPAS Fabien
2^{ème} assesseur : Pr GIROD FULLANA Sophie
3^{ème} assesseur : Dr GINDRE Marie-Josèphe

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A. S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

Aux membres du jury :

Madame le Professeur Brigitte SALLERIN,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'assurer la présidence de ce jury et de m'avoir dirigée vers les personnes compétentes pour mener à bien ce travail. J'ai beaucoup appris de vous durant toutes mes années d'études et c'est avec ce savoir que j'entre désormais dans ma vie de pharmacienne.

Monsieur le Docteur Fabien DESPAS,

Je vous remercie d'avoir été présent tout au long de cette thèse, de m'avoir épaulée dans le choix et la délimitation de mon sujet. Je vous adresse ma plus profonde gratitude pour votre disponibilité, votre patience et pour la justesse de vos remarques sur mon travail. Je vous suis redevable de m'avoir fait avancer dans ma réflexion, et ce à maintes reprises. Merci pour tout !

Madame le Professeur Sophie GIROD FULLANA,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et également de votre aide et votre bienveillance. Merci de m'avoir fait découvrir et apprécier la galénique pendant mes études.

Madame le Docteur Marie-Josèphe GINDRE,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour l'exceptionnelle générosité dont tu fais preuve envers les patients et tes collaborateurs. Travailler avec toi a été un réel plaisir, j'ai beaucoup appris à tes côtés tant sur le versant pharmaceutique qu'humain. Merci !

À mes amis :

À mon ami de toujours, **Valentin**, mon poulet. Cela fait maintenant 24 ans que l'on se connaît (et que l'on se supporte =P). Merci de toujours répondre présent lorsque je t'appelle, même quand tu es à plus de 17 000 km ! Tu es vraiment un frère pour moi. J'achève enfin ces maudites études entamées il y a de nombreuses années avec toi sur les bancs de la fac. Je garde un vif souvenir de nos batailles de fluo endiablées au premier rang. J'aurais beaucoup aimé que tu sois là avec moi mais je te dis à très bientôt pour une raclette !

À mes à peine moins vieux amis **Haneul** et **Jeanne** : on en a fait du chemin depuis le collège, étape par étape, pas toujours roses mais toujours en se soutenant. Merci !

À mon ami **Amin**, indéfectible soutien durant nos études de pharmacie et encore aujourd'hui avec toutes tes vidéos de chats et ton imagination débordante de 5S.

À mon premier interne **Yann**, je suis désolée de t'avoir maltraité pour ton premier stage ! Heureusement que tu n'es pas rancunier, ça nous a permis de passer de très bons moments et j'espère qu'ils ne sont pas près de s'arrêter.

À tous mes amis de la faculté qui ont rendus toutes ces années plus faciles : **Mélanie, Manon, Laurie, Julie, Justine, Karine, Lucie, Claire** et tous ceux que j'oublie.

À **Aude-Alice** et **Mickael** mes exilés loin au Chnord ! Il faut vraiment que l'on se retrouve pour le Plan !

À mes **collègues** de la pharmacie qui m'ont bien arrangée pour que je puisse finir ce travail et à **Élise**, mon rayon de soleil.

À mes dernières rencontres **Jean** et **François** (Florian pour les intimes =P).

À **Brigitte** et **Michel** pour votre soutien et votre présence depuis plusieurs années.

À **Paul**...

À **ma famille** :

À **Laurence** et à **Jean-Charles**, merci pour votre soutien tout au long de ces années. Merci Laurence pour toute l'aide que tu m'as apportée dans cette dernière ligne droite et pour ton merveilleux correcteur automatique intégré.

Merci de m'avoir accepté dans la famille.

À **Titine** et **Jean-Marc** ma marraine et mon parrain, merci d'être présents dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour votre présence réconfortante à mes côtés.

À **Kevin**, merci de m'avoir initié aux jeux vidéos et d'avoir détruit mon rythme nyctéméral.

À ma **Maman**, merci pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long de ma vie. Merci d'être toujours là quand j'en ai besoin et de toujours t'inquiéter autant pour ta Ninette. C'est grâce à ta force et ton courage que j'en suis là aujourd'hui.

À mon **Père** qui me manque, seni seviyourum, öpüyourum.

À **mon Amour** :

Merci de me supporter, de m'apaiser et de m'encourager quand tout va bien mais pas uniquement. Merci d'avoir tenu bon malgré mes crises, je n'aurais jamais achevé ce travail sans ton aide. Voilà bientôt 10 ans que tu partages ma vie (et tes pointes de gâteau sans ton consentement), mon amour, mon tout, je t'aime.

Sommaire

Remerciements _____	5
Liste des Abréviations _____	11
Liste des Figures _____	13
Liste des Tableaux _____	14
Liste des Annexes _____	15
Introduction _____	16
Partie I : Le paracétamol, de sa découverte à son utilisation actuelle _____	18
1. Historique (4) _____	19
2. Focus sur la phénacétine _____	21
3. Production et synthèse du paracétamol _____	22
A. Production _____	22
B. Synthèse _____	23
4. Pharmacocinétique _____	31
A. Absorption _____	31
B. Distribution _____	34
C. Métabolisation _____	34
D. Excrétion _____	36
E. Elimination _____	36
5. Mécanisme d'action _____	38
Partie II : Les différentes formes galéniques du paracétamol et leurs excipients _____	42
1. Formes galéniques et voies d'administration _____	43
A. Voie orale _____	44
B. Voie rectale _____	47
C. Voie injectable _____	48
2. Formulations galéniques _____	49

A. Excipients des formulations galéniques _____	49
B. Recueil des compositions des spécialités à base de paracétamol _____	51
C. Analyse des compositions _____	52
3. Conclusion _____	63
Partie III : Données de Pharmacovigilance _____	64
1. Matériel et méthode _____	66
A. Type d'étude _____	66
B. Méthodologie _____	66
2. Résultats _____	67
A. Répartition des déclarations dans le monde _____	67
B. Répartition des déclarations selon le sexe, l'âge du patient et la profession du déclarant dans le monde et en France _____	68
C. Répartitions des déclarations en fonction de la Classification par discipline médicale (SOC) _____	69
D. Effets indésirables graves dans le monde et en France _____	72
E. Principaux termes employés pour décrire les EI concernant le paracétamol _____	73
F. Répartition des principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol dans le monde et en France _____	74
3. Discussion _____	77
A. Bilan de cette étude _____	77
B. Limites de cette étude _____	81
C. Points forts de cette étude _____	82
4. Conclusion _____	83
Partie IV : Analyse de l'évolution des données de remboursement pour le paracétamol en France entre 2019 et 2020 _____	84
1. Objectif _____	85

2. Matériel et méthode	85
A. Type d'étude	85
B. Méthodologie	85
C. Critères d'inclusion	87
3. Données de remboursement de l'assurance maladie pour le paracétamol en 2019 et 2020	88
A. Données de remboursement du paracétamol toutes formes confondues en 2019	89
B. Données de remboursement du paracétamol toutes formes confondues en 2020	90
4. Détail par forme galénique, des données de remboursement de l'assurance maladie pour le paracétamol en 2019 et 2020	92
A. Données de remboursement des comprimés de paracétamol	92
B. Données de remboursement pour les gélules	95
C. Données de remboursement pour les formes effervescentes	99
D. Données de remboursement pour les comprimés orodispersibles	102
E. Données de remboursement pour les sirops	103
F. Données de remboursement pour les sachets	106
G. Données de remboursement pour la voie rectale	109
5. Discussion	112
A. Limites	112
B. Bilan de cette étude	112
6. Conclusion	120
Conclusion et perspectives	121
Bibliographie	122
Annexes	131

Liste des Abréviations

AINS Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AM404 N-arachidonoylphénolamine

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

AA Acide Arachidonique

ATC Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique

BDD Bases De Données

Bte/c Nombre de boites par consommant par an

Cf Du latin *confer*, signifiant « reportez-vous à »

Cmax Concentration maximale

COVID19 Acronyme en anglais : *Coronavirus Disease 2019*

COX Cyclooxygénases

CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSP Code de la Santé Publique

DCI Dénomination Commune Internationale

EEN Excipients à Effet Notoires

EI Effets indésirables

EIG Effets Indésirables Graves

FAAH Fatty Acid Amide Hydroxylase

GSH Glutathion

HAS Haute Autorité de Santé

HSE Hygiène Sécurité Environnement

IV Intraveineux

Kg Kilogramme

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities ou Dictionnaire médical pour les activités règlementées

Mg Milligrammes

NAPQI N-acétyl-p-benzoquinone imine

OMS Organisation Mondiale de la Santé

OTC Over The Counter

PA Principe Actif

PAP P-aminophénol

PGH2 Prostaglandine H2

PTGS Prostaglandine-endoperoxyde synthase

RCP Résumé des Caractéristiques du Produit

SOC System Organ Class ou Classification par discipline médicale

Tmax Temps auquel la concentration maximale est atteinte

UNCAM Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)

Liste des Figures

Figure 1 (17) Structures de l'acétanilide, du paracétamol et de la phénacétine

Figure 2 (14) Procédés de Synthèse du Paracétamol en 2020

Figure 3 (15) Synthèse du paracétamol par réarrangement de Beckmann

Figure 4 (15) Synthèse du p-nitrophénol par nitration du phénol avec une concentration en acide sulfurique variable

Figure 5 (15) Réduction du p-nitrophénol en p-aminophénol par le procédé Béchamp

Figure 6 (15) Réduction du p-nitrophénol en p-aminophénol par Hydrogénation Catalytique

Figure 7 (16) Synthèse du paracétamol par acylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique

Figure 8 (15) Hydrogénation du nitrophénol en milieu acide acétique

Figure 9 (15) Synthèse du p-nitrophénol à partir du chlorobenzène

Figure 10 (15) Hydrogénation du nitrobenzène en p-aminophénol

Figure 11 (25) Courbes moyennes des concentrations plasmatiques du paracétamol après administration intraveineuse (IV) d'1g de propacétamol chlorhydrate (HCl) (= 500mg de paracétamol) et de l'administration orale (Per Os) de 500mg de paracétamol chez 12 volontaires sains

Figure 12 (37) Métabolisme du Paracétamol

Figure 13 (42) Hypothèses d'action du paracétamol dans le Système Nerveux Central (SNC) et dans le foie

Figure 14 Pourcentages de déclarations d'Effets Indésirables selon les pays (Compilé depuis les données VigiBase™)

Figure 15 EI du paracétamol dans le monde selon la classification MedDRA (Données compilées depuis les données VigiBase™)

Figure 16 EI du paracétamol en France selon la classification MedDRA (Données compilées depuis les données VigiBase™)

Figure 17 Principaux EI rapportés dans le monde (Données compilées depuis les données VigiBase™)

Figure 18 Principaux EI rapportés en France (Données compilées depuis les données VigiBase™)

Figure 19 Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol dans le monde (Données compilées depuis les données VigiBase™)

Figure 20 Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol en France (Données compilées depuis les données VigiBase™)

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Rappel de toutes les formes galéniques de paracétamol existantes par marque et par dosage

Tableau 2 : Sels de sodium présents dans les médicaments à base de paracétamol, catégorie et forme pharmaceutique afférentes

Tableau 3 : Répartition des déclarations dans le Monde et en France

Tableau 4 : Répartition des effets indésirables graves parmi toutes les déclarations de pharmacovigilance pour le paracétamol dans le monde et en France

Tableau 5 : Fréquence et pourcentage des différents effets indésirables graves selon la classification du CSP dans le monde et en France

Tableau 6 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées, de paracétamol par région, en 2019 et 2020

Tableau 7 : Répartition en pourcentage du nombre de boîtes remboursées en 2019 et 2020 pour chaque forme pharmaceutique

Tableau 8 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme comprimé par région en 2019 et 2020

Tableau 9 : Données socio-démographiques de consommation des comprimés

Tableau 10 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme gélule par région en 2019 et 2020

Tableau 11 : Données socio-démographiques de consommation de gélules

Tableau 12 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme effervescente par région en 2019 et 2020

Tableau 13 : Données socio-démographiques de consommation des formes effervescentes

Tableau 14 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées, de sirops de paracétamol par région en 2019 et 2020

Tableau 15 : Données socio-démographiques de consommation des sirops

Tableau 16 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme sachet par région en 2019 et 2020

Tableau 17 : Données socio-démographiques de consommation des sachets

Tableau 18 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme suppositoire par région en 2019 et 2020

Tableau 19 : Données socio-démographiques de consommation de suppositoires

Liste des Annexes

Annexe 1 : Répartition des pays déclarant des EI pour le paracétamol

Annexe 2 : EI du paracétamol dans le monde selon la classification MedDRA (Compilé depuis les données VigiBase™)

Annexe 3 : EI du paracétamol en France selon la classification MedDRA (Compilé depuis les données VigiBase™)

Annexe 4 : Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol dans le monde (Compilé depuis les données VigiBase™)

Annexe 5 : Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol en France (Compilé depuis les données VigiBase™)

Annexe 6 : (80) Age et sexe des patients admis à l'hôpital Rigshospitalet de Copenhague suite à une tentative de suicide avec du paracétamol

Annexe 7 : Liste des variables d'« Open médic »

Annexe 8 : Données socio-démographiques de consommation des comprimés en fonction de l'âge et du sexe

Annexe 9 : Elaboration d'une liste de spécialités à base de paracétamol afin de formuler une requête dans une base de données de pharmacovigilance

Introduction

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé et prescrit dans le monde. Son statut a été sujet à de multiples évolutions ces dernières années au gré de différentes mesures. Alors que sa place historique est « derrière le comptoir », un assouplissement de la réglementation datant de juin 2008 a institué la possibilité d'un libre accès (« over the counter ») pour une liste de médicaments, dont le paracétamol. Cette réglementation autorise également son achat auprès du site internet d'une pharmacie d'officine dûment installée. Cependant, une nouvelle évolution de la réglementation est venue restreindre ce libre accès le 15 janvier 2020 avec un retour aux dispositions *ante* 2008. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) justifie ce retour à un cadre plus limitant en évoquant plusieurs points (1) : « Ces médicaments [le paracétamol et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)] sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate. En effet, le paracétamol peut entraîner des lésions graves du foie dans certains cas de surdosage, pouvant conduire à des greffes du foie (1^{ère} cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France). [...] Afin de favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, l'ANSM souhaite qu'ils ne soient plus en libre accès et soient tous placés derrière le comptoir du pharmacien, renforçant ainsi son rôle de conseil auprès des patients qui souhaitent en disposer, en particulier sans ordonnance. Cette mesure sera concomitante à l'inscription sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol d'un message d'alerte sur le risque pour le foie en cas de surdosage. »

Signe que ce médicament fait partie des thérapeutiques médicamenteuses sensibles et stratégiques, dans le contexte de la COVID-19, l'ANSM a pris la décision de limiter le nombre de boîtes de paracétamol achetables en une seule fois afin de garantir leur disponibilité sur tout le territoire français. Ainsi, depuis le 18 mars 2020, les pharmaciens ne peuvent délivrer sans ordonnance qu'une seule boîte de paracétamol (500 mg ou 1 g) par patient ne présentant aucun symptôme, ou deux boîtes (500 mg ou 1 g) en cas de symptômes (douleurs et/ou fièvre). La vente sur Internet des médicaments à base de paracétamol, d'ibuprofène et d'aspirine est suspendue.

Le paracétamol est vendu sous de nombreuses formes galéniques, seul ou en association avec d'autres analgésiques (codéine ou tramadol) ou avec d'autres principes actifs (vitamine C, caféine, pseudoéphedrine, tripolidine...). Ces médicaments sont présentés avec

des noms de marque dans des spécialités indiquées pour la prise en charge du rhume, de la grippe, de la migraine ou de l'inconfort menstruel. En conséquence, les consommateurs peuvent parfois être inconscients de prendre du paracétamol et, à *fortiori*, de n'avoir aucune idée de la dose totale ingérée. De plus, la multitude de formulations et de fabricants présente un autre écueil : chaque spécialité possède des excipients différents qui, bien que définis comme inertes vis-à-vis de l'organisme et du Principe Actif (PA), vont jouer un rôle prépondérant puisqu'ils permettent la mise en forme du PA avant son administration au patient. Parmi ces excipients, certains sont des sels, de sodium ou de potassium par exemple. Ainsi, l'ensemble des spécialités à base de paracétamol utilise 25 sels différents en quantités et associations diverses. Pour certains médicaments, cette quantité est précisée dans la notice : « Ce médicament contient 409 mg de sodium par comprimé effervescent sécable, ce qui équivaut à 20,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS [...]. La dose quotidienne maximum de ce médicament (4 comprimés effervescents) est équivalente à 82% de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS pour un adulte » (2). Néanmoins, cette mention n'est ni obligatoire ni systématique lorsque la dose est supposée être trop faible pour causer des Effets Indésirables (EI).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) met en garde contre la surconsommation de NaCl, avec le sel de table au premier rang des sources alimentaires de sodium (3). Or, si l'impact du sel de table est déjà connu et documenté avec des répercussions sur la pression sanguine artérielle à l'origine d'un accroissement du risque d'hypertension artérielle, de cardiopathie et d'accident vasculaire cérébral (3), la présence de NaCl est plus insidieuse dans les médicaments.

A la lumière de ces différents éléments, nous avons souhaité établir un état des lieux de la consommation, du remboursement et des données de pharmacovigilance associées à la consommation de paracétamol en France en 2020 et son évolution relative à une année de référence (2019). Dans cette optique, ce manuscrit de thèse établit dans un premier temps une synthèse des éléments disponibles sur le paracétamol : son histoire, sa pharmacodynamie, sa pharmacocinétique et les différentes galéniques et formulations galéniques disponibles. La deuxième partie de ce travail de thèse recense les données de pharmacovigilance disponibles ainsi que les données de remboursements effectués en ville aux assurés sociaux en 2019 et 2020 pour les différentes galéniques de médicaments à base de paracétamol comme seul PA *via* les données d'Open Médic.

**Partie I : Le paracétamol, de sa
découverte à son utilisation actuelle**

1. Historique (4)

La découverte du paracétamol est le fruit du hasard. Son histoire débute dans les années 1880 dans le département de médecine interne de l'Université de Strasbourg qui focalise ses recherches sur les vers intestinaux. En 1886, Adolf Kussmaul, chef de service à cette époque, demande à deux de ses assistants, Arnold Cahn et Paul Hepp, d'administrer du naphthalène à un patient souffrant de parasitose intestinale. De manière inattendue, le traitement –utilisé à l'époque comme antiseptique à usage interne– n'a que peu d'effet sur la parasitose mais révèle une puissante action antipyrétique. Devant la démonstration de ces nouvelles propriétés, l'équipe mène des recherches complémentaires et découvre qu'un pharmacien strasbourgeois leur a fourni par erreur de l'acétanilide en lieu et place du naphthalène. Leur découverte donne lieu à une publication dont se saisit *Kalle & Company*, une petite usine située à l'extérieur de Francfort. Cette entreprise décide de commercialiser l'acétanilide sous le nom d'Antifebrin® pour concurrencer la phénazone, principal fébrifuge du marché produit par Hoechst et distribuée sous le nom commercial Antipyrin®, en arguant qu'il s'agit du premier antipyrétique non salicylé du marché (5). En raison de coûts de fabrication moindres, l'acétanilide restera utilisé pendant de nombreuses années, y compris après la découverte de la formation de méthémoglobine secondaire à son administration (6). L'acétanilide fut également utilisé illicitement comme adultérant bon marché d'autres antipyrétiques.

En 1878, soit quelques années avant cette découverte fortuite, un chimiste chez *Bayer & Company* nommé Harmon Northrop Morse avait synthétisé deux dérivés de l'acétanilide, l'acétylaminophénol (ou paracétamol) et la phénacétine, auxquels il n'avait attribué aucune propriété médicale (7) (figure 1). Après la publication du rapport sur l'activité antipyrétique de l'acétanilide, Carl Duisberg, chimiste en chef de la recherche chez *Bayer & Company* à

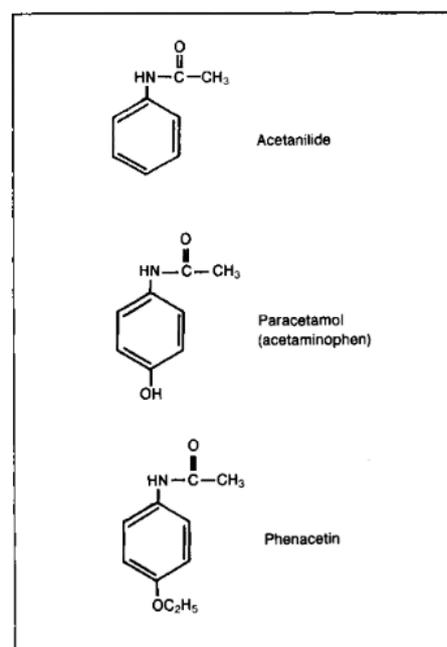


Figure 1 (17) Structures de l'acétanilide, du paracétamol et de la phénacétine

Elberfeld, décide de préparer des dérivés 4-hydroxy (le paracétamol) et 4-éthoxy (la phénacétine) de l'acétanilide. Il confie la tâche à Otto Hinsberg, professeur à l'Université de Fribourg, qui transmet les composés au professeur de pharmacologie de Fribourg, Alfred Kast. Dans ses travaux, ce dernier a par la suite démontré que les deux composés avaient une action antipyrétique. Ces travaux relevant également une moindre toxicité de l'éther éthylique par rapport au paracétamol, la phénacétine est alors privilégiée, commercialisée et jouit d'une grande popularité.

De nombreuses tentatives ont été faites pour trouver un antipyrétique supérieur à la phénacétine. En 1893, l'éminent pharmacologue Joseph von Mering collabore avec la société Bayer à un essai sur le paracétamol qui conclut à une action antipyrétique et analgésique de la molécule mais retrouve une légère tendance à produire une méthémoglobinémie. *L'une des explications possibles à ce dernier résultat est la contamination de son paracétamol par le 4-aminophénol à partir duquel il a été synthétisé, et également responsable de la formation de méthémoglobine. En raison de la réputation de Von Mering, cette piste n'est pas évoquée et ses observations erronées sur le paracétamol ne seront pas contestées jusqu'aux travaux de Lester et Greenberg (8) à Yale puis Flinn et Brodie (6) à l'Université de Columbia près d'un demi-siècle plus tard.*

A l'occasion de travaux menés dans le cadre de la bourse de recherche proposée en 1946 par l'*Institute for the Study of Analgesic and Sedative Drugs* de New York visant à étudier les problèmes associés aux agents analgésiques, Bernard Brodie et Julius Axelrod sont désignés pour étudier le lien présumé entre les agents non dérivés de l'aspirine et le développement de la méthémoglobinémie. En 1948, ils publient leur étude qui démontre que l'acétanilide est dégradé dans l'organisme en *N*-acétyl *p*-aminophénol (ou paracétamol), et que seul ce métabolite est actif contre la douleur. Dès lors, on observe un regain d'intérêt pour le paracétamol du fait de ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et de sa bonne tolérance supposée. En 1953, le paracétamol est commercialisé par la société Sterling-Winthrop. *Si l'usage a montré qu'il n'est pas exempt d'inconvénients, comme par exemple des intoxications plus difficiles à traiter qu'avec l'aspirine, il est présenté comme préférable à cette dernière car plus sûr pour les enfants, les femmes enceintes et toute personne souffrant d'un ulcère. Il supplante alors l'aspirine comme principal médicament antalgique en libre accès dans les pharmacies du Royaume Uni dès les années 1980 (9). Il est depuis devenu la référence antalgique de palier 1 et l'antalgique le plus utilisé dans le monde.*

2. Focus sur la phénacétine

La phénacétine est mise sur le marché en 1887 par Bayer sous le nom de Phenacetin®. À la fin de la première guerre mondiale, certains pays ont continué à reconnaître les droits de propriété de *Bayer & Company*, entreprise allemande, sur le nom de spécialité Phenacetin®. Dans ces pays, la phénacétine a été commercialisée sous le nom de molécule d'acetophenetidin. Elle sera utilisée pendant près de 90 ans, jusqu'à ce que la confirmation de sa néphrotoxicité en limite la prescription. Elle est en effet définitivement retirée du marché en 1983 suite à la multiplication de rapports de cas d'insuffisances rénales sévères, mortelles à cette époque en l'absence de traitements adaptés.

Laurent Vogel, dans un rapport de 2006 « La santé des femmes au travail en Europe Des inégalités non reconnues », évoque l'une des raisons de son retrait du marché :

« Dans l'industrie horlogère du Jura, les femmes ont toujours commencé leur travail très tôt pour pouvoir assumer les tâches ménagères et, très souvent, une activité agricole complémentaire. Pour qu'elles puissent tenir le coup, les employeurs mettaient généralement à leur disposition des poudres Kafa et des comprimés de Saridon. Il s'agit de médicaments analgésiques qui ont également un effet stimulant. La consommation était fréquente. Pour éviter les coups de pompe, pour mieux se concentrer sur des tâches qui demandent dextérité et minutie, les ouvrières avalaient poudres et pastilles. Aujourd'hui encore, dans les récits des anciennes de l'industrie horlogère, les mots Kafa et Saridon reviennent souvent. Ce sont des mots familiers, apprivoisés, qui ont perdu la résonance inquiétante des noms de médicament. Ils étaient en quelque sorte les auxiliaires indispensables de la paix du travail et de la paix des ménages. Ils permettaient de contrôler toutes ces innombrables petites douleurs "de femmes" et de réaliser la production. Dans les années 70, certains hôpitaux du Jura traitaient un nombre élevé de femmes qui ne survivaient que grâce à des dialyses. Le lien entre ces deux éléments est le suivant : la poudre Kafa était un analgésique à base de phénacétine. Ce produit a été retiré du marché depuis plusieurs années à cause de la toxicité de la phénacétine pour le rein. Il y a eu, en effet, de nombreux cas de lésions rénales irréversibles chez les consommateurs réguliers de cette substance » (10).

3. Production et synthèse du paracétamol

Le paracétamol possède plusieurs noms : sa dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est paracétamol, sa dénomination anglo-saxonne selon l'US Pharmacopeial Convention est acetaminophen et son nom chimique est N-acétyl-para-aminophénol.

A. Production

La production mondiale de paracétamol est très importante : près de 180 000 tonnes par an avec une progression annuelle de 2 à 3 %, variable selon les pays. Essentiellement produit en Chine (environ 50 %), en Inde (30 %), et aux Etats-Unis (15 %), le paracétamol n'est plus synthétisé en Europe depuis l'arrêt de sa synthèse dans l'usine de Roussillon (laboratoire Rhodia) en Isère en 2008. En effet, dans un souci de réduction des coûts et de réorganisation de ses activités pour accroître sa rentabilité, Rhodia, disposant d'un autre site de production de paracétamol à Wuxi (Chine), a délocalisé la production de la dernière usine européenne (11).

En 2011, le groupe Seqens® rachète à Rhodia®, son activité sur le paracétamol, son usine de production en Chine et l'usine du Roussillon. En 2013, Seqens® acquiert une seconde usine en Chine afin de sécuriser l'accès à la matière première, l'usine de Taixing. Elle produit le précurseur du paracétamol, le para-aminophénol, obtenu à partir de para-nitrophénol, lui-même issu de PNCB (p-nitrochlorobenzène), une matière de base qui est achetée à des producteurs locaux. Avec son unité de Taixing, Seqens® est le 2^{ème} producteur mondial de PAP (p-aminophénol). L'usine de Taixing permet également à Seqens de contrôler le coût du produit fini. Il existe une concurrence importante sur le prix de la matière première alors que la part du principe actif dans le prix du produit fini représente moins de 5 % (12).

La crise du Coronavirus a fait apparaître des tensions majeures sur la chaîne d'approvisionnement. La demande était en hausse et l'offre en forte baisse, notamment lorsque l'importation de paracétamol depuis l'Inde (représentant 30% de la capacité de production mondiale) a été brutalement interrompue suite à la fermeture de ses frontières.

Seqens®, qui réserve 80 à 90 % de sa production au marché européen et qui fournit près de 40 % du paracétamol en France, a permis d'éviter les ruptures même si les autorités françaises ont été obligées de rationner le paracétamol dès le début de la crise. Néanmoins, ce risque de pénurie de médicaments dits « essentiels » a posé la question de la relocalisation de la chaîne de production du paracétamol sur le territoire français. Des travaux ont été engagés par le gouvernement avec Seqens® et ses deux principaux clients (Upsa® et Sanofi®, détenteurs respectivement des marques Dafalgan®, Efferalgan® et Doliprane®) afin de réouvrir en 2023 la plateforme de Roussillon en Isère qui avait été fermée en 2008. L'unité aura une capacité de production de 10 000 tonnes de paracétamol par an, ce qui permettra de couvrir un tiers des besoins européens (13).

B. Synthèse

Dans une interview accordée en 2020 au journal « Industrie Pharma » (14), Jean-Roger Desmurs, président-fondateur de la société de conseil CDP-Innovation et ancien ingénieur chimiste chez Rhône-Poulenc puis chez Rhodia, rappelle les procédés industriels de production du paracétamol :

« Dans les années 90, il y avait quatre grands procédés pour fabriquer du paracétamol : le procédé Hoechst-Celanese (USA et Allemagne), le procédé Rhône-Poulenc (France), le procédé Mallinckrodt (États-Unis) et un procédé chinois. Ce qui les différenciait, c'était la façon d'accéder à un intermédiaire clé, le para-aminophénol. Aujourd'hui, seuls deux de ces procédés sont encore exploités industriellement.

Le premier procédé à avoir été arrêté est le procédé Hoechst-Celanese, dit « voie de Beckman », au départ du phénol. Puis, c'est le procédé Rhône-Poulenc qui a été abandonné. Il était basé sur la nitration directe du phénol pour obtenir le para-nitrophénol, puis le PAP, c'est la « voie nitrophénol ». Dans ce procédé, l'étape de nitration du phénol n'était pas suffisamment sélective et conduisait à l'obtention d'un co-produit, l'ortho-nitrophénol qui n'était pas valorisé.

Héritier de Rhône-Poulenc, Rhodia a préféré investir dans les années 2000 dans le rachat du procédé chinois où le PAP est obtenu par « voie chloronitrobenzène », en partant du chlorobenzène. Avant leur fermeture, les installations de Roussillon ont produit pendant

quelques années le paracétamol à partir de PAP, obtenu par cette voie, en provenance de Chine. C'est le procédé utilisé aujourd'hui par Seqens qui a racheté les activités de Rhodia.

Dans les années 2000, le procédé considéré comme le plus performant était le procédé Mallinckrodt, en raison de sa bonne sélectivité. Il consiste à synthétiser directement le PAP par hydrogénation partielle du nitrobenzène et réarrangement de Bamberger. Cette « voie nitrobenzène » avait été étudiée dans les années 70 chez Rhône-Poulenc, mais on lui avait préféré la voie de nitration du phénol car, à l'époque, l'o-nitrophénol était valorisé. »

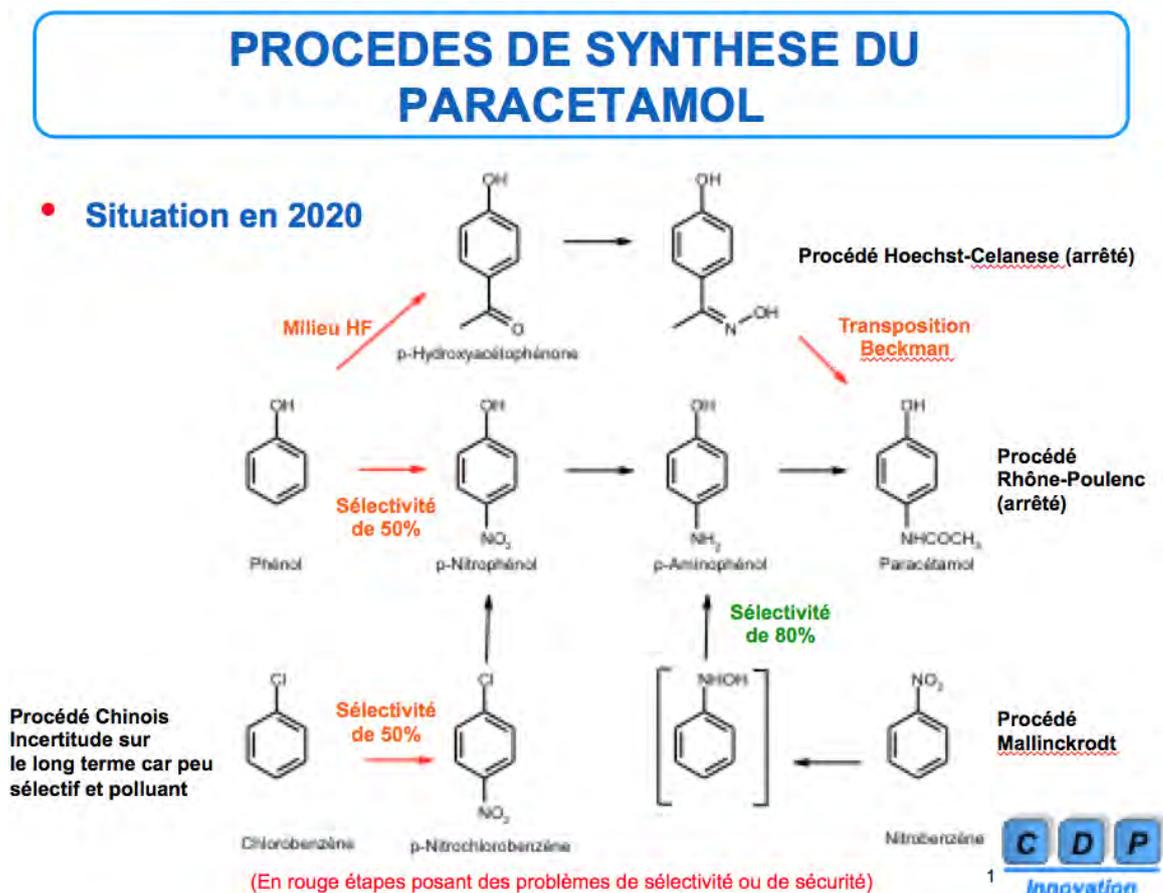


Figure 2 (14) Procédés de Synthèse du Paracétamol en 2020

1) Synthèse du paracétamol par réarrangement de Beckmann

Le procédé Hoechst-Celanese, breveté dans les années 80, se déroule en trois étapes (figure 3) :

- La première est l'acylation de Friedel-Craft sur le phénol. Elle se déroule à basse température en milieu acide triflique afin d'obtenir la p-hydroxyacétophénone.
- Ensuite cette dernière subit une réaction d'oximation. La réaction peut intervenir en milieu acide, neutre ou basique et permet la condensation d'une hydroxylamine sur la p-hydroxyacétophénone pour donner l'oxime de p-hydroxyacétophénone.
- La dernière étape est le réarrangement de Beckmann. L'oxime de p-hydroxyacétophénone est isomérisée en amide en milieu acide pour donner le paracétamol (15).

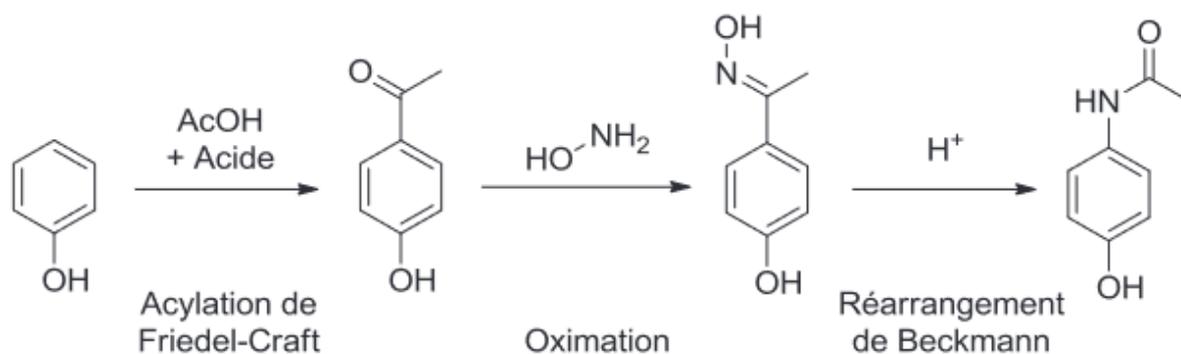


Figure 3 (15) Synthèse du paracétamol par réarrangement de Beckmann

2) Synthèse par le procédé Rhône-Poulenc

➤ Étape n°1 : Synthèse du p-nitrophénol à partir du phénol

La nitration du phénol en milieu acide sulfurique a lieu à 25°C ; elle utilise un sel de nitrate ou de l'acide nitrique et de l'acide sulfurique dilué avec de l'eau. L'isomère para est celui qui est utilisé pour la suite de la synthèse du paracétamol. La proportion d'isomère para formée varie en fonction de la concentration d'acide sulfurique utilisée : plus la concentration en acide sulfurique est forte, plus la sélectivité est en faveur de cet isomère (figure 4).

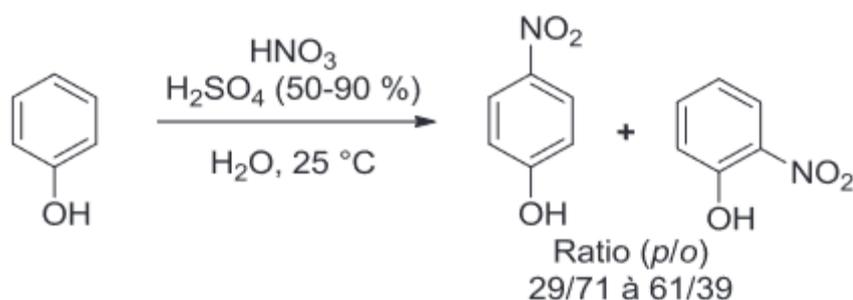


Figure 4 (15) Synthèse du p-nitrophénol par nitration du phénol avec une concentration en acide sulfurique variable

➤ Étape n°2 : Synthèse du p-aminophénol à partir du p-nitrophénol

Le p-nitrophénol est ensuite réduit en p-aminophénol. Deux réactions sont possibles, la réduction de Béchamp et l'hydrogénation catalytique :

○ La réduction de Béchamp

La réduction a lieu à haute température en milieu aqueux pendant plus d'une heure, ce qui augmente le rendement. Le p-nitrophénol est réduit en présence de fer et d'acide chlorhydrique (15) (figure 5).

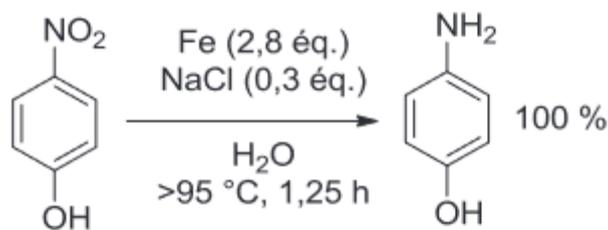


Figure 5 (15) Réduction du *p*-nitrophénol en *p*-aminophénol par le procédé Béchamp

○ La réduction par hydrogénation catalytique

Le *p*-nitrophénol est réduit par catalyse avec un métal (platine, palladium, nickel, ruthénium ou rhodium), sous haute pression et haute température en milieu alcoolique. Le rendement et le temps de réaction varient en fonction du catalyseur utilisé (15) (figure 6).

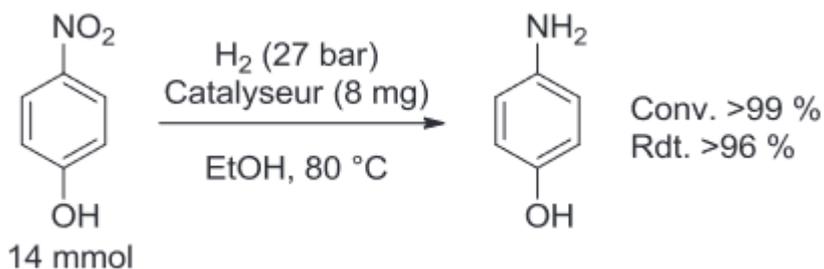


Figure 6 (15) Réduction du *p*-nitrophénol en *p*-aminophénol par Hydrogénation Catalytique

➤ Étape n°3 : Synthèse du paracétamol à partir du *p*-aminophénol

Le paracétamol est obtenu à la suite d'une réaction d'acylation du PAP. Nous obtenons également de l'acide acétique (16)(figure 7).

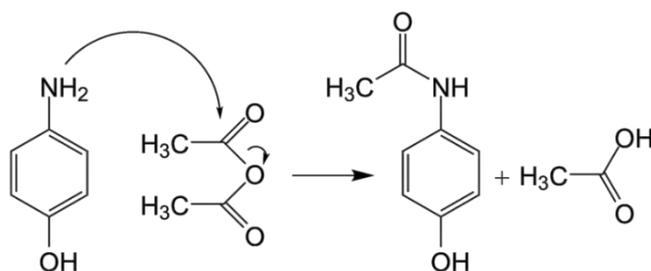


Figure 7 (16) Synthèse du paracétamol par acylation du *para*-aminophénol avec l'anhydride acétique

Rhône-Poulenc avait déposé un brevet qui couplait la réaction d'hydrogénation catalytique et la réaction d'acylation du PAP en utilisant l'acide acétique en solvant. Le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans ce procédé est le carbure de tungstène (15)(figure 8).

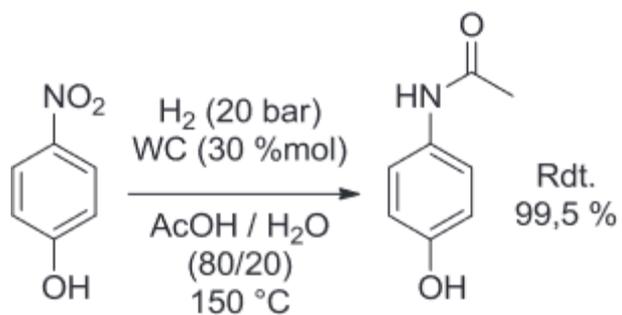


Figure 8 (15) Hydrogénation du nitrophénol en milieu acide acétique

3) Synthèse du paracétamol par le procédé chinois

➤ Étape n°1 : Synthèse du p-nitrophénol à partir du chlorobenzène

Il est possible de synthétiser le p-nitrophénol par nitration du chlorobenzène puis hydrolyse du p-chloronitrobenzène obtenu. Le p-chloronitrobenzène est ensuite hydrolysé en milieu sodique à chaud afin d'obtenir le p-nitrophénol (15) (figure 9).

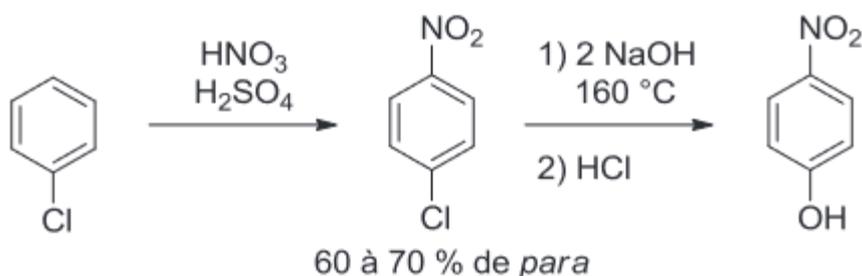


Figure 9 (15) Synthèse du p-nitrophénol à partir du chlorobenzène

Cette voie présente trois intérêts qui ont conduit Rhodia à racheter le procédé de synthèse chinois du p-nitrophénol à partir du chlorobenzène :

- La nitration est plus sélective en para que la nitration directe du phénol.
- Le chlorobenzène a un coût inférieur au phénol.
- Le p-chloronitrobenzène et l'o-chloronitrobenzène obtenus en sous-produits sont valorisés en tant qu'intermédiaires de réactions pour l'industrie chimique, principalement en Asie. En 2010, la moitié du p-chloronitrobenzène produit par l'Inde était utilisée, pour la production du paracétamol, 30 % pour fabriquer des teintures et 20 % pour d'autres produits comme des pesticides ou du caoutchouc (15).

➤ Étapes n°2 et 3 :

Les étapes 2 et 3 sont les mêmes que les étapes 2 et 3 du procédé de synthèse utilisé par Rhône-Poulenc.

4) Synthèse par le procédé Mallinckrodt

La synthèse du PAP par le procédé de Mallinckrodt est réalisée en deux étapes. Le premier produit est le nitrobenzène qui subit une réaction d'hydrogénation sélective à haute température (110 °C), haute pression (34 bars) et en présence d'acide sulfurique. Nous obtenons alors un intermédiaire de réaction, la phénylhydroxylamine qui subit un réarrangement de Bamberger, au sein d'un milieu acide fort, afin de donner le PAP et de l'aniline (un aminobenzène) (15)(figure 10).

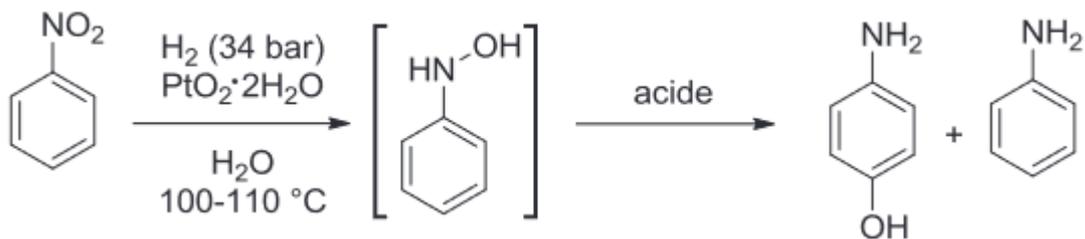


Figure 10 (15) Hydrogénation du nitrobenzène en *p*-aminophénol

Le PAP ainsi obtenu subit ensuite une étape d'acylation (cf étape n°3 du procédé Rhône-Poulenc).

Le paracétamol est un médicament de première intention dit « essentiel ». La crise COVID a mis en avant l'intérêt stratégique d'une production en Europe et notamment en France afin d'éviter toute rupture dans la chaîne d'approvisionnement. Les progrès techniques et technologiques doivent également amener à reconsidérer certains procédés de fabrication qui avaient été abandonnés à cause de leur non-sélectivité, de leur problème de rendement ou de l'absence de mise en valeur des intermédiaires de fabrication. Même si le versant économique est très important dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, le versant environnemental commence à être pris en compte avec des services en charge de Hygiène, Sécurité et Environnement.

4. Pharmacocinétique

A. Absorption

➤ Voie orale

Le paracétamol est un médicament faiblement acide faible avec un pKa de 9,5 et une bonne liposolubilité expliquant sa très bonne absorption au niveau du tube digestif. Il se présente sous forme non ionisée dans l'estomac et l'intestin grêle. Sa vitesse d'absorption est rapide, suit une cinétique de type 1 par diffusion passive (17) et dépend de la dose ingérée : Rawlins *et al.* décrivent que lors de l'administration d'une dose, la proportion de paracétamol sous forme inchangée arrivant dans la circulation sanguine semble être dépendante de la quantité initiale, soit environ 90 % après une dose comprise entre 1 g et 2 g et 70 % après 500 mg (18).

A la fin du XX^{ème} siècle, plusieurs auteurs travaillent sur les facteurs pouvant influencer la cinétique d'absorption du paracétamol. En 1986, Clissold *et al.* rapportent que l'absorption est influencée par la vidange gastrique (17), comme précédemment notifié en 1973 par Heading *et al.* qui notaient une absorption retardée dans l'intestin grêle pour les patients présentant une vidange gastrique lente (19). D'autres paramètres de l'administration tels que la prise de nourriture (20) ou la position allongée (21) peuvent également ralentir sa cinétique d'absorption. A l'inverse, l'âge ne semble pas l'influencer (20). La vitesse d'absorption dépend également de la forme galénique. Le pic plasmatique chez l'homme est obtenu entre 15 min et 60 min pour les cas les plus rapides et entre 2h et 3h pour les plus lents (17). Pour les formes solides (comprimés et gélules), les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 30 à 60 minutes après ingestion (22) alors que les formes solubles (solutions buvables et comprimés effervescents) permettent une absorption plus rapide, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en médiane 15 minutes après ingestion (2).

Dans l'ensemble, la résorption du paracétamol est rapide et définie comme complète. Notons néanmoins que sa biodisponibilité systémique après administration orale est discrètement amenuisée par un effet de premier passage hépatique (17,23).

➤ Voie rectale

Par voie rectale, le pic plasmatique du paracétamol est moins élevé et plus tardif que par voie orale. La biodisponibilité peut être de 10 à 20 % inférieure à celle de la voie orale (24), variant notamment selon le type d'excipient et le volume du suppositoire. L'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un individu à un autre et d'une prise à l'autre chez un même individu (25).

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures après administration (26). La courbe des concentrations en fonction du temps est similaire à celle générée par un comprimé de paracétamol à libération prolongée (25).

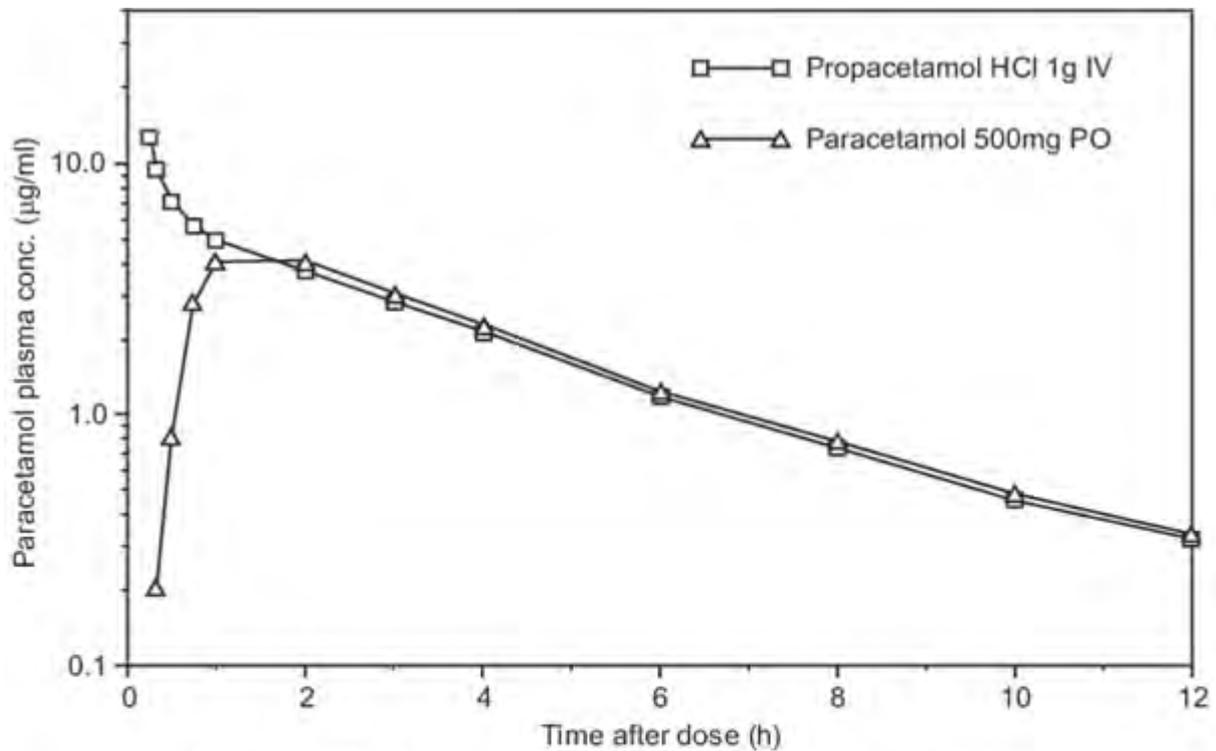
Chez le nourrisson, la demi-vie d'absorption des solutions orales et des suppositoires est plus longue, elle rejoint les valeurs de l'adulte après 6-8 mois (25).

➤ Voie intraveineuse

Les formulations intraveineuses de paracétamol existent sous forme de solutions injectables prêtes à l'emploi. Avant 2009, il existait également des médicaments contenant une prodrogue du paracétamol : le propacétamol (1 g de propacétamol génère 500 mg de paracétamol sous l'effet des estérases plasmatiques). Les médicaments contenant cette substance ont été retirés du marché français, pour raison de pharmacovigilance (27). En effet, nous observons des eczémas de contact et une sensibilisation au pro-médicament chez le personnel dispensateur (25). Cette molécule est toujours mentionnée dans le RCP des spécialités injectables à base de paracétamol : « La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de PERFALGAN est similaire à celle observée après perfusion de 1 g et 2 g de propacétamol (contenant 500 mg et 1 g de paracétamol respectivement) » (28).

Toute perfusion de paracétamol est administrée en 15 minutes. Le Tmax (temps auquel la concentration maximale est atteinte) des formulations injectables est observé à la fin de la perfusion. La Concentration maximale (Cmax) est deux fois plus élevée que celle

obtenue après prise orale de la même dose de substance active sous forme de comprimés. Après la première heure, les concentrations plasmatiques de paracétamol sont similaires entre les deux formulations (orale et intraveineuse), et leurs demi-vies d'élimination plasmatique sont identiques (25) (figure 11).



Mean \pm SD plasma concentration curves of paracetamol after intravenous (IV) administration of propacetamol hydrochloride (HCl) 1g (= 500mg paracetamol) and oral (PO) administration of paracetamol 500mg in 12 healthy individuals. (Modified with permission from Depré M, Van Hecken A, Verbesselt R, et al. Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundam Clin Pharmacol* 1992; 6: 259-62^[8])

Figure 11 (25) Courbes moyennes des concentrations plasmatiques du paracétamol après administration intraveineuse (IV) d'1g de propacétamol chlorhydrate (HCl) (= 500mg de paracétamol) et de l'administration orale (Per Os) de 500mg de paracétamol chez 12 volontaires sains

B. Distribution

Le volume de distribution apparent du paracétamol est d'environ 1 l/kg. Il est similaire chez les sujets sains, jeunes comme âgés (17). Chez l'enfant, le volume de distribution diminue de 1,7 l/kg à la naissance à 1 l/kg à 2 semaines. Ces changements sont attribués à la teneur en eau et à l'évolution rapide de la composition des différents compartiments du corps. Sa biodisponibilité est de 0,63, 0,89 et 0,87 après administration des doses respectivement de 500 mg, 1000 mg et 2000 mg (18).

La liaison aux protéines plasmatiques est faible ; le paracétamol se lie principalement à l'albumine (entre 5 % et 20 %, mais cette liaison augmente en cas de surdosage). Dans leur article Gazzard *et al.* montrent qu'à des concentrations de paracétamol (jusqu'à 60 mg/L) équivalentes à celles trouvées après des doses thérapeutiques normales, le paracétamol ne se lie pas aux protéines plasmatiques. À une concentration beaucoup plus élevée (280 mg/L), similaire à celles observées après ingestion de quantités toxiques chez l'homme, le médicament est lié entre 8 et 43 % aux protéines plasmatiques sans corrélation entre le pourcentage de liaison et la concentration plasmatique de paracétamol. Les auteurs n'ont pas non plus observé de liaison aux globules rouges (29).

Le paracétamol traverse la barrière foeto-placentaire mais n'aurait aucun effet tératogène. D'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) la quantité de paracétamol ingérée via le lait maternel est faible : l'enfant reçoit jusqu'à l'équivalent de 4% de la dose pédiatrique (en mg/kg/jour). Ce pourcentage est établi après une prise unique de paracétamol par la mère par voie orale (30).

C. Métabolisation

À doses thérapeutiques, le paracétamol est quasi-exclusivement métabolisé au niveau hépatique grâce au système enzymatique microsomial (31). Les microsomes hépatiques présents dans les différents réticulum endoplasmiques lisses et rugueux sont le siège de multiples réactions enzymatiques. Ils assurent le processus de biotransformation des xénobiotiques liposolubles en métabolites plus polaires et hydrosolubles qui seront plus

facilement éliminables par les différents émonctoires (vésicule biliaire, rein, poumon, vessie, ...). Ces biotransformations sont assurées par deux types de réactions enzymatiques : les réactions de fonctionnalisation et les réactions de conjugaison, pouvant agir de manière indépendante ou couplée (32) (figure 12).

Les deux principales voies de métabolisation du paracétamol appartiennent à la deuxième catégorie. La glucuroconjugaison représente la voie majeure de biotransformation chez l'adulte (50 à 70%) tandis que la sulfoconjugaison prédomine dans les premières années de la vie (33) tandis qu'elle ne représente qu'entre 25 et 35% du métabolisme chez l'adulte (34). Ainsi, lors d'une administration, 90% de la dose est prise en charge par des enzymes de conjugaison (glucurotransférases et sulfotransférases). Ces dernières greffent un groupement glucuronide ou sulfate à la molécule mère pour la rendre plus hydrophile et faciliter son élimination biliaire ou urinaire.

La troisième voie métabolique sollicitée est plus anecdotique ; elle ne concerne que 5% de la dose qui est métabolisée par les cytochromes P450 (majoritairement le CYP2E1 et le CYP3A4). Durant cette réaction de fonctionnalisation, le paracétamol est oxydé en N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), un métabolite hautement réactif. À doses thérapeutiques, ce dernier est rapidement détoxifié par le glutathion (GSH) sous forme d'un conjugué 3'-S-glutathionyl-paracétamol inactif, puis éliminé dans la bile et les urines à la suite d'une réaction de conjugaison avec la cystéine et l'acide mercapturique (35).

En cas de surdosage de paracétamol, les voies de sulfo- et glucuroconjugaison sont saturées et favorisent alors la voie de formation du NAPQI. Ce composé est retrouvé en excès induisant de sévères lésions au niveau hépatique, responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol (36,37).

Marzuillo *et al.* mentionnent qu'une quatrième voie hépatique mineure de biotransformation aboutissant à la formation de 3-hydroxy-paracétamol et de 3-méthoxy-paracétamol par les cytochromes doit également être considérée. Ces métabolites non toxiques sont rapidement éliminés par glucuro- et sulfoconjugaison (35,38).

Enfin, l'un des métabolites du paracétamol est connu pour ses propriétés pharmacologiques. Le p-aminophénol, provenant de la désacétylation hépatique du paracétamol, est conjugué au niveau du cerveau à l'acide arachidonique par la Fatty Acid

Amide Hydroxylase (FAAH) pour former de la N-arachidonoylphénolamine (AM404) (voir Partie I.5. Mécanisme d'action) (35).

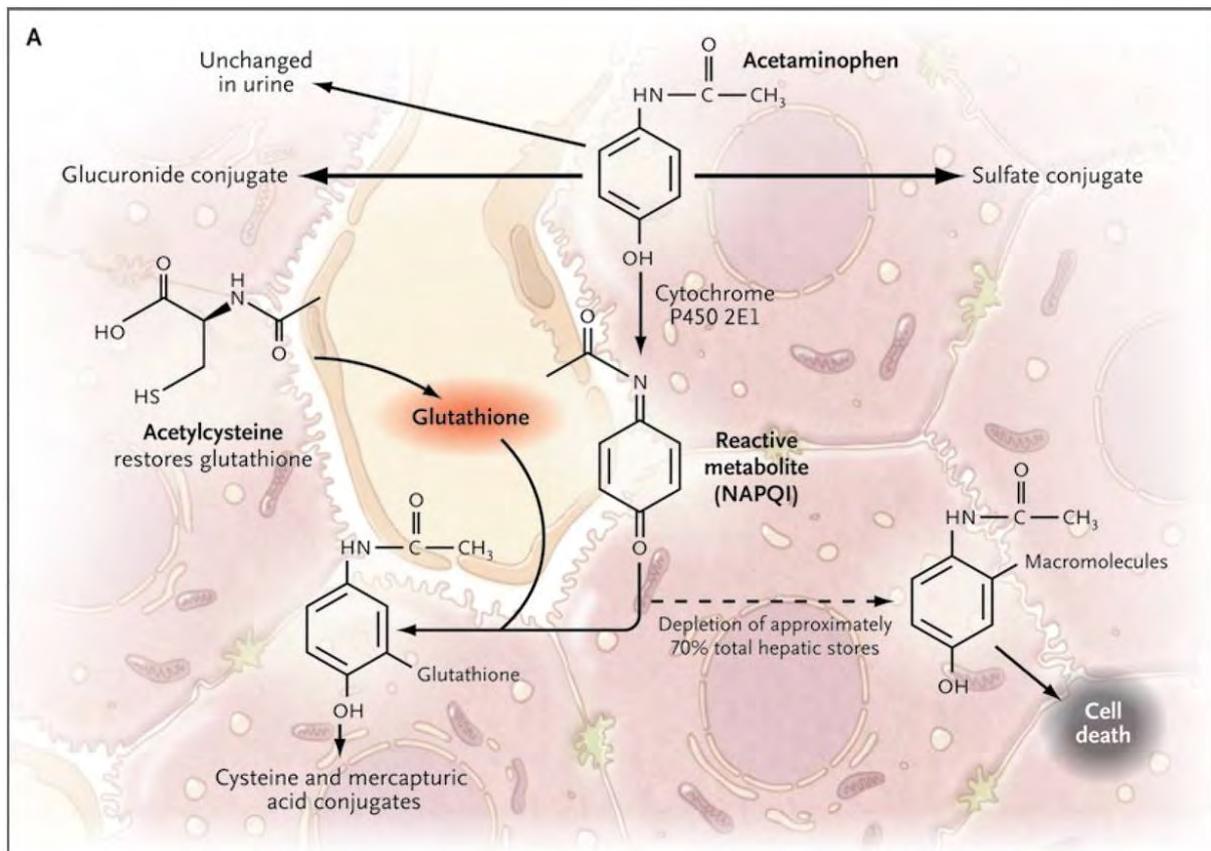


Figure 12 (37) Métabolisme du Paracétamol

D. Excrétion

Après l'ingestion d'une dose thérapeutique de paracétamol, nous ne retrouvons que 2 à 5% de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines (17,34,39).

Le paracétamol passe dans le lait maternel. Toutefois, les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2 % de la quantité ingérée par la femme allaitante. Aussi, le paracétamol n'est pas déconseillé au cours de l'allaitement (40).

E. Elimination

L'élimination du paracétamol se fait par voie urinaire après métabolisation dans le foie. Environ 90 % de la dose est éliminée par le rein, en 24h, sous forme de dérivés gluco- ou

sulfoconjugués et 5 % sous forme de dérivés N-hydroxylés avec la cystéine ou l'acide mercapturique. Pour les patients insuffisants rénaux terminaux (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée ; la concentration plasmatique des dérivés gluco- ou sulfoconjugués atteint des concentrations quatre fois supérieures à celles observées chez les sujets sains (39). Les 5% de paracétamol restants sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Le temps de demi-vie ou temps nécessaire pour diminuer de moitié la concentration plasmatique de paracétamol, par voie orale et intraveineuse, varie entre 1h30 et 2h30 en conditions normales chez l'homme. Il peut augmenter en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de surdosage (17,38). Pour les suppositoires, la demi-vie d'élimination apparente est d'environ 4 heures (41).

Dans un article de 1967, Cummings *et al.* décrivent le paracétamol comme ayant une constante de vitesse d'élimination de premier ordre, sensiblement inférieure à la vitesse d'excrétion de ses métabolites. La vitesse maximale d'excrétion du paracétamol dans les urines a été observée dans un délai de 3 heures après l'administration du médicament. Pour sa forme glucoronoconjuguée, ce maximum survient entre 3 heures et 6 heures après. Par la suite les vitesses deviennent linéaires et parallèles (34).

5. Mécanisme d'action

Malgré de nombreuses années de recherche, le mécanisme d'action précis du paracétamol reste inconnu et controversé. Plusieurs voies métaboliques semblent impliquées dans son action analgésique et antipyrétique. En 2020, Przybyla *et al.* ont publié un article résumant l'état actuel des connaissances sur le mécanisme d'action du paracétamol (42). Ils mettent en avant plusieurs mécanismes d'action dépendant soit directement de la molécule, soit *via* son métabolite actif AM404.

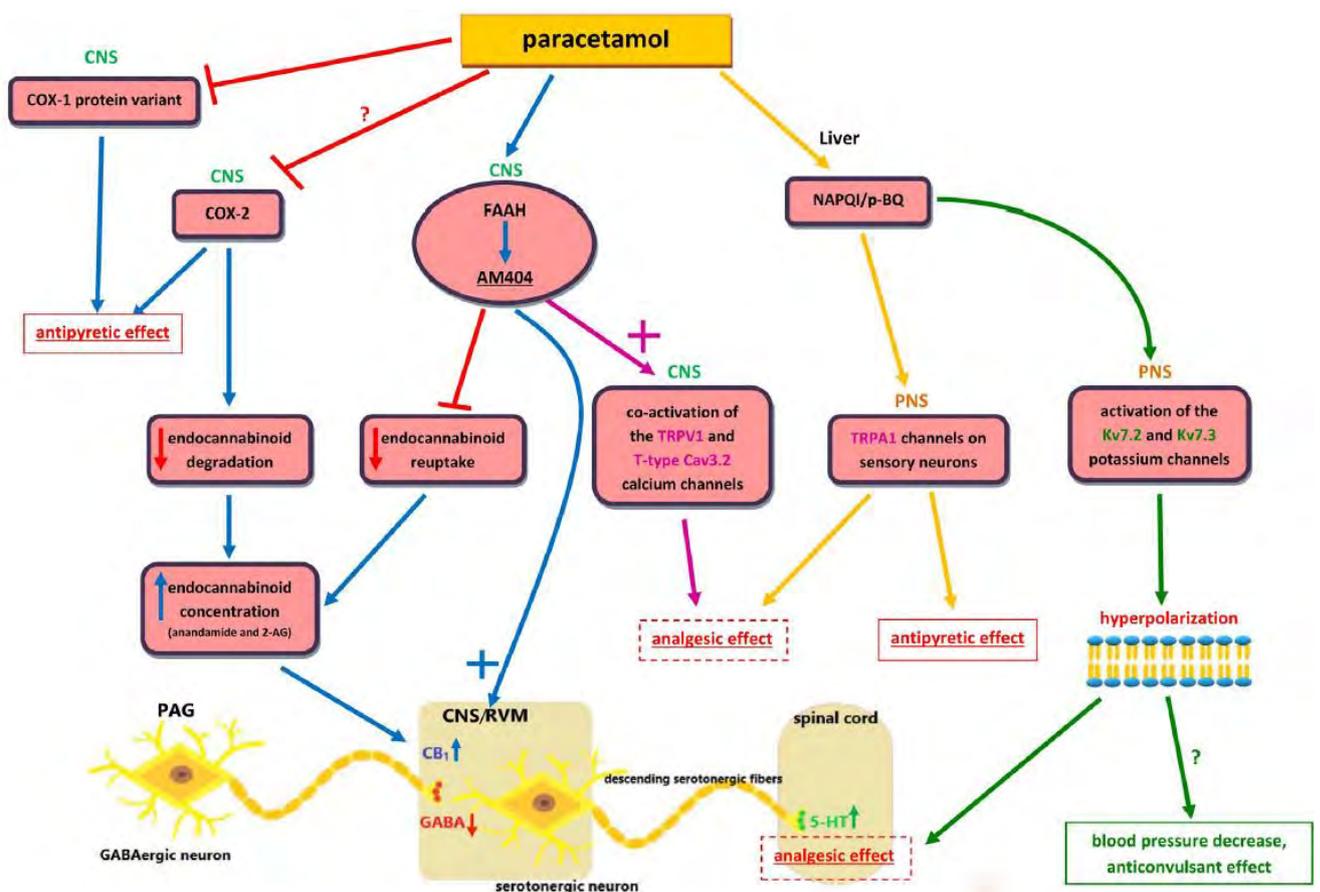


Figure 13 (42) Hypothèses d'action du paracétamol dans le Système Nerveux Central (SNC) et dans le foie

➤ Effets du paracétamol sur les Cyclooxygénases

Les prostaglandines sont principalement des médiateurs de la douleur inflammatoire. Les enzymes qui synthétisent ces médiateurs sont les cyclooxygénases (COX). Il existe deux principales isoenzymes COX-1 et COX-2, avec des structures très similaires, et dont les mécanismes d'action ont été très étudiés. La troisième isoenzyme, COX-3, a été découverte en 2002 par Chandrasekharan *et al.* chez le chien. Les auteurs suggéraient que son expression pourrait jouer un rôle dans l'effet antipyrétique du paracétamol. De plus, ils ont démontré que la COX-3 est significativement plus sensible au paracétamol que la COX-1 ou -2 (43). Les cyclooxygénases font partie d'une enzyme bifonctionnelle, la prostaglandine-endoperoxyde synthase (PTGS), qui convertit l'acide arachidonique (AA) en prostaglandine H₂ (PGH₂). Les différents AINS sur le marché inhibent en proportions variables la COX-1 et la COX-2, ce qui peut être responsable d'effets indésirables gastriques et cardiaques. Avec l'inhibition de la COX-1, les AINS diminuent la production de prostaglandines protectrices E₂ (PGE₂) et I₂ (PGI₂) dans la muqueuse gastrique, ce qui peut entraîner des ulcérations gastriques (44) tandis que l'inhibition sélective de la COX-2 conduit à une réduction de la formation de PGI₂ dans les vaisseaux sanguins, augmentant ainsi le risque d'ischémie et de maladies cardiaques (45). L'effet antipyrétique des AINS s'explique par l'inhibition du lipopolysaccharide produit par la COX-2 au niveau hypothalamique. Lorsqu'il est présent, il induit une fièvre *via* la PGE₂. Or, ce mécanisme d'action médié par les prostaglandines n'est pas présent pour le paracétamol. Plusieurs hypothèses ont été avancées par la suite, par plusieurs équipes de recherche, mais aucune preuve solide de la participation de la COX-3 dans le mécanisme d'action du paracétamol chez l'homme n'a encore été publiée à ce jour (46,47).

La COX-2 contribue au métabolisme des endocannabinoïdes (48). Elle dégrade l'anandamide et le 2-Arachidonylglycérol, des neurotransmetteurs cannabinoïdes endogènes, tandis que la COX-1 ne métabolise que l'anandamide. Ainsi, le paracétamol semble induire l'inhibition de la dégradation et du blocage des endocannabinoïdes dépendant de la COX et l'inhibition des transporteurs d'endocannabinoïdes, ce qui conduit à une analgésie médicamenteuse. Ce mécanisme non plus n'est pas formellement établi (42).

➤ Effets de AM404, métabolite du paracétamol

Le paracétamol est métabolisé dans le foie au niveau de sa fonction amine pour former le p-aminophénol. Ce dernier passe ensuite la barrière hémato-encéphalique afin d'être conjugué à l'acide arachidonique grâce à l'enzyme FAAH pour former l'AM404.

Une hypothèse pour l'action anti-inflammatoire d'AM404 est qu'il inhibe la synthèse des prostaglandines PGE2 et PGD2 en inhibant l'activité de COX-1 et COX-2 (49).

Ses effets antinociceptifs semblent également impliquer les récepteurs CB1, CB2 et TRPV1. L'inhibition simultanée de ces trois récepteurs inhibe complètement les effets antalgiques d'AM404 (50). AM404 est un inhibiteur de l'absorption de l'anandamide dans les neurones et les astrocytes ce qui augmente les concentrations en anandamide et le 2-Arachidonylglycérol et favorise l'activation des récepteurs CB1 sur les terminaisons axonales Gabaergiques. Klinger-Gratz *et al.* indiquent qu'une activation accrue des récepteurs CB1 sur ces neurones réduit la libération de GABA et désinhibe les unités endogènes de contrôle de la douleur descendante. Puisque de nombreuses fibres descendantes libèrent de la sérotonine, cela semble confirmer l'existence d'un site d'action central du paracétamol mais également une mise à contribution des récepteurs rachidiens de la sérotonine (51) (Figure 13).

Dans le SNC, il a été démontré que les canaux calciques Cav3.2 participent à la perception de la douleur, de l'épilepsie et du sommeil à ondes lentes (42). Kerckhove *et al.* ont démontré que l'activation des récepteurs TRPV1 par AM404 au niveau cérébral inhibait l'action des canaux calciques Cav3.2 et pourrait être responsable de l'action antalgique du paracétamol. En effet, chez des souris ayant une délétion du gène codant pour les canaux calciques supraspinaux Cav3.2, nous n'observons aucune action antinociceptive après administration de paracétamol alors que la morphine possède toujours son action antalgique. Chez d'autres souris, un inhibiteur des canaux Cav3.2 a été injecté avant une injection intracérébroventriculaire de paracétamol. Là encore, aucune action antinociceptive n'a pu être observée. Ils ont également démontré que l'effet antinociceptif du paracétamol dépend des canaux Cav3.2 situés dans l'encéphale et pas dans la moelle épinière (52).

➤ Effets du NAPQI, métabolite du paracétamol

Les récepteurs TRPA1 (pour « ankrin transmembrane protein 1 »), sous-type des récepteurs TRP, répondent aux stimulus nociceptifs et thermiques (53). Ils sont activés par le NAPQI et permettent un effet antalgique et antipyrétique. Chez des souris avec une délétion du gène codant pour les récepteurs TRPA1, l'effet antinociceptif et l'effet antipyrétique s'éteignaient (42,54).

En 2019, Ray *et al.* observent que le NAPQI augmente l'activité des canaux potassiques neuronaux voltage-dépendants Kv7, Kv7.2 et Kv7.3, dans les ganglions de la racine dorsale et dans les neurones de la corne dorsale rachidienne. En augmentant leur activité, il suscite une hyperpolarisation membranaire et favorise son excitabilité. Ce mécanisme pourrait soutenir l'action analgésique du paracétamol et contribuer à ses propriétés anticonvulsivantes (55).

De plus, l'activation directe ou indirecte des canaux Kv7 par le NAPQI peut entraîner une baisse de la pression artérielle. Ce mécanisme expliquerait l'hypotension iatrogène transitoire fréquemment observée après administration de paracétamol intraveineux (IV). Généralement, le paracétamol est administré par voie IV pour le soulagement de la douleur aiguë chez des patients hospitalisés. Lorsque le patient est fragile, cette administration en IV provoque une hypotension qui peut avoir un retentissement hémodynamique grave et augmenter la mortalité (56).

**Partie II : Les différentes formes
galéniques du paracétamol et leurs
excipients**

1. Formes galéniques et voies d'administration

Forme galénique	Nom de marque	Dosage
Comprimés à avaler	Algodol [®] , Claradol [®] , Dafalgan [®] , Doliprane [®] , Dolko [®] , Efferalgan [®] Généériques : Accord [®] , Almus [®] , Arrow [®] , Biogaran [®] , Cisters [®] , EG [®] , Evolgen [®] , Isomed [®] , Krka [®] , Mylan [®] , Sandoz [®] , Sun [®] , Teva [®] , Zentiva [®] , Zydus [®]	500 mg, 1000 mg
Gélules à avaler	Dafalgan [®] , Doliprane [®] , Efferalgan [®] , Geluprane [®] Généériques : Arrow [®] , Biogaran [®] , Cisters [®] , EG [®] , Evolgen [®] , Mylan [®] , Sandoz [®] , Sun [®] , Teva [®] , Zydus [®]	500 mg, 1000 mg
Comprimés effervescents	Claradol [®] , Dafalgan [®] , Doliprane [®] , Efferalgan [®] Généériques : Accord [®] , AHCL [®] , Arrow [®] , Biogaran [®] , Cisters [®] , EG [®] , Mylan [®] , Sandoz [®] , Teva [®] , Zentiva [®]	500 mg, 1000 mg
Sachets à dissoudre dans l'eau	Doliprane [®] , Dolko [®] , Efferalganmed [®] , Sapramol [®] Généériques : Arrow [®] , Biogaran [®]	80 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg, 1000 mg
Suppositoires	Dafalgan [®] , Doliprane [®] , Efferalgan [®]	80 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 1000 mg
Sirops	Doliprane [®] , Dolko [®] , Efferalgan [®]	2.4 g/100 ml, 200 mg, 300 mg, 30 mg/ml
Comprimés orodispersibles	Doliprane [®] , Efferalgan [®] , Paralyoc [®]	250 mg, 500 mg
Granulés en sachets orodispersibles	Efferalgan [®] Générique : VJ-Pharm [®]	250 mg, 500 mg, 1000 mg
Perfusion	Perfalgan [®] Généériques : Arrow [®] , Kabi [®] , B. Braun [®] , Macopharma [®] , Panpharma [®] , Renaudin [®]	10 mg/ml : Ampoules de 10 ml, Flacons de 50 ml et 100 ml

Tableau 1 : Rappel de toutes les formes galéniques de paracétamol existantes par marque et par dosage

Le paracétamol, qu'il soit utilisé seul ou en association avec un voire plusieurs principes actifs, est disponible sur le marché sous de nombreuses formes galéniques (tableau 1) :

comprimés à avaler, gélules, comprimés effervescents, comprimés orodispersibles, poudres ou granulés pour solution buvable en sachet-dose, sirops, suppositoires et solutions pour perfusion.

A. Voie orale

Le mode d'administration le plus courant est la voie orale avec des spécialités bien connues du grand public comme le Doliprane®, le Dafalgan® ou l'Effergal® qui sont disponibles en comprimés ou en gélules. Il s'agit de la voie d'accès la plus facile, la plus pratique, la mieux acceptée et respectant le plus la physiologie humaine.

Selon la Pharmacopée européenne, « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ». Ils peuvent être nus (ce sont alors des comprimés à couche unique ou des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement) ou enrobés. Lorsque l'enrobage est très mince et à base de polymère filmogène, le comprimé est dit pelliculé. L'enrobage permet de rendre plus agréable l'administration d'un médicament (par exemple en diminuant la perception de son amertume pour le paracétamol), de protéger un PA contre la lumière ou encore d'en modifier sa libération (57). Concernant le paracétamol, aucun des comprimés proposés sur le marché n'est à libération prolongée.

Les comprimés peuvent également être sécables ; la Pharmacopée européenne 10.5 énonce : « Les comprimés peuvent porter une ou plusieurs barres de cassure destinées à permettre leur subdivision, soit pour faciliter la prise du médicament, soit pour administrer des doses fractionnées. S'il est nécessaire de subdiviser les comprimés pour permettre l'administration de la dose prévue indiquée sur l'étiquette, l'efficacité de la barre de cassure est évaluée pendant le développement du produit, ou aux fins de validation, en déterminant l'uniformité de masse des fractions de comprimés au moyen de l'essai suivant. Prélevez 30 comprimés au hasard et cassez-les en fractions à la main. À partir des fractions obtenues avec un comprimé, prenez une fraction et rejetez-la ou les autres fractions. Pesez individuellement chacune des 30 fractions et calculez la masse moyenne. Les comprimés satisfont à l'essai si la

masse individuelle d'une fraction au plus se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la masse moyenne. Les comprimés ne satisfont pas à l'essai si la masse individuelle de plus d'une fraction se situe en dehors de ces limites, ou si la masse individuelle d'une fraction se trouve en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la masse moyenne » (58).

La mention « sécable » peut être apposée sur la boîte lorsque le comprimé est bien séparable en deux unités de prises égales. Dans certains cas, le médicament comporte bien une barre de cassure mais pas la mention « sécable » ; c'est le cas du Doliprane® 1000 mg comprimé. La boîte ne portant pas la mention « comprimé sécable », le couper n'apporte pas la certitude d'obtenir deux doses de 500 mg chacune de paracétamol. Dans ces cas de figure, la barre de cassure est ajoutée pour faciliter l'administration de gros comprimés.

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle de forme et de capacité variables contenant une dose unitaire de principe actif. L'enveloppe est faite à base de gélatine ou d'autres substances comme l'hypromellose. Leur contenu peut être solide (poudres, granulés, comprimé, autre gélule, ...), liquide ou de consistance pâteuse. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe qui doit en revanche être sensible aux sucs digestifs afin de libérer son contenu. Il existe plusieurs types de capsules : les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle, les capsules gastro-résistantes, etc. (57). Dans le cas du paracétamol, il existe uniquement des gélules. Les gélules se présentent en deux parties hémisphériques ouvertes à une extrémité qui s'emboîtent l'une dans l'autre afin de former un cylindre. Ces deux parties, la coiffe et le corps, peuvent être de couleurs différentes. Il existe huit tailles de gélules différentes, allant de la taille 000 qui peut contenir jusqu'à 1,5 ml et mesure 26 mm, à la taille 5 qui peut contenir jusqu'à 0,15 ml et mesure 11 mm.

Les comprimés effervescents sont une forme galénique solide intéressante qui offre de nombreux avantages par rapport aux comprimés à avaler. Les comprimés effervescents sont à dissoudre dans l'eau, ce qui permet de faciliter l'absorption pour les patients ayant des difficultés de déglutition *via* la mise en solution du PA. La mise en solution permet également d'en accélérer l'absorption au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. Enfin, le formulateur

peut choisir cette forme pour améliorer le goût du principe actif et ainsi promouvoir le confort et l'observance du patient. Cette forme galénique présente toutefois quelques inconvénients :

- Les comprimés sont souvent plus gros car ils contiennent plus d'excipients (nécessaires à leur mise en solution).
- Les processus de fabrication sont plus complexes (il faut à tout moment contrôler les conditions hygrométriques afin d'éviter que les comprimés ne commencent à réagir sur la chaîne de production ou dans leur emballage).
- Les emballages sont différents de ceux utilisés pour des comprimés plus traditionnels (on retrouve des matériaux et des présentations spécifiques).

Généralement, les comprimés effervescents sont constitués d'un acide organique soluble (par exemple acide citrique anhydre) et d'un sel de métal alcalin (par exemple carbonate, bicarbonate de sodium). Lorsque ce mélange entre en contact avec l'eau, du dioxyde de carbone se forme et joue le rôle d'agent désintégrant du comprimé (59).

Les voies d'administration par dissolution dans la cavité buccale (puis déglutition ou absorption transmuqueuse) se démocratisent depuis les années 2000 en raison d'une meilleure praticité et d'une vitesse d'absorption élevée. Il s'agit de formes nomades à prendre sans eau comme l'Effergan[®] 1000 mg, granulés en sachet arôme cappuccino ou DOLIPRANE ORODOZ[®] 500 mg, comprimé orodispersible. Les formes orodispersibles permettent aux patients avec des difficultés de déglutition de prendre plus facilement le médicament. Ils se placent sur la langue où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. Le principe actif est résorbé au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. Les formes sublinguales sont absorbées au niveau des veines sublinguales placées sous la langue. Elles ont pour avantage d'éviter le premier passage hépatique et d'arriver rapidement dans la circulation systémique. À l'heure actuelle, il n'existe pas encore de comprimés transmuqueux de paracétamol.

Les sachets sont des doses unitaires qui contiennent des poudres ou des granulés. Il peut s'agir de poudres simples ou composées, les PA étant ou non dilués dans des poudres inertes comme du saccharose ou du lactose. Il est possible de modifier leur goût avec des adjuvants pour en faciliter l'administration. Il existe également des poudres effervescentes qui, dans la suite de ce travail, seront considérées comme appartenant au groupe « formes

effervescentes » avec les comprimés effervescents. Pour leur administration, les sachets sont généralement dissouts dans un verre de liquide à température ambiante.

En pédiatrie, les propriétés antipyrétiques du paracétamol en font un médicament de première intention, notamment sous forme de sirop administré avec une pipette-dose/poids. Les sirops sont des préparations aqueuses avec une saveur sucrée et une consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose, mais aussi avec du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres. Les polyols de saveur sucrée comme le glycérol ou le sorbitol ou des édulcorants artificiels sont également utilisables (57).

B. Voie rectale

Longtemps utilisés en vue d'une action locale, les suppositoires ont également une action systémique ; leur diffusion est aussi étendue que celle des voies générales. Ce sont des préparations unidoses solides avec une action qui peut être mécanique, locale ou systémique. Dans le cas du paracétamol, le PA rejoint la circulation générale *via* les veines hémorroïdaires et évite ainsi une partie de l'effet de premier passage hépatique. De fait, les veines hémorroïdaires supérieures se déversent dans la veine porte qui passe dans le foie tandis que les veines hémorroïdaires moyennes et inférieures se déversent dans la veine iliaque et la veine cave inférieure, et donc dans la circulation générale, sans effet de premier passage hépatique. Cependant, l'existence d'anastomoses entre les veines hémorroïdaires conduit à nuancer ce propos, la proportion de PA évitant réellement le foie en étant considérablement amoindrie. Une petite partie du PA peut aussi passer dans la circulation lymphatique avec cette voie d'administration.

La forme suppositoire est très utilisée en pédiatrie pour des raisons de facilité d'administration. Elle est également utilisée chez l'adulte mais en moindres proportions. Elle est pertinente en présence de vomissements (chez l'enfant comme chez l'adulte) ou chez les personnes âgées ou malades (cancers oro-pharyngés par exemple) qui ne peuvent pas ou ne veulent pas absorber de la nourriture ou des médicaments par voie orale.

C. Voie injectable

D'après la Pharmacopée européenne, les préparations parentérales sont stériles et destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. D'autres qualités sont également requises par la Pharmacopée : l'absence de substances pyrogènes et/ou d'endotoxines bactériennes, la limpidité de la solution (une absence de particules visibles à l'œil nu ou avec une loupe), l'isotonie au sang et enfin un pH voisin du pH plasmatique (57).

Dans le cas du paracétamol, cette solution pour perfusion est claire et légèrement jaune. Depuis 2008, il existe plusieurs présentations notées par poids suite à une modification de l'AMM actée en raison d'accidents de surdosage chez des enfants de moins de 10 kg (7,5 mg/kg/prise au lieu de 15 mg/kg/prise) (60). Existence donc (28) :

- L'ampoule de 10 ml, réservée aux nouveau-nés nés à terme, aux nourrissons et aux très jeunes enfants pesant 10 kg ou moins.
- Le flacon de 50 ml, réservé aux très jeunes enfants et aux enfants pesant plus de 10 kg et moins de 33 kg.
- Le flacon de 100 ml, réservé aux adultes, adolescents et enfants pesant plus de 33 kg.

L'administration par voie intraveineuse relève du milieu hospitalier, notamment en période post-opératoire. Elle permettrait une réduction du délai d'action tout en augmentant sa biodisponibilité et son efficacité. Ces bénéfices pourraient néanmoins n'être que théoriques à la vue de l'excellente pharmacocinétique du paracétamol par voie orale.

2. Formulations galéniques

A. Excipients des formulations galéniques

D'après la Pharmacopée Européenne 10.5, une substance active (61) ou principe actif se définit comme « Toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps ».

Les substances actives sont généralement accompagnées d'excipients que la Pharmacopée définissait en 2001 comme (57) « Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telle que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend en général plusieurs excipients ».

Dans la pharmacopée 10.5, cette définition est moins étendue (61) : « Excipient (substance auxiliaire). Tout composant d'un médicament qui n'est pas une substance active. Les adjuvants, les stabilisants, les conservateurs antimicrobiens, les diluants, les antioxydants, par exemple, sont des excipients ».

Elle se rapproche de la définition donnée par l'ANSM (62) : « L'excipient désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament. Il n'a aucune activité pharmacologique recherchée ».

Tous les excipients utilisés dans la fabrication font généralement l'objet d'une monographie dans les Pharmacopées européenne ou française. Les monographies fixent un cadre réglementaire strict qui permet aux industriels d'utiliser ces substances sans avoir à fournir de nouveaux tests.

Ce travail s'inscrit dans les suites d'un constat clinique effectué lors de notre stage en médecine interne durant notre externat. L'un de nos patient, monsieur R., est entré en hospitalisation porteur d'une ordonnance stipulant la prise de 8 comprimés de Dafalgan Codéiné® effervescents chaque jour, soit environ 3 g de NaCl ou encore 154 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS pour un adulte. Durant les jours qui ont suivi son entrée, sa pression sanguine artérielle a été monitorée de manière rapprochée devant une hypertension artérielle systolique persistante à 170 mmHg et la présence d'œdèmes des membres inférieurs prenant le godet. Cette symptomatologie invalidante et porteuse de risque cardiovasculaire s'est rapidement amendée à la suite d'une modification de la forme galénique du Dafalgan Codéiné®.

Cette vignette clinique nous a amenés à formuler des interrogations sur le potentiel impact clinique des excipients présents sous forme de sels dans les médicaments, question actuellement sans réponse dans la littérature et que nous avons souhaité investiguer.

Devant l'abondance de spécialités pharmaceutiques sur le marché (plus de 11 000), nous avons choisi de nous restreindre à la seule étude des spécialités à base de paracétamol. Outre son importance dans le contexte sanitaire actuel, le choix de ce principe actif offre plusieurs avantages : la multiplicité des spécialités qui en contiennent (plus de 200) et leurs galéniques variées permettant une analyse plus exhaustive. De plus, d'un point de vue clinique, il s'agit à la fois du médicament le plus vendu en France et d'un médicament pour lequel de nombreuses déclarations de pharmacovigilance sont répertoriées grâce à son importante consommation.

Dans cette sous-partie de ce travail, nous allons étudier les sels présents dans les spécialités contenant du paracétamol et tenter de déterminer si certains excipients sous forme de sels seraient susceptibles de causer des effets indésirables indépendamment du ou des PA qu'ils mettent en forme. Cette étude a été subdivisée en 2 phases. Dans un premier temps, nous avons effectué un travail préparatoire afin d'identifier les sels présents dans les spécialités à base de paracétamol au travers d'un recueil des compositions de chaque médicament. Dans un deuxième temps, nous nous sommes attachés à analyser l'ensemble de ces compositions pour établir la liste des excipients sous forme de sels, déterminer leurs catégories d'appartenance et leurs quantités dans chacune des spécialités à base de paracétamol.

B. Recueil des compositions des spécialités à base de paracétamol

Nous avons recueilli la composition des 206 spécialités en vente au 31/03/2020 contenant du paracétamol en substance active seule ou en association avec d'autres principes actifs depuis trois sources distinctes : la Base de Données Publique des médicaments (BPD), la notice papier fournie aux patients dans les boîtes des spécialités concernées et le dictionnaire Vidal. La comparaison de ces trois sources avait pour but d'obtenir la composition la plus fiable et la plus complète possible à partir de différentes sources : gouvernementale, industrielle et littérale (ouvrage édité par un groupe d'intérêt privé).

La BDP, mise à disposition le 01/10/2013, est une base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé. Elle est administrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé, en liaison avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la santé. Elle est fiable et mise à jour régulièrement. Elle donne accès au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et à la notice de chaque médicament (63).

Dans le cadre de ce travail, nous avons préféré les notices papier présentes dans les boîtes au détriment des notices de la BPD qui peuvent présenter (tout comme le RCP présent sur la BPD) une modification de formule présentement non répercutée sur le marché. En effet, lors d'une mise à jour de la notice par le laboratoire, il n'y a pas de rappel de lot afin de modifier les notices déjà imprimées. Ainsi, le temps que le laboratoire écoule les stocks de médicament déjà produits, seule la BDP reflète les modifications les plus récentes. Nous avons donc privilégié les notices papier pour le recueil des données, ces dernières présentant nécessairement la composition actuellement disponible en ville et pour laquelle des déclarations de pharmacovigilance ont pu être faites.

Le Vidal est publié pour la première fois en 1914 sous le nom de *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*. Il regroupe alors les fiches de ³³⁸ produits pharmaceutiques rédigées par le docteur Perrin. En 1976, le « Dictionnaire Vidal » est officiellement promu ouvrage de référence en France. Une commission du ministère de la santé est chargée de réviser et de valider toutes les monographies insérées dans le Vidal. Le 12 décembre 2008, la Base de données sur le Médicament Vidal reçoit l'agrément de la Haute Autorité de la Santé. À l'heure

actuelle, le Dictionnaire Vidal est produit par VIDAL Group en version papier (rééditée et mise à jour chaque année) et en version numérique. C'est un ouvrage de référence que l'on utilise aussi bien pendant les études de pharmacie que dans les officines. L'inscription des médicaments y est cependant payante. Certains industriels refusant de payer, la base de données est parfois incomplète et les fiches concernant les médicaments génériques sont fréquemment abrégées.

Pour un recueil de données le plus fiable possible, la première étape est de se procurer les trois sources pour chaque spécialité pharmaceutique. Lorsque l'une des sources était inaccessible, cette spécialité était exclue du recueil. C'est le cas notamment du « Paracétamol codéiné EG® 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable » qui a été exclu en raison d'une inaccessibilité de son RCP à la suite d'une mise à jour de la BDP. La deuxième étape préalable à la comparaison des compositions des médicaments sur les trois bases de données (BDD) était de vérifier l'éventuelle présence d'Excipients à Effet Notoire (EEN). La composition issue de la BDD mentionnant le plus d'EEN était retenue. En cas de concordance des trois BDD, nous analysons la composition entière. En l'absence de divergence, nous avons gardé la composition de la BDP car il s'agit de la BDD la plus fiable (puisqu'éditée par l'ANSM). Dans un seul cas, nous avons conservé la composition de la notice qui mentionnait des EEN non présents sur la BDP, pour « CLARIX® état grippal paracétamol chlorphénamine vitamine C, poudre pour solution buvable en sachet » qui a été retiré du marché le 20/05/2021. Pour les deux spécialités CEFALINE HAUTH® 500mg/50mg comprimés pelliculés sécables et poudre orale en sachet, c'est la BDP qui mentionnait des EEN non présents sur les autres compositions qui a donc été retenue.

c. Analyse des compositions

Sur les 205 compositions obtenues, 176 contiennent au moins un excipient sous forme de sel, soit environ 86 % des spécialités. La seule forme pharmaceutique qui ne contient aucun sel est la forme suppositoire. Naturellement, cette affirmation n'est vraie que pour le paracétamol, d'autres médicaments comme « Eductyl® enfants, suppositoire effervescent » contenant bien des sels comme du bicarbonate de sodium. Nous pouvons néanmoins voir que,

dans le cas de l'Eductyl®, le bicarbonate de sodium est un PA alors que dans les spécialités contenant du paracétamol, il s'agit systématiquement d'un excipient.

Les 176 compositions retenues contiennent 25 sels différents, dont des sels de magnésium, de calcium, de chlore, de potassium et de sodium.

➤ Sels de magnésium

Dans les spécialités à base de paracétamol, nous retrouvons 3 sels de magnésium : le stéarate de magnésium, l'oxyde de magnésium et le citrate de magnésium. Le stéarate de magnésium est le plus répandu ; nous le retrouvons dans 91 des 205 spécialités à base de paracétamol tandis que l'oxyde de magnésium n'est contenu que dans 3 spécialités et que le citrate de magnésium apparaît dans 6 spécialités.

Le stéarate de magnésium est utilisé principalement dans les comprimés, les gélules et les formes orodispersibles. Il est employé comme lubrifiant afin de faciliter l'écoulement des poudres avant compression ou pour le remplissage des gélules. Il est employé à hauteur de 0,25 % à 5 % de la composition finale du médicament. Sa consommation par voie orale en grande quantité peut être responsable d'un effet laxatif ou d'une irritation des muqueuses (64). L'utilisation de ce sel est considérée comme sûre, c'est pourquoi il est présent en petite quantité dans quasiment toutes les spécialités de comprimés de paracétamol.

L'oxyde de magnésium est utilisé uniquement dans les sachets orodispersibles de la marque Efferalgan®. Cet excipient est généralement utilisé dans les comprimés comme diluant alcalin pour réguler le pH. Il peut également être ajouté à de la poudre ou des granulés pour lier l'excès d'eau d'une préparation et garder la granulation sèche. Associé avec de la silice ou du talc (comme c'est le cas ici), l'oxyde de magnésium est utilisé comme lubrifiant. Cet excipient est aussi utilisé comme PA à des doses bien supérieures à celles employées en tant qu'excipient : entre 250 mg et 500 mg par prise, il est utilisé comme antiacide alors qu'entre 2 g et 5 g, il est utilisé comme laxatif osmotique (64). Sa concentration est faible dans les spécialités d'intérêt analysées.

Le citrate de magnésium est utilisé dans 6 spécialités de poudres pour solution buvable en sachet. Il est employé comme agent alcalinisant et pour ajuster le pH des solutions. À forte dose, il est également utilisé pour ses propriétés laxatives. Comme pour l'oxyde de

magnésium, le citrate de magnésium est présent en trop faibles quantités dans les médicaments pour avoir un impact sur le profil d'EI du médicament.

Le magnésium n'est pas considéré comme un excipient à effet notoire. Il est très utilisé comme complément alimentaire à la dose de 300 mg par jour ; certaines personnes en consomment toute l'année. La dose journalière recommandée pour un adulte est d'environ 350 mg par jour, bien au-delà des quelques milligrammes présents dans un médicament.

L'effet indésirable à craindre avec les sels de magnésium est donc un effet laxatif. Dans les spécialités étudiées, les quantités de magnésium par médicament sont si faibles qu'un surdosage en principe actif apparaîtra probablement avant un effet laxatif.

➤ Sels de calcium

Dans les spécialités à base de paracétamol, nous ne retrouvons qu'un seul sel de calcium : la carmellose calcique. Cet excipient est également nommé carboxyméthylcellulose calcique. Il est présent dans deux spécialités de paracétamol associé à de la codéine, le Klipal® 300 mg/25 mg et le 600 mg/50 mg. Cet excipient est utilisé comme agent désintégrant dans les comprimés (entre 1 % et 15 % de la formule) ou comme liant (entre 5 % et 15 % de la formule). Il permet également une augmentation de la viscosité dans des formules destinées à la voie orale ou topique. Il est considéré comme non toxique et non irritant. Il faut cependant rester vigilant en cas d'association avec d'autres dérivés celluloses, une trop grande quantité de cellulose ayant des propriétés laxatives.

Le calcium n'est pas considéré comme un excipient à effet notoire. Il peut être utilisé comme PA dans le cadre d'un traitement ou de la prévention de l'ostéoporose à des doses bien supérieures à celles retrouvées dans le Klipal®. En traitement de l'ostéoporose, un patient peut prendre jusqu'à 1500 mg de calcium par jour en plus de son alimentation. Des auteurs ont émis des inquiétudes concernant le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux ou de calculs rénaux (65). Cependant dans cette étude, il est question de patients prenant 1000 mg à 1200 mg de calcium pur par jour et pas des quelques milligrammes

présents dans le Klipal®. De plus, ce dernier contient deux PA, la codéine et le paracétamol, qui possèdent des profils d'effets indésirables distincts.

Les effets indésirables les plus probables avec un sel de calcium fortement dosé sont les douleurs gastro-intestinales et les flatulences. Dans les médicaments à base de paracétamol, il est présent en quantité minime.

➤ Sels de chlore

Dans les spécialités à base de paracétamol, nous retrouvons 3 sels de chlore : le chlorure de potassium, le chlorure de sodium et l'acide chlorhydrique.

Le chlorure de potassium est très utilisé dans les médicaments parentéraux et ophtalmiques afin de maintenir l'isotonie du produit. Il est utilisé dans de nombreuses formes galéniques : comprimés préparés par compression directe ou par granulation, comprimés effervescents, comprimés enrobés à libération prolongée, microcapsules... Sa fonction principale est de modifier la libération du PA. Il n'est utilisé que dans une seule spécialité en gélules, Actifedesign®, qui a été retirée du marché le 18/11/2020.

Il peut aussi être utilisé en tant que PA, notamment dans le traitement des hypokaliémies. En effet, les ions potassium jouent un rôle important dans le métabolisme cellulaire et toute hypokaliémie ou hyperkaliémie peut causer des effets indésirables cardiovasculaires. Ingéré par voie orale, le chlorure de potassium est rapidement absorbé par le tube digestif et excrété par les reins. Le chlorure de potassium est plus irritant que le chlorure de sodium lorsqu'il est administré par voie orale. Ingéré en grandes quantités, il peut provoquer des effets tels qu'une irritation gastro-intestinale, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Le chlorure de sodium, quant à lui, est utilisé dans les médicaments parentéraux comme régulateur de force ionique afin de maintenir l'isotonie du produit. Dans le cas du paracétamol, il n'est pas utilisé pour une forme injectable mais pour un comprimé orodispersible, le DOLIPRANEORODOZ®. Il est employé en tant qu'agent osmotique au sein du noyau du comprimé afin de contrôler la libération du PA. Il peut également être utilisé comme diluant dans les comprimés plus classiques et les gélules (~10 à 80 % de la formule) et comme lubrifiant dans les formes effervescentes (~5 à 20 %). Le chlorure de sodium peut également

être utilisé pour modifier la libération du PA dans les gels ou les émulsions (64). Il s'agit du sel le plus important du corps humain, permettant de maintenir l'homéostasie du sang et des tissus. Il est apporté majoritairement par notre alimentation. En tant qu'excipient, il est considéré comme non toxique et non irritant.

L'acide chlorhydrique est présent uniquement dans des spécialités injectables. Ces spécialités n'étant pas présentes à l'officine, nous ne développerons pas ce sel.

Le chlore n'est pas considéré comme un excipient à effet notoire. Il n'est présent que dans 3 spécialités à base de paracétamol dont une injectable et une qui n'est plus commercialisée. De plus, cette dernière contenait plusieurs principes actifs dont le maléate de chlorphénamine qui s'avère être pourvoyeur de nombreux effets indésirables. Le dernier médicament en contenant est probablement peu usité, ne faisant pas partie des médicaments remboursables. Enfin, il est très délicat d'attribuer les effets indésirables provoqués par le chlorure de sodium à l'anion chlore. En effet, s'il a été prouvé que la rétention d'eau était plus importante avec le chlorure de sodium qu'avec le bicarbonate de sodium (66), la rétention d'eau pourrait aussi bien être causée par le sodium que par le chlore ou par l'association des deux. Une revue de la littérature de 2017 (67) évaluant les effets potentiellement nocifs du chlorure de sodium 0,9 % a mis en évidence que ce dernier pourrait être nocif (principalement par une teneur élevée en anion chlorure) et que l'utilisation d'un fluide à faible teneur en chlorure pourrait être préférable chez les patients en chirurgie lourde et en soins intensifs. En effet, le NaCl 0,9 % est le fluide le plus utilisé en réanimation. Avec une concentration en chlorure de 154 mEq/l (50 % plus élevée que dans le plasma), il est considéré comme une solution déséquilibrée à l'origine d'une hyperchlorémie et d'effets indésirables. Cette administration massive de NaCl, nécessaire en réanimation, est associée à une augmentation de l'incidence des acidoses hyperchlorémiques, des insuffisances rénales aiguës et de la morbidité postopératoire. Nous pouvons nuancer ce propos par le fait que les patients qui reçoivent ces doses de NaCl sont fragiles puisque hospitalisés en réanimation et dans des états critiques et que dans ce cas de figure le NaCl est utilisé en tant que soluté de remplissage donc

comme un PA. Nous pouvons cependant nous questionner sur l'innocuité de l'anion chlorure dans les perfusions de paracétamol.

La potentielle toxicité des sels de chlore dans les formes injectables est à mettre en balance avec leur présence en petites quantités dans les formes solides et leur relative innocuité à ces dosages.

➤ Sels de potassium

Dans les spécialités à base de paracétamol, nous retrouvons 4 sels de potassium : le chlorure de potassium, le sorbate de potassium, le métabisulfite de potassium et l'acésulfame de potassium. Le chlorure de potassium a déjà été évoqué *supra*.

Le sorbate de potassium est un conservateur antimicrobien ayant des propriétés antibactériennes et antifongiques. Il est généralement utilisé à des concentrations allant de 0,1 à 0,2 % dans les formulations orales et topiques. Cet excipient est considéré comme non toxique puisqu'il n'existe aucun rapport d'effet indésirable systémique relatif à sa consommation. L'OMS a fixé sa dose journalière maximale à 25 mg/kg/jour (64). Il est présent dans seulement deux médicaments. Le RCP de la Cefaline hauth® 500 mg/50 mg en comprimé précise la présence de potassium en tant qu'EEN mais également que « Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par comprimé, c'est à dire "sans potassium" ». Dans l'Efferalganmed pédiatrique® en sirop, la dose de sorbate de potassium est tellement faible que la réglementation n'oblige pas l'industriel à préciser la présence de potassium comme EEN dans sa notice ou dans le RCP.

Tout comme le sorbate de potassium, le métabisulfite de potassium est un conservateur antimicrobien ayant des propriétés antibactériennes et antifongiques. Il est utilisé dans les médicaments à des concentrations entre 0,01 % et 1 %. Dans le Doliprane® 500 mg comprimé effervescent, le métabisulfite de potassium est noté dans les EEN sans aucune mention sur sa quantité qui, de fait, doit être infime.

L'acésulfame de potassium est utilisé comme agent édulcorant dans les comprimés, les mélanges de poudres et les spécialités liquides. Il possède un pouvoir sucrant important (entre 180 et 200 fois celui du saccharose) ce qui lui permet de rehausser le goût et de masquer certains parfums désagréables. L'acésulfame de potassium peut être utilisé seul mais

des combinaisons d'édulcorants sont souvent exploitées pour leurs effets synergiques, par exemple : acésulfame de potassium et aspartame, ou acésulfame de potassium et cyclamate de sodium ou encore acésulfame de potassium et saccharine sodique. Cette dernière association permet une plus grande diminution du goût sucré lors de dégustations répétées. L'OMS a fixé sa dose journalière maximale à 15 mg/kg/jour. Le Comité Scientifique de l'Union Européenne pour l'alimentation a fixé cette dose maximale à 9 mg/kg/jour. La dose présente dans les médicaments est généralement bien inférieure et la réglementation n'oblige pas les fabricants à préciser la quantité présente dans une spécialité pharmaceutique (64).

Le potassium fait partie de la liste des EEN étant donné sa potentielle toxicité cardiaque. Dans les médicaments à base de paracétamol, il est présent en quantités infimes n'ayant pas d'impact clinique.

➤ Sels de sodium

Dans les spécialités à base de paracétamol, nous retrouvons 16 sels de sodium distincts répertoriés dans le tableau 2.

Nous avons déjà évoqué le chlorure de sodium qui, à l'instar du phosphate disodique dihydraté, de l'hydroxyde de sodium et de l'acétate de sodium trihydraté, n'est présent que dans des spécialités injectables. Ces spécialités n'étant pas présentes à l'officine, nous n'avons pas développé ces sels.

Le chlorure de sodium est également présent dans une spécialité orodispersible, mais son RCP mentionne : « Ce médicament contient 1,2 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 0,06 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. » (68) Cette dose est faible : même avec une administration de 8 comprimés par jour, l'apport de sodium serait inférieur à 10 mg/j.

Sel de sodium	Catégorie	Forme pharmaceutique
<i>Chlorure de sodium</i>	Régulateur de force ionique	Perfusion, orodispersible
<i>Phosphate disodique dihydraté</i>	Régulateur de pH, composant de tampon	Perfusion
<i>Hydroxyde de sodium</i>	Régulateur de pH, neutralisant	Perfusion
<i>Acétate de sodium trihydraté</i>	Régulateur de pH, composant de tampon	Perfusion
<i>Métabisulfite de sodium</i>	Antioxydant	Comprimé, comprimé effervescent
<i>Laurylsulfate de sodium</i>	Tensioactif anionique, dispersant	Sachet, orodispersible, comprimé effervescent, gélule
<i>Stéarate de sodium</i>	Lubrifiant	Comprimé
<i>Saccharine sodique</i>	Édulcorant	Comprimé et poudre effervescents, sirop, sachets
<i>Carbonate de sodium anhydre</i>	Désintégrant si mis en présence d'un composé acide [agent alcalinisant ou neutralisant]	Comprimé effervescent
<i>Carbonate de glycine sodique</i>	Désintégrant si mis en présence d'un composé acide [agent alcalinisant ou neutralisant]	Comprimé effervescent
<i>Citrate de sodium</i>	Désintégrant si mis en présence d'un composé basique, composant de tampon, agent chélateur	Sachet, perfusion, comprimé effervescent
<i>Bicarbonate de sodium</i>	Désintégrant si mis en présence d'un composé acide [agent alcalinisant ou neutralisant]	Comprimé effervescent
<i>Docusate de sodium</i>	Tensioactif anionique, dispersant	Comprimé et poudre effervescents
<i>Benzoate de sodium</i>	Conservateur	Comprimé effervescent, sachet, sirop, orodispersible
<i>Carboxyméthylamidon réticulé sodique</i>	Désintégrant	Comprimé, gélule
<i>Croscarmellose sodique</i>	Désintégrant	Comprimé, gélule

Tableau 2 : Sels de sodium présents dans les médicaments à base de paracétamol, catégorie et forme pharmaceutique afférentes

Le métabisulfite de sodium est utilisé comme antioxydant par voie orale, parentérale, et topique à des concentrations de 0,01 % à 1,0 %. Sa concentration est plus importante dans les préparations injectables en intramusculaire, jusqu'à 27 % (64). Nous le retrouvons dans des comprimés à avaler ou effervescents. La dose maximale tolérée en Europe est de 3,5 mg/kg/jour. Il est présent en petite quantité dans les médicaments à base de paracétamol.

Le laurylsulfate de sodium est utilisé en tant que tensioactif anionique (0,5 % à 2,5 %) et en tant que lubrifiant (1 % à 2 %) dans les formes solides. Il est employé comme dispersant dans certaines formes topiques (shampoings à usage médical). C'est une substance modérément toxique ayant des effets aigus en cas de contact : irritation de la peau, des yeux, des muqueuses et des voies respiratoires supérieures (64). Lorsqu'il est présent en tant que seul sel de sodium dans une spécialité pharmaceutique à base de paracétamol, le sodium n'est pas mentionné comme EEN et sa concentration n'est indiquée ni dans sa notice ni dans son RCP.

Le stéarate de sodium est utilisé comme le stéarate de magnésium ; il s'agit d'un lubrifiant. Sa concentration est généralement comprise entre 1 % et 3 % de la composition finale du médicament. C'est un sel reconnu comme non toxique et non irritant (64). Il n'est présent que dans un seul médicament, le Claradol® caféiné, qui contient deux PA : le paracétamol et la caféine. Or la caféine est connue pour être un PA stimulant pouvant causer des hypertensions, tout comme le sodium qui n'est lui présent qu'à hauteur maximum de 3 % de la formule finale du médicament.

La saccharine sodique ou saccharinate de sodium est un édulcorant. Son pouvoir sucrant est d'environ 300 à 600 fois celui de du saccharose. La saccharine sodique améliore les saveurs et peut être utilisée pour masquer certaines caractéristiques gustatives désagréables. Généralement employée à des concentrations comprises 0,02 % et 0,5 % dans les formes solides, elle peut être plus concentrée dans les formes liquides : 0,075 % à 0,6 %. La dose maximale tolérée fixée par l'OMS est de 2,5 mg/kg/jour. Cet excipient a été très controversé lors de sa découverte mais il est désormais considéré comme sûr (64). Son fort pouvoir sucrant fait qu'il est présent en petite quantité dans de nombreux médicaments.

Le carbonate de sodium anhydre est utilisé en tant qu'agent alcalinisant dans les formes injectables, ophtalmiques, orales et rectales, à des concentrations comprises entre 2 % et 5 %. Dans les formes effervescentes, il est combiné avec un acide pour permettre la désintégration du comprimé et sa concentration peut aller jusqu'à 10 %. Il est également

employé en tant que PA antiacide. Cet excipient est généralement considéré comme non toxique et non irritant (64). Dans tous les médicaments à base de paracétamol où il est présent, la notice mentionne la présence de sodium en tant qu'EEN ainsi que la quantité de sodium que contient la spécialité pharmaceutique.

Le carbonate de glycine sodique est un carbonate de sodium lié avec une glycine. La glycine est un petit acide aminé qui possède une partie hydrophile et une partie hydrophobe qui lui permettent de jouer un rôle de stabilisant dans les formulations galéniques. Dans les médicaments, ce sel, à l'instar du carbonate de sodium, est employé dans la même optique.

Le citrate de sodium peut être soit monosodique et anhydre soit dihydraté. Il est employé dans les formules en tant que composant de tampon (0,3 % à 2 %) ou en tant qu'agent séquestrant (0,3 % à 2 %) en raison de sa capacité de liaison aux cations métalliques. Il est également utilisé dans les formes ophtalmiques et injectables à une concentration allant jusqu'à 4 %. Après ingestion, le citrate de sodium est absorbé puis métabolisé en bicarbonate. Bien qu'il soit généralement considéré comme non toxique et non irritant, il peut provoquer des troubles gastro-intestinaux s'il est consommé en excès (64). Ce sel est présent dans trois spécialités injectables à base de paracétamol déjà précédemment exclues, dans le Dolko® en sachet qui a été retiré du marché le 06/10/2020 et dans une spécialité contenant du paracétamol et du tramadol : l'Ixprim® en comprimé effervescent. Or le tramadol possède comme effet indésirable mentionné dans son RCP « Peu fréquent : hypertension » (69).

Le bicarbonate de sodium est généralement utilisé dans les formulations pharmaceutiques comme source de dioxyde de carbone dans les comprimés effervescents et granulés. Il est également largement utilisé pour produire ou maintenir un pH alcalin dans une préparation. Dans les formes effervescentes, il est combiné avec un acide pour permettre la désintégration du comprimé avec une concentration comprise entre 25 % et 50 % du comprimé. Il est également employé comme agent alcalinisant dans certaines solutions. Il est utilisé en tant que PA pour de multiples rôles : antiacide, source d'anion dans le traitement des acidoses métaboliques, soluté de réhydratation orale, ... L'administration de quantités excessives de bicarbonate de sodium peut perturber l'équilibre électrolytique de l'organisme, entraîner une alcalose métabolique ou une surcharge en sodium avec des conséquences potentiellement fatales (64). Pour les spécialités contenant du paracétamol, ce sel est toujours présent en quantité importante. La notice mentionne la présence de sodium en tant qu'EEN ainsi que la quantité de sodium que contient la spécialité pharmaceutique. Pour une dose

maximale de 4 comprimés de 1000 mg de paracétamol effervescent par jour, on atteint généralement plus de 80 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS pour un adulte (2).

Le docusate sodique est utilisé comme tensioactif anionique (0,01 % à 1 % de la formule), comme agent dispersant (~0,5 %) ou comme agent d'enrobage pour comprimé. Pour ce dernier usage, une association souvent employée est composée de docusate sodique, environ 20 % de l'enrobage, auquel sont ajoutés 2% à 15% de benzoate de sodium et 0,5 % de propylène glycol ; la solution est réalisée dans de l'éthanol à 70% (64). Dans les spécialités à base de paracétamol, le docusate sodique n'est jamais utilisé sans le benzoate de sodium. Nous formulons l'hypothèse qu'il est donc présent uniquement dans l'enrobage du comprimé effervescent et que la quantité de docusate employée est donc infime.

Le benzoate de sodium est utilisé comme conservateur, à une concentration comprise entre 0,02 % et 0,5 % dans les formes per os et 0.5 % dans les formes injectables. Il est aussi utilisé en tant que lubrifiant à une concentration comprise entre 2 % et 5 % dans les comprimés. Il est connu pour causer des réactions allergiques au contact de la peau comme de l'urticaire (64). Lorsqu'il est administré en quantités importantes, des études semblent l'impliquer dans des modifications comportementales chez l'enfant de moins de 3 ans (70). L'OMS a fixé sa dose journalière maximale à 5 mg/kg/jour (64). Depuis quelques années, les industriels ont l'obligation de mentionner la dose exacte de benzoate de sodium présent dans le médicament.

Le carboxyméthylamidon réticulé sodique est un agent désintégrant utilisé dans les capsules et dans les comprimés qui gonfle rapidement en présence d'eau. Il est employé à des concentrations comprises entre 2 % et 8 % mais sa concentration idéale pour une meilleure stabilité de la formule se situe aux alentours de 4 %. Il est généralement considéré comme non toxique et non irritant (64). Il est employé en tant que seul sel dans plusieurs médicaments comme le Doliprane® comprimé 1000 mg ; cependant, la notice et le RCP mentionnent « Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium" ».

La croscarmellose sodique ou carboxyméthylcellulose sodique réticulée est un agent désintégrant utilisé à la concentration de 10 % à 25 % dans les capsules et à la concentration de 0,5 % à 5 % dans les comprimés. Il est généralement considéré comme non toxique et non irritant. L'OMS n'a pas spécifié de dose maximale tolérée par jour car les quantités utilisées en tant qu'excipient ou additif alimentaire n'étaient pas considérées comme suffisantes pour constituer un danger pour la santé (64). Comme pour le carboxyméthylamidon réticulé sodique, il est présent en tant que seul sel dans certains médicaments. Dans le Dafalgan® 1000 mg en gélules, la notice et le RCP mentionnent « Excipient à effet notoire : un comprimé contient moins de 1,4 mg de sodium ».

Le sodium figure sur la liste des EEN mais, en fonction de l'excipient considéré, il est présent en quantité négligeable ou en quantité importante. Les sels présents en quantité importante sont : le carbonate de sodium anhydre, le carbonate de glycine sodique, le bicarbonate de sodium et la croscarmellose sodique.

3. Conclusion

Parmi les 205 spécialités à base de paracétamol, 176 contiennent des excipients sous forme de sels. Nous retrouvons des sels de magnésium, de calcium, de chlore, de potassium et de sodium, soit au total 25 excipients distincts sous forme de sel.

Le magnésium, le calcium et le potassium sont toujours retrouvés en faible quantité dans les spécialités à base de paracétamol et sont donc peu susceptibles de causer des EI.

Le chlore possède un statut particulier puisqu'il est présent en petite quantité dans les comprimés mais en quantité beaucoup plus importante dans les perfusions.

Enfin le sodium est à même de jouer un rôle prépondérant dans l'apparition d'EI pour les spécialités à base de paracétamol. Dans les comprimés effervescents notamment, il est présent en quantités non négligeables qui sont susceptibles d'induire des troubles cardiovasculaires chez les patients en consommant.

Partie III : Données de Pharmacovigilance

L'article R5121-152 du code de la santé publique (CSP) définit un EI comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 » (71). La détection de ces EI se base sur la pharmacovigilance que le CSP définit comme ceci (72) : « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 ». La pharmacovigilance est donc un système de surveillance des médicaments et produits à usage humain, tout au long de leur cycle de vie, afin de permettre de détecter des EI et d'assurer la sécurité des utilisateurs.

Avant sa mise sur le marché, un médicament subit trois phases ayant chacune pour but d'étudier un paramètre donné. La phase I étudie la toxicité du médicament chez des volontaires sains, la phase II permet de déterminer la dose minimale efficace du médicament et de mettre en lumière les premiers effets indésirables. Lors de la phase III, on tente d'évaluer l'efficacité du médicament ainsi que sa balance bénéfice/risque. Cette balance est réévaluée tout au long de la vie du médicament, lors de la phase IV qui suit la mise sur le marché du médicament et permet d'obtenir des données en conditions réelles. Ces EI sont amassés dans des bases de données de pharmacovigilance qui sont beaucoup plus complètes et permettent d'avoir plus d'informations sur les EI que les essais cliniques réalisés en phase III, parcellaires par nature.

C'est pourquoi, lorsque nous avons décidé de réaliser un état des lieux des données de pharmacovigilance pour le paracétamol, nous avons pris comme point de départ pour le recueil des données l'année 1968. En effet, c'est en 1968 que fut créé par l'OMS un programme de pharmacovigilance international. Son but était de collecter des informations sur les effets indésirables des médicaments auprès d'autant de sources que possible, partout dans le monde. Ce projet qui rassemblait à l'origine 10 pays compte aujourd'hui 149 membres et 23 membres associés.

1. Matériel et méthode

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive basée sur la base de données internationale de pharmacovigilance VigiBase™. Mise en place par l'OMS en 1968, cette base de données recense aujourd'hui plus de 25 millions de rapports d'effets indésirables suspectés de médicaments. Les rapports sont envoyés par les pays membres du Programme OMS de surveillance internationale des médicaments (73).

B. Méthodologie

Toutes les déclarations de pharmacovigilance de VigiBase™ notifiées entre janvier 1968 et le 20 juin 2021 ont été extraites, avec comme principal critère de recherche : « Paracétamol (Active ingredient) ».

Deux jeux de données ont été extraits. Le premier jeu de données concerne les déclarations de pharmacovigilance « monde entier » soit 165 343 déclarations répertoriées pour cette période. Le second jeu concerne uniquement la France où 19 267 cas ont été recensés sur cette période.

Pour les jeux de données du monde entier et de la France, nous avons étudié la répartition des notifications spontanées en fonction du sexe des patients, de leur âge, de la profession de celui ou ceux qui déclarent l'EI. Nous avons également étudié les EI déclarés en fonction de leur gravité et de leur appartenance à la Classification par discipline médicale. Nous avons également étudié les médicaments, autres que le paracétamol, pris par le patient au moment de la survenue de l'EI.

2. Résultats

A. Répartition des déclarations dans le monde

Le pays qui déclare le plus d'effets indésirables est les Etats-Unis d'Amérique avec 33,1 % des déclarations pour le paracétamol. La France arrive en seconde position avec 11,7 % des déclarations, suivie de la Corée du Sud en troisième position avec 10,1 % des déclarations puis de Singapour (9,3 %). Les principaux autres pays déclarants ne représentent chacun que 2 % à 4 % des déclarations avec, par ordre décroissant : la Malaisie, l'Inde, la Thaïlande, l'Italie, le Royaume Uni et l'Espagne. L'ensemble des pays restants ne représente que 17,3 % des cas. Les données de répartition des déclarations par pays sont présentées dans l'annexe 1. Nous y retrouvons la répartition globale que décrit l'OMS (73) : « Environ la moitié des données VigiBase proviennent des États-Unis et environ 20 % de l'UE, et nombre de ces membres partagent leurs données depuis près de 50 ans. L'Asie augmente rapidement sa part, et la proportion de données provenant de pays à revenu faible et intermédiaire est passée de moins de 5 % à environ 15 % au cours des 5 à 10 dernières années ».

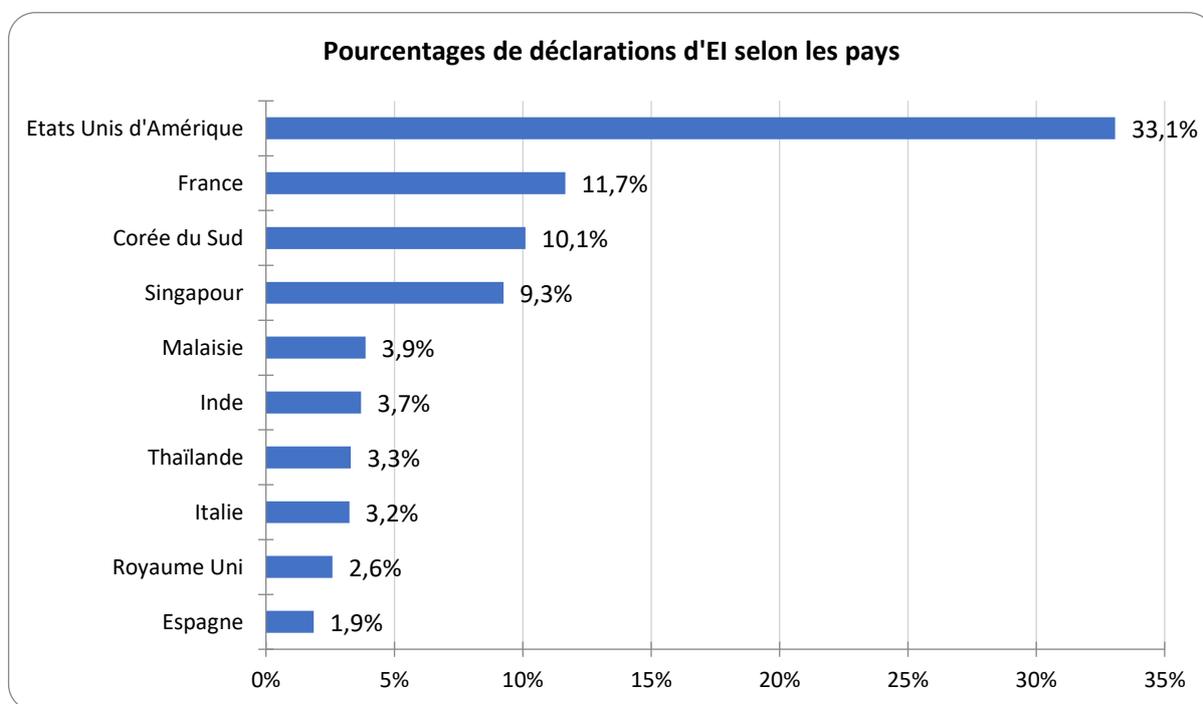


Figure 14 : Pourcentages de déclarations d'Effets Indésirables selon les pays

(Compilé depuis les données VigiBase™)

B. Répartition des déclarations selon le sexe, l'âge du patient et la profession du déclarant dans le monde et en France

Le tableau ci-dessous recense, pour le Monde d'une part et pour la France d'autre part, les déclarations selon 3 critères : le sexe, l'âge du patient et la profession du déclarant.

SEXE	Monde		France	
	Fréquence	%	Fréquence	%
Femmes	95 579	57,8 %	10 443	54,2 %
Hommes	56 651	34,3 %	6 649	34,5 %
Données manquantes	13 113	7,9 %	2 175	11,3 %
Total	165 343	100 %	19 267	100 %
Âge	Fréquence	%	Fréquence	%
0 - 27 jours	412	0,2 %	66	0,3 %
28 jours to 23 mois	5 457	3,3 %	361	1,9 %
2 - 11 ans	11 154	6,7 %	783	4,1 %
12 - 17 ans	7 121	4,3 %	1 064	5,5 %
18 - 44 ans	46 013	27,8 %	4 774	24,8 %
45 - 64 ans	31 600	19,1 %	3 564	18,5 %
65 - 74 ans	13 053	7,9 %	1 636	8,5 %
≥ 75 ans	14 154	8,6 %	2 320	12,0 %
Données manquantes	36 379	22,0 %	4 699	24,4 %
Total	165 343	100 %	19 267	100 %
Déclarant	Fréquence	%	Fréquence	%
Médecin	68 921	41,7 %	12 114	62,9 %
Pharmacien	24 901	15,1 %	2 565	13,3 %
Autre professionnel de santé	21 543	13,0 %	549	2,8 %
Avocat	210	0,1 %	6	0,0 %
Patient/profession non médicale	43 500	26,3 %	4 015	20,8 %
Données manquantes	13 622	8,2 %	257	1,3 %
Total	172 697	104,4 %	19 506	101,2 %

Tableau 3 : Répartition des déclarations dans le Monde et en France

Le tableau 3 montre que les femmes sont plus souvent victimes, ou rapportent plus souvent, des effets indésirables pour le paracétamol, dans le Monde et en France. Elles font

l'objet respectivement de 57,8 % et 54,2 % des déclarations. Nous pouvons toutefois noter que 7,9 % à 11,3 % des données sont manquantes quant au sexe des patients.

Les notifications d'EI pour le paracétamol sont plus nombreuses chez les 18 - 44 ans, dans le monde et en France, avec près d'un quart des notifications. La tranche d'âge suivante est la tranche des 45 – 64 ans avec près de 20 % des notifications et enfin la tranche d'âge des plus de 75 ans qui est plus représentée en France (12 %) que dans le monde (8,6 %). Il faut noter que l'âge est manquant pour près d'un quart des notifications.

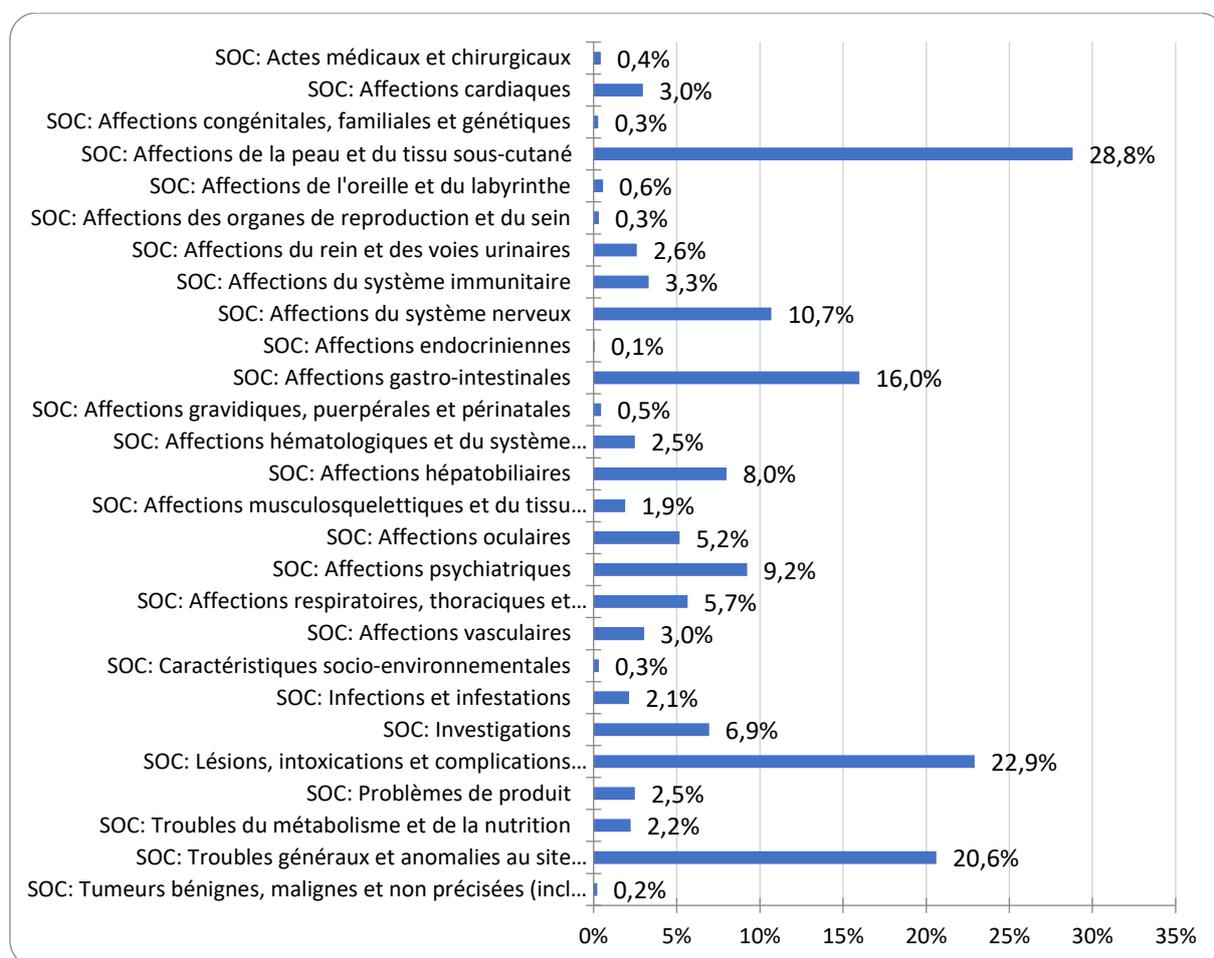
Pour une notification d'effet indésirable à une base de données de pharmacovigilance, nous pouvons avoir plusieurs déclarants simultanément. C'est pourquoi le total des déclarations dans le monde et en France dépasse les 100 %. Nous constatons également qu'il y a plus de données manquantes dans le monde pour la profession du déclarant (8,2 %) qu'en France (1,3 %).

Les EI du paracétamol sont majoritairement déclarés par des médecins dans le monde (41,7 %) et en France (62,9 %). Le deuxième déclarant majoritaire est le patient lui-même ou son entourage avec 26,3 % des déclarations dans le monde et 20,8 % en France. La troisième place revient au pharmacien (15,1 % dans le monde et 13,3 % en France). Si les autres professionnels de santé ont un rôle important de déclaration dans le reste du monde avec 13 % des déclarations, ce n'est pas le cas en France où ils représentent seulement 2,8 % des notifications.

C. Répartitions des déclarations en fonction de la Classification par discipline médicale (SOC)

Dans un souci d'harmonisation, les réactions aux médicaments sont codées dans VigiBase™ selon la classification MedDRA, (Medical Dictionary for Regulatory Activities) ou en français, le Dictionnaire médical pour les activités réglementées. MedDRA est une terminologie médicale, validée médicalement, utilisée par les autorités réglementaires et l'industrie biopharmaceutique réglementée. Elle est utilisée au cours de toutes les étapes soumises à réglementation, avant et après la mise sur le marché, pour la saisie des données, leur extraction, leur analyse et leur présentation. Cette classification est organisée en cinq

niveaux allant du plus général au plus précis. Le premier niveau est intitulé « System Organ Classes » (SOC), le second « High-Level Group Terms » (HLGT), le troisième « High-Level Terms (HLT) », le quatrième « Preferred Terms » (PT) et le dernier « Lowest Level Terms » (LLT). La SOC comprend 27 systèmes d'organes différents (74).



*Figure 15 El du paracétamol dans le monde selon la classification MedDRA
(Données compilées depuis les données VigiBase™)*

La figure 15 présente tous les SOC pour lesquels il y a eu des notifications spontanées de pharmacovigilance dans le monde. Le détail des données est présenté dans l'annexe 2. Avec 28,8 % des déclarations, le premier SOC est : Affections de la peau et du tissu sous-cutané. En seconde position, nous retrouvons le SOC : Lésions, intoxications et complications (22,9 %). En troisième position nous avons le SOC : Troubles généraux et anomalies au site d'administration (20,6 %). À la quatrième et cinquième place, nous retrouvons les SOC : Affections gastro-intestinales (16 %) et Affections du système nerveux (10,7 %). Les 5

principaux SOC représentent à eux seuls 99 % des EI, sachant qu'un EI donné peut appartenir à plusieurs SOC simultanément. Tous les autres SOC représentent moins de 10 % des notifications spontanées.

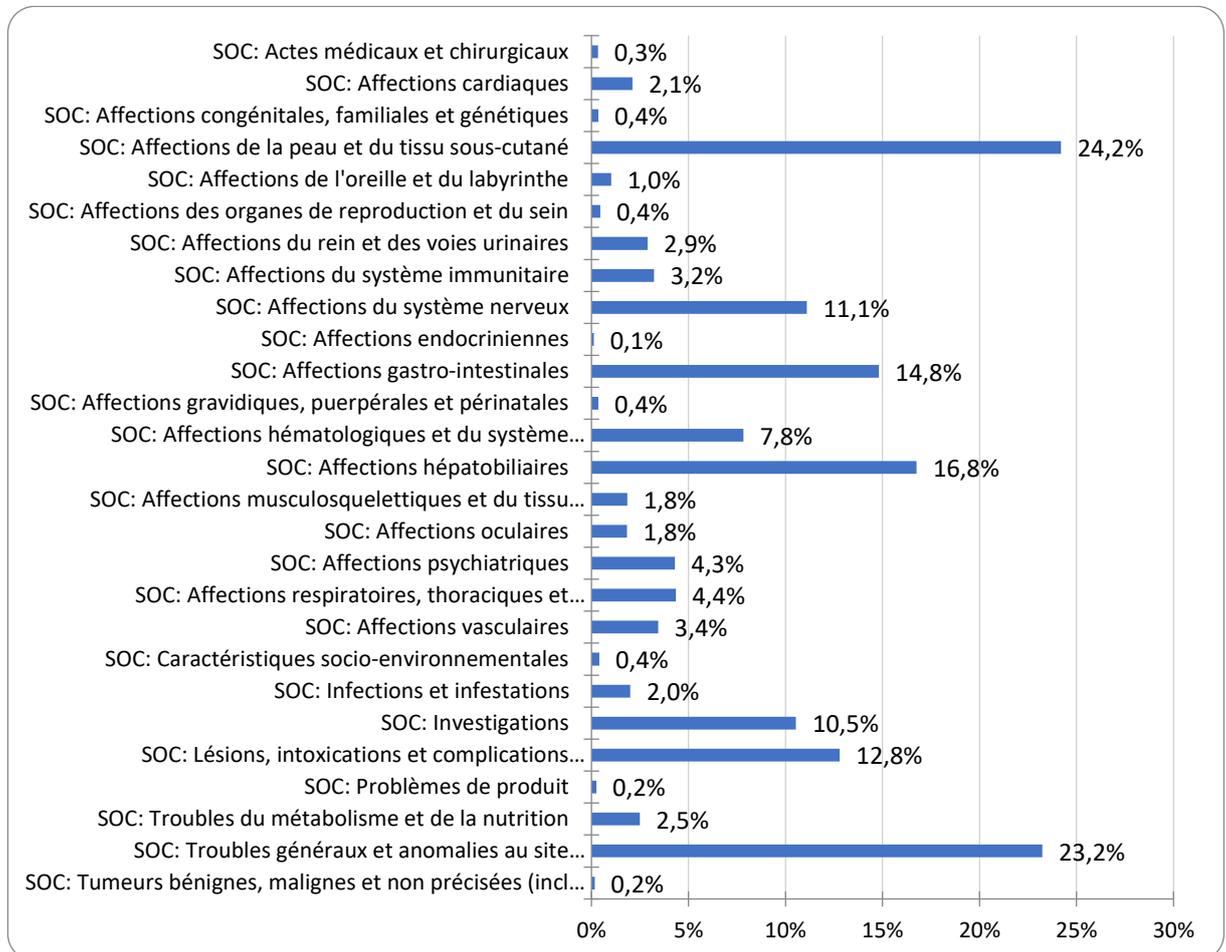


Figure 16 : EI du paracétamol en France selon la classification MedDRA

(Données compilées depuis les données VigiBase™)

La figure 16 présente tous les SOC pour lesquels il y a eu des déclarations de pharmacovigilance en France. Le détail des données est présenté dans l'annexe 3. L'ordre des SOC pour la France n'est pas superposable à celui retrouvé pour les données mondiales. Ainsi, les trois premiers SOC sont : Affections de la peau et du tissu sous-cutané (24,2 %) puis Troubles généraux et anomalies au site d'administration (23,2 %) et Affections hépatobiliaires (16,8 %). Plusieurs autres SOC représentent plus de 10 % des déclarations spontanées : Affections gastro-intestinales (14,8 %) puis Lésions, intoxications et complications

d'interventions (12,8 %), Affections du système nerveux (11,1 %) et enfin le SOC : Investigations avec 10,5 %. Les 5 principaux SOC représentent 91,8 % des déclarations.

D. Effets indésirables graves dans le monde et en France

L'article R5121-152 du CSP (71) définit un effet indésirable grave comme « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

Les fréquences des effets indésirables pour le paracétamol, graves ou non graves, sont répertoriées dans le tableau 4. Dans notre étude, 33,8 % des cas déclarés dans le monde ont été définis comme des Effets Indésirables Graves (EIG), contre 44,2 % en France.

Gravité	Monde		France	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Oui	55 871	33,8 %	8 524	44,2 %
Non	69 887	42,3 %	8 232	42,7 %
Données manquantes	39 585	23,9 %	2 511	13,0 %
Total	165 343	100 %	19 267	100 %

Tableau 4 : Répartition des effets indésirables graves parmi toutes les déclarations de pharmacovigilance pour le paracétamol dans le monde et en France

Le tableau 5 donne la répartition de ces effets indésirables graves. Parmi les cas déclarés dans le monde, nous observons 10,3 % de décès et 16,3 % des déclarations pour lesquelles la prise du médicament a causé ou prolongé une hospitalisation. En France, les décès sont moins fréquents (2,4 %) mais laissent place à une plus forte proportion d'hospitalisations ou de prolongations d'hospitalisation (32,4 %).

Effet indésirable grave	Monde		France	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Décès	16 979	10,30 %	471	2,4 %
Mettant la vie du patient en danger	3 946	2,40 %	1 075	5,6 %
Provoquant ou prolongeant une hospitalisation	26 952	16,30 %	6 251	32,4 %
Entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable	555	0,30 %	51	0,3 %
Anomalie ou une malformation congénitale	264	0,20 %	31	0,2 %
Autre	20 288	12,30 %	1 260	6,5 %
Total	68 984	41,70 %	9 139	47,43 %

Tableau 5 : Fréquence et pourcentage des différents effets indésirables graves selon la classification du CSP dans le monde et en France

E. Principaux termes employés pour décrire les EI concernant le paracétamol

Les figures suivantes décrivent respectivement les principaux termes employés pour décrire les EI concernant le paracétamol dans le monde (figure 17) et en France (figure 18).

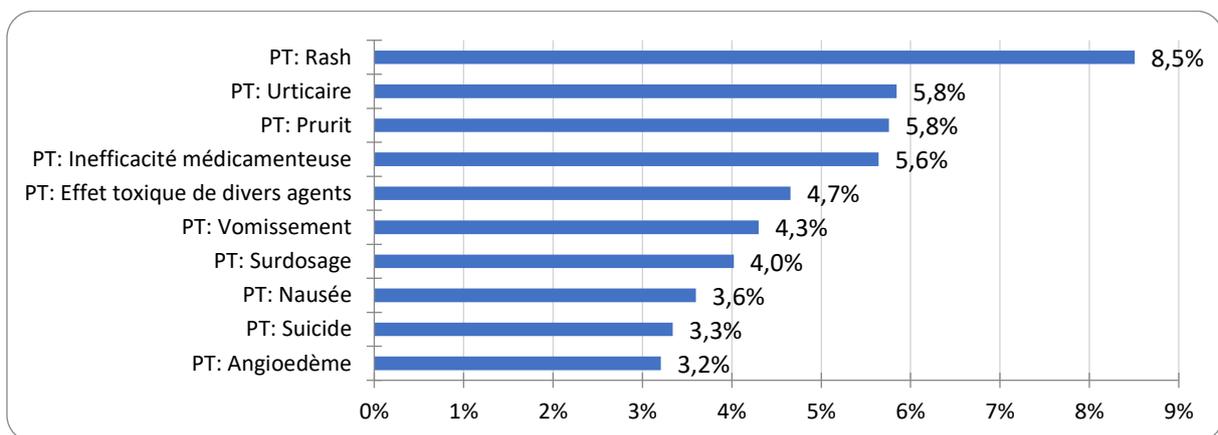
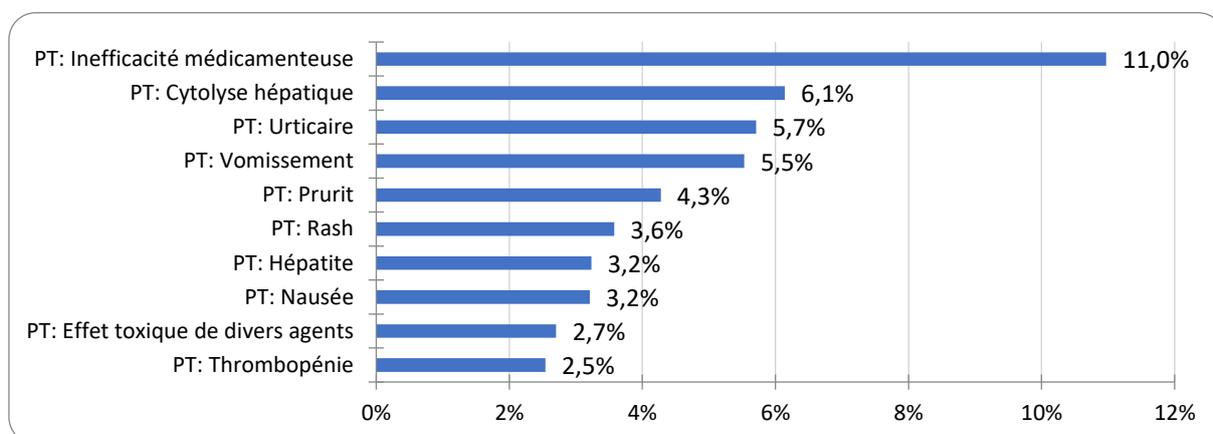


Figure 17 Principaux EI rapportés dans le monde
(Données compilées depuis les données VigiBase™)

Les principaux termes employés dans le monde pour décrire les EI du paracétamol sont des termes relatifs à des EI cutanés : rash (8,5 %), urticaire (5,8 %), et prurit (5,8 %). Viennent

ensuite : inefficacité médicamenteuse (5,6 %), effet toxique de divers agents (4,7 %), vomissement (4,3 %), surdosage (4 %), nausée (3,6 %), suicide (3,3 %) et angioœdème (3,2 %).



*Figure 18 Principaux EI rapportés en France
(Données compilées depuis les données VigiBase™)*

Les principaux termes employés pour décrire les EI du paracétamol en France sont différent de ceux retrouvés pour le monde. L'inefficacité médicamenteuse (11 %) vient en premier, puis cytolysse hépatique (6,1%), urticaire (5,7 %), vomissement (5,5 %), prurit (4,3 %), rash (3,6 %), hépatite (3,2 %), nausée (3,2 %), effet toxique de divers agents (2,7 %), et thrombopénie (2,5 %).

F. Répartition des principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol dans le monde et en France

La figure 19 présente tous les ingrédients actifs (PA ou substances autres, comme l'alcool) présents lors des notifications d'EI pour le paracétamol dans le monde. Le détail des données est présenté dans l'annexe 4. Lors de la survenue d'EI dans le monde, le paracétamol est pris principalement avec les 10 ingrédients actifs présents sur la figure 17. Pour chacun d'entre eux, deux pourcentages sont mentionnés. Le premier (en bleu foncé) est le pourcentage de cas dans lesquels la molécule a été impliquée et est suspectée d'être responsable, seule ou en association avec le paracétamol, de l'EI déclaré. Le second pourcentage (en bleu ciel) est le pourcentage de cas où la molécule était présente mais n'est

pas considérée comme responsable de l'EI déclarée. Ainsi dans le monde, le paracétamol est le plus souvent pris avec de l'ibuprofène (5,3 %). Pour cette association, il est considéré comme responsable ou co-responsable de l'EI dans 4,6 % des cas alors que dans 0,7 % des cas il était simplement coadministré. La seconde molécule la plus fréquemment associée est l'acide acétylsalicylique (3,5 %). Dans 2,2 % des cas, il est considéré comme responsable ou co-responsable de l'EI alors que dans 1,3 % des cas il était simplement coadministré. La troisième molécule est le tramadol (2,5 %) : dans 2 % des cas il est considéré comme responsable ou co-responsable de l'EI alors que dans 0,5 % des cas il était simplement coadministré. L'association amoxicilline/acide clavulanique est en quatrième position (2,2%) : dans 2 % des cas elle est considérée comme responsable ou co-responsable de l'EI alors que dans 0,2 % des cas elle était simplement coadministrée. Les autres ingrédients actifs représentent chacun moins de 2 % des notifications spontanées. Nous retrouvons dans l'ordre : l'amoxicilline seule, l'oxycodone, l'alcool, la diphenhydramine, le diclofénac et enfin l'oméprazole.

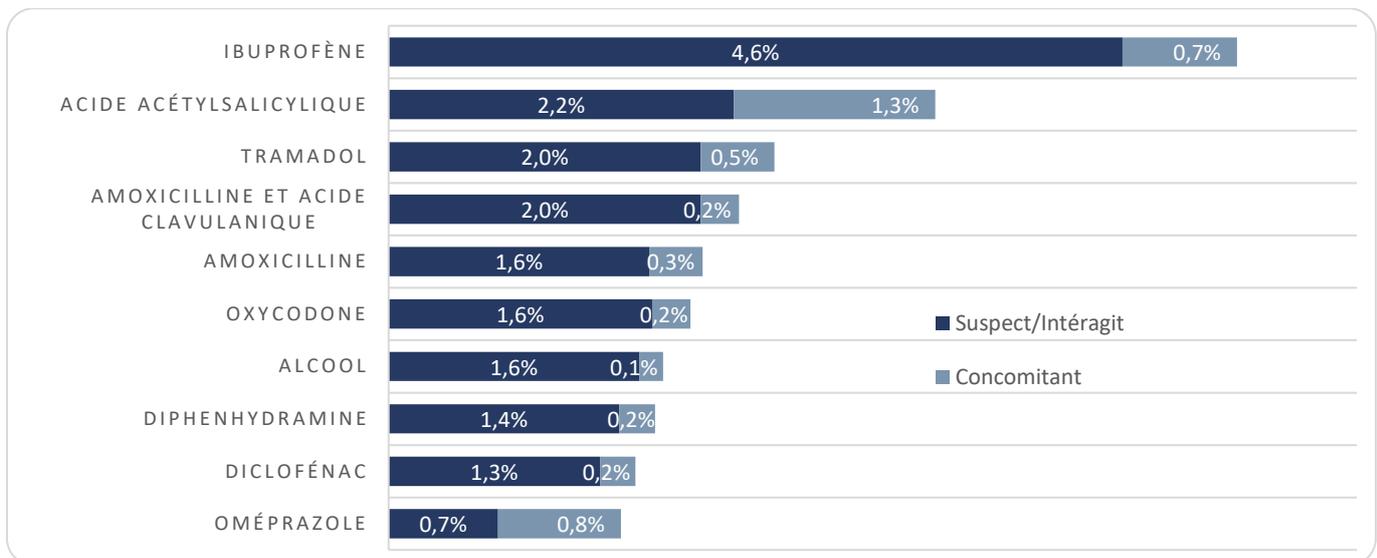


Figure 19 Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol dans le monde
(Données compilées depuis les données VigiBase™)

La figure 20 présente tous les ingrédients actifs présents lors des notifications d'EI pour le paracétamol en France. Le détail des données est présenté dans l'annexe 5. Les 10 ingrédients actifs les plus présents dans les notifications d'EI pour la France diffèrent un peu

de ceux du monde. Les 4 principaux sont identiques mais apparaissent avec des fréquences légèrement différentes : le premier est le tramadol (6,3 %), considéré comme responsable ou co-responsable dans 5,6 % des cas et coadministré dans 0,7 % des cas. En seconde position nous trouvons l'ibuprofène (5,8 %), considéré comme responsable ou co-responsable dans 5,3 % des cas et coadministré dans 0,5 % des cas. La troisième molécule est l'acide acétylsalicylique (4,6 %), dans 3,2 % des cas il est considéré comme responsable ou co-responsable de l'EI alors que dans 1,4 % des cas il était juste coadministré. Pour la France aussi, l'association amoxicilline/acide clavulanique est en quatrième position (4,3 %), considéré comme responsable ou co-responsable dans 3,8 % des cas et coadministré dans 0,5 % des cas. Les autres ingrédients actifs sont dans l'ordre, le kétoprofène, l'amoxicilline seule, l'énoxaparine, l'ésoméprazole, le néfopam et le furosémide. L'oxycodone, l'alcool et la diphenhydramine ne sont pas mentionnés parmi les 10 principales substances coadministrées.

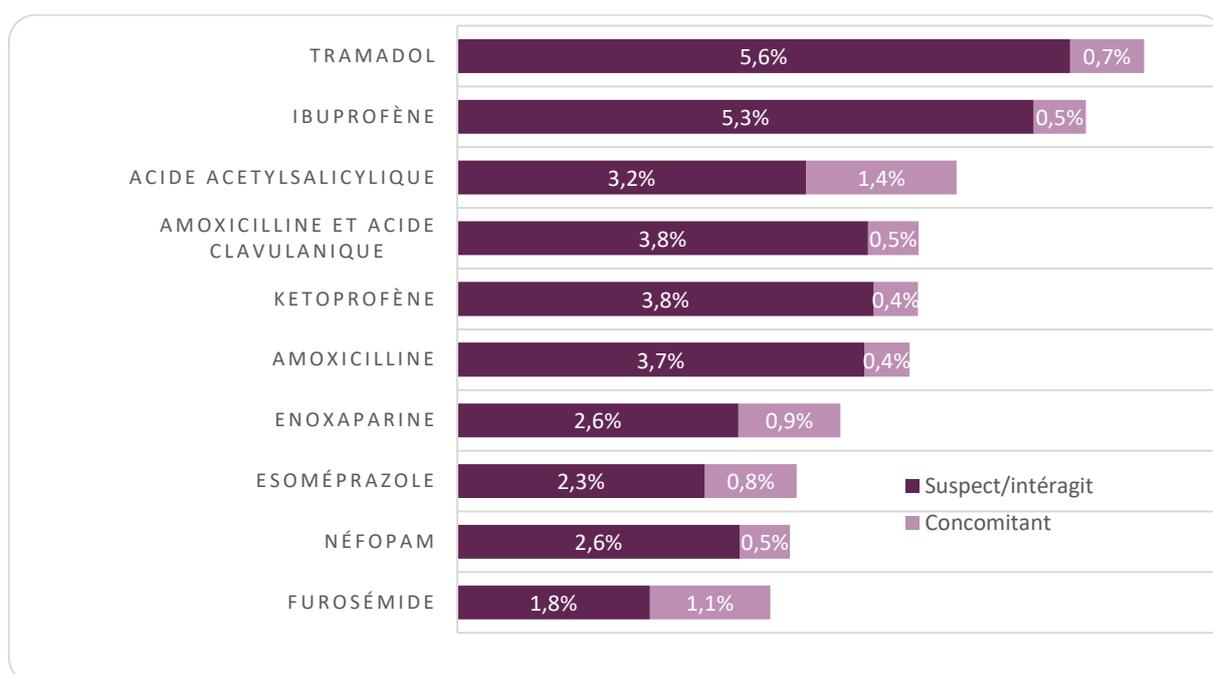


Figure 20 Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol en France (Données compilées depuis les données VigiBase™)

3. Discussion

A. Bilan de cette étude

Nous avons étudié les notifications spontanées d'EI impliquant le paracétamol, présentes dans la base de données mondiale VigiBase™ entre janvier 1968 et le 20 juin 2021. Cela représente 165 343 déclarations répertoriées dans le monde et 19 267 en France.

La majorité des EI indésirables du paracétamol sont déclarés par les États-Unis (33,1 %) et la France arrive en seconde position (11,7 %). Les autres pays majoritairement déclarants sont la Corée du Sud, Singapour, la Malaisie, l'Inde et la Thaïlande. Viennent ensuite des pays européens. À l'exception de l'Inde, tous ces pays sont des pays développés à très haut niveau d'Indice de Développement Humain (IDH) ; l'IDH de l'Inde est considéré comme moyen (0,645 en 2019 (75)). Les pays avec un fort IDH sont les plus gros consommateurs de médicaments car l'accès aux soins y est plus aisé. La consommation de médicaments y étant plus importante, le nombre d'effets iatrogènes l'est aussi. De plus, ces pays possèdent des systèmes de pharmacovigilance plus développés que les pays avec un faible IDH grâce auxquels les EI des médicaments sont plus facilement déclarés et enregistrés.

Pour les effets indésirables dus au paracétamol, les déclarations concernent plus les femmes (57,8%) que les hommes (34,3%) dans le monde (le sexe du patient est manquant dans 7,9 % des cas). Ces déclarations majoritaires concernant des femmes est un fait qui apparaît aussi en France, quoique légèrement en-dessous du niveau mondial (54,2%), la proportion de déclarations concernant les hommes étant similaires en France et dans le Monde. En revanche, la proportion de données manquantes concernant le sexe du patient est plus importante en France (11,3 %).

Plusieurs études ont établi des différences entre les sexes en réponse à la douleur et aux analgésiques ; elles ont démontré que les différences entre les sexes semblent avoir une base biologique et psychologique (76). Les femmes rapportent des douleurs plus sévères, des épisodes douloureux plus fréquents, des douleurs anatomiquement diffuses et de plus longue durée que les hommes présentant des processus pathologiques similaires. Les femmes ont

une prévalence plus élevée de douleurs d'origine musculo-squelettique ou viscérale, ainsi que de douleurs liées à une maladie auto-immune (77), ce qui pourrait expliquer que, que ce soit sur prescription ou en automédication, les femmes consomment plus d'antidouleurs et sont donc plus exposées au risque d'évènements iatrogènes (78). Enfin un phénomène sociétal peut également jouer un rôle : il est socialement plus accepté pour une femme de ressentir de la douleur, de ne pas être bien psychologiquement ou physiquement. Elles pourront donc plus facilement exprimer l'apparition d'un EI et nous aurons par conséquent plus de femmes à l'origine de notifications spontanées.

Concernant l'âge des patients, la tranche d'âge 18 – 44 ans est la plus représentée pour les EI du paracétamol, que ce soit dans le monde (27,8 %) ou en France (24,8 %). La seconde tranche d'âge la plus représentée est la tranche 45 – 64 ans avec 19,1 % des cas dans le monde et 18,5 % en France. La catégorie des enfants (0 – 18 ans) et celle des personnes au-delà de 65 ans représentent chacune environ 15 % des déclarations.

Les enfants consomment moins d'antidouleurs que leurs aînés, ce qui peut expliquer pourquoi nous observons moins de déclarations d'EI dans cette tranche d'âge. Les plus de 65 ans sont souvent polymédiqués ; il existe un risque plus important d'apparition d'évènements iatrogènes et il est donc plus compliqué d'attribuer un EI au paracétamol par rapport à un autre médicament, ce qui peut être l'une des raisons de cette sous déclaration. Au contraire, chez les jeunes adultes (âge > 18 ans), la consommation de plusieurs médicaments simultanément est plus faible et donc les patients sont plus susceptibles de lui attribuer un EI apparu à la suite de sa prise.

La majorité des déclarations d'EI liés au paracétamol sont réalisées par les médecins que ce soit dans le monde (41,7 %) ou en France (62,9 %). La deuxième place revient aux patients dans le monde (26,3 %) et en France (20,8 %). Les pharmaciens arrivent en troisième dans le monde (15,1 %) mais les autres professionnels de santé sont juste derrière (13 %). En France, les pharmaciens arrivent en troisième également avec 13,3 % tandis que les autres professionnels de santé ne sont responsables que de 2,8 % des déclarations.

Il n'est pas surprenant que les médecins soient les principaux déclarants dans le monde et en France. Lors de la survenue d'un EI, le patient consulte généralement un médecin afin de juger de la gravité de l'EI et ce dernier peut alors effectuer une déclaration. De plus, dans

les pays où le système de pharmacovigilance n'est pas très développé ou auquel des moyens suffisants n'ont pas été alloués, les patients n'ont pas la possibilité de déclarer dès sa mise en place et le système va surtout reposer sur les professionnels de santé.

En France les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sage-femmes) ont l'obligation de signaler les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament, quel que soit le contexte de survenue (usage conforme ou non à son autorisation, erreur médicamenteuse, abus, mésusage, surdosage, exposition professionnelle) et quel que soit le mode d'exercice (79). Toutes les déclarations sont ensuite transmises au centre régional de pharmacovigilance. Les patients ont également la possibilité de déclarer des EI seuls *via* le portail en ligne de l'ANSM. Leur absence de formation au domaine de la santé peut être responsable du manque de données essentielles pour analyser certaines déclarations de pharmacovigilance.

Les principaux SOC déclarés dans le monde sont dans l'ordre décroissant :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané,
- Lésions, intoxications et complications,
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration,
- Affections gastro-intestinales,
- Affections du système nerveux.

Nous pouvons les mettre en relation avec les principaux termes déclarés : « rash », « urticaire », « prurit » et « angioœdème » sont des EI cutanés qui appartiennent au premier SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Le terme « inefficacité médicamenteuse » appartient au SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Les termes « effet toxique de divers agents », « surdosage » et « suicide » peuvent être associés au deuxième SOC Lésions, intoxications et complications. Les « vomissements » et les « nausées » peuvent être associés au SOC Affections gastro-intestinales.

Pour la France les principaux SOC déclarés apparaissent dans un ordre différent :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané,
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration,
- Affections hépatobiliaires,
- Affections gastro-intestinales,

- Lésions, intoxications et complications d'interventions.

Comme pour ceux du monde, nous pouvons relier chaque terme déclaré en France à un SOC. Plusieurs d'entre eux se répètent mais les termes « cytolyse hépatique » et « hépatite » appartiennent au SOC Affections hépatobiliaires et les « thrombopénies » appartiennent au SOC Affections hématologiques et du système lymphatique.

Que ce soit dans le monde (28,8 %) ou en France (24,2%), le SOC majoritaire est celui des Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Or, les EI qu'il rassemble sont présents dans le RCP des médicaments à base de paracétamol (urticaire, rash cutané) et sont classés comme EI rares (avec une fréquence comprise entre 1/10000 et 1/1000). Il n'est pas étonnant que ces EI soient plus déclarés que les autres ; il s'agit de manifestations cliniques bruyantes plus facilement observables que des altérations hématologiques (comme une thrombopénie) et qui, de fait, sont plus susceptibles d'être rapportées par les patients devant leur impact fonctionnel quotidien. L'inefficacité médicamenteuse est un EI difficile à évaluer sans contexte clinique (ex : douleur trop importante non soulagée par le paracétamol seul, une migraine ne cédant pas au paracétamol...) mais il reste très présent : 5,6 % dans le monde et 11 % en France où il occupe la première place des termes rapportés dans les déclarations.

Les symptômes « nausées » et « vomissements » sont présents dans le RCP du paracétamol mais en tant que symptômes de surdosage apparaissant généralement dans les 24 premières heures. La cytolysé hépatique est également mentionnée dans l'encart surdosage du paracétamol. En France, la cytolysé hépatique est le deuxième terme le plus rapporté avec 6,1 % et l'hépatite est 7^{ème} (3,2 %). Ces deux EI sont présents dans le RCP du paracétamol avec une fréquence indéterminée. À partir des données présentes dans VigiBase™ pour la France nous pouvons déterminer que la cytolysé hépatique représente 6,14 % des EI déclarés en France et que l'hépatite représente 3,23 % des EI.

Pour le monde, le terme suicide arrive à la 9^{ème} position mais il n'en pas mentionné pour la France. Une étude de grande envergure a été menée sur tous les patients admis pour tentative de suicide au paracétamol entre 1994 et 2003 à l'hôpital Rigshospitalet de Copenhague au Danemark (80). Sur les 1019 patients admis, la majorité d'entre eux étaient des femmes (cf annexe 6). L'intoxication médicamenteuse volontaire est le premier moyen le plus utilisé par les femmes pour se suicider (81).

Dans le monde, 33,8 % des EI déclarés pour le paracétamol ont été cotés comme graves contre 44,2 % des EI déclarés en France. Cependant le taux de données manquantes est

important, presque 24 % pour le monde et 13 % pour la France. Ces EI ont entraîné le décès du patient dans 10,3 % des cas dans le monde et dans 2,4 % des cas en France ; ils ont entraîné ou prolongé une hospitalisation dans 16,3 % des cas dans le monde et dans 32,4 % des cas en France. Cette différence dans le profil des EI graves peut s'expliquer en partie par les molécules co-déclarées avec le paracétamol. Au niveau mondial, les quatre principaux ingrédients considérés comme suspects ou co-responsables de l'EI sont l'ibuprofène (4,6 %), l'acide acétylsalicylique (2,2 %) et ex-aequo en troisième position, le tramadol et l'association amoxicilline/acide clavulanique avec 2 % chacun. Nous retrouvons également l'oxycodone (1,6 %) et l'alcool (1,6 %), ingrédients actifs connus pour causer des dépendances et de nombreux EI. L'oxycodone est notamment associée à de nombreuses overdoses aux États-Unis d'Amérique. Pour la France, les quatre principaux ingrédients considérés comme suspects ou co-responsables de l'EI sont le tramadol (5,6 %), l'ibuprofène (5,3 %), ex-aequo en troisième position, le kétoprofène et l'association amoxicilline/acide clavulanique avec 3,8 % chacun. Lors de la survenue d'EI, le paracétamol est donc pris majoritairement avec d'autres antidouleurs de paliers différents : pour le palier 1 nous avons l'ibuprofène ou le kétoprofène, pour le palier 2 nous avons le tramadol et pour le palier 3 nous avons l'oxycodone. En France, l'oxycodone n'est pas mentionnée dans la liste des dix ingrédients actifs co-administrés avec le paracétamol. Cette molécule est classée en tant que stupéfiant et est régie par des règles strictes de délivrance qui rendent son obtention plus compliquée qu'aux États-Unis.

B. Limites de cette étude

Notre étude repose sur la notification d'effets indésirables qui est réalisée de manière non systématique en cas de suspicion de causalité entre le médicament et l'effet observé. Une revue systématique de 2006 portant sur la sous-estimation du nombre d'effets indésirables réels estime que moins de 10% des effets indésirables sont notifiés ce qui constitue un biais de déclaration. De plus, il existe un autre biais, de sélection, portant sur la notification des EI graves qui est plus exhaustive que celle des cas non graves (82). De la même manière, les EI considérés comme « connus » sont souvent moins notifiés que les autres EI.

Les données fournies lors des déclarations de pharmacovigilance sont parfois lacunaires : dans notre étude il manque de temps à autre les données liées à l'âge, au sexe du

patient, à la qualification du déclarant ou à la gravité de l'effet indésirable signalé. Cette absence de donnée peut être due à la personne qui déclare. Dans certains pays comme aux États-Unis d'Amérique et à moindre degré en France, les patients peuvent déclarer des EI sans passer par un professionnel de Santé. Or, les patients ont bien souvent des termes moins précis que les professionnels lorsqu'il s'agit de remplir un formulaire de déclaration d'EI. De plus, tous les systèmes de pharmacovigilance du monde ne sont pas anciens et parfaitement fonctionnels : dans les pays où peu de moyens sont alloués à cette activité, la réévaluation de chaque cas par une personne compétente n'est pas systématique, ce qui peut avoir un impact sur la fiabilité des informations disponibles dans la déclaration finale enregistrée au niveau de VigiBase™.

C. Points forts de cette étude

Nous avons réalisé cette étude à partir de la plus grande base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase™. Cette BDD de l'OMS compile les données issues de près de 172 pays et rassemble plus de 25 millions de rapports d'effets indésirables attribués à des médicaments.

À partir de cette BDD, nous avons extrait la totalité des EI recensés dans le monde pour la molécule « paracétamol » depuis 1968 (date de création de VigiBase™) jusqu'à aujourd'hui (le 20/06/21) soit 165 343 déclarations répertoriées dans le monde et 19 267 en France. Nous avons obtenu des données concernant l'âge et le sexe des patients et la profession du déclarant lorsqu'elles étaient présentes et ce, pour toutes les déclarations d'EI.

4. Conclusion

Les effets indésirables du paracétamol dans le monde ont été déclarés principalement aux États-Unis, en France, en Corée du Sud et à Singapour, des pays avec un IDH élevé. Ces EI concernent principalement les femmes âgées de 18 à 44 ans et sont majoritairement déclarés par les médecins et les patients ou leur entourage. De manière intéressante, le profil des EI est légèrement différent de celui présent dans le RCP du paracétamol. Cela peut s'expliquer par le fait que ces deux sources d'informations sont complémentaires : les données du RCP sont majoritairement issues des essais cliniques qui documentent des EI fréquents et précoces tandis que les données de pharmacovigilance apportent des données sur les EI survenant en conditions réelles, notamment graves ou inhabituels. Cela peut concerner des EI plus rares, apparaissant plus tardivement ou résultant de situations non explorées dans les essais cliniques (par exemple, les intoxications médicamenteuses volontaires) ou des effets indésirables graves. Notre étude vient donc documenter des EI peu mentionnés dans le RCP comme les EI dermatologiques et alerter sur le risque d'EIG. Ainsi, un tiers des effets indésirables déclarés dans le monde correspondent à des EI graves et 10,3 % d'entre eux sont des cas de décès. Ainsi, même si elles sont sujettes à d'autres biais spécifiques (de reconnaissance et de déclaration notamment), les déclarations de pharmacovigilance viennent étendre nos connaissances et apporter un nouvel éclairage sur la tolérance du paracétamol.

**Partie IV : Analyse de l'évolution des
données de remboursement
pour le paracétamol en France
entre 2019 et 2020**

1. Objectif

Au travers des données de remboursement des médicaments contenant du paracétamol comme seul principe actif, nous avons tenté d'établir si le contexte sanitaire de la COVID19 avait eu un impact sur l'évolution des consommations de paracétamol entre les années 2019 et 2020.

2. Matériel et méthode

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive à partir de données anonymisées de l'Assurance Maladie. Ces dernières englobent les données de remboursement de tous les régimes d'assurance maladie de France. Deux périodes sont investiguées : du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2019 (première période) et du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2020 (seconde période).

B. Méthodologie

Dans un premier temps nous avons étudié les données de la classe ATC (Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique) « paracétamol » de toutes les spécialités en 2019 puis en 2020.

Dans un second temps, nous avons détaillé les consommations de paracétamol pour chaque forme pharmaceutique (comprimé, gélule, effervescent, orodispersible, sachet, sirop et suppositoire) selon les régions, les tranche d'âge et le sexe pour chacune des deux années.

À l'aide de la base de données « Open Medic » mise à disposition gratuitement par l'Assurance Maladie, des extractions de données pour toutes les spécialités à base de paracétamol inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables ont été réalisées pour 2019 et 2020.

La base de données « Open Medic » est complémentaire de la base « Medic'AM » et permet une analyse plus fine. En effet, Medic'AM présente des informations sur les médicaments délivrés par les pharmacies de ville et remboursés chaque mois par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, pour chaque médicament (identifié par son code CIP 13) et par type de prescripteur : nous avons donc un tableau qui présente la base de remboursement, le nombre de boîtes remboursées et les montants remboursés pour chaque spécialité par année. Sur Open Medic, nous retrouvons ces informations non pas présentées mensuellement mais par années civiles. Nous avons également des informations sur le nombre de consommateurs et pas uniquement sur le nombre de boîtes remboursées. Plus précisément, Open Medic est constituée d'un ensemble de bases annuelles portant sur l'usage du médicament délivré en pharmacie de ville de 2014 à 2020. Toutes les données sont extraites du Système National des Données de Santé (SNDS). Les données sur le médicament sont restituées au travers de la classification ATC.

Deux types de jeux de données sont disponibles :

- Les premiers jeux de données permettent d'étudier les dépenses de médicaments (montants remboursés et remboursables) ainsi que le nombre de boîtes délivrées en fonction d'éléments descriptifs sur les bénéficiaires (tranche d'âge, sexe, région de résidence) ou sur la spécialité du prescripteur (de ville ou hospitalier) pour une année.
- Les seconds jeux de données ont été constitués en complément des bases ci-dessus pour restituer le nombre de personnes ayant consommé des médicaments à différents niveaux de regroupement. Les indicateurs sur les montants et le nombre de boîtes sont également mis à disposition sur ces différents niveaux intermédiaires (83).

Les variables présentes dans cette base de données sont présentées dans l'annexe 7.

Les données de l'Assurance maladie, bien qu'exhaustives sur les montants remboursés aux assurés sociaux, ne sont pas exemptes de discordances du fait du mode de calcul des montants remboursés intégrant ou non les honoraires de dispensation des pharmaciens d'officine. Par exemple, les honoraires de dispensation au conditionnement ne sont pas inclus dans les montants remboursés. (84)

Le paracétamol appartient à cinq classes ATC :

- La N02BE01 lorsqu'il est le seul principe actif.
- La N02BE51 lorsqu'il est « en association sauf aux psycholeptiques ».
- La N02BE71 lorsqu'il est associé à des psycholeptiques.
- La N02AJ06 lorsqu'il est associé à de la codéine.
- La N02AJ13 lorsqu'il est associé au tramadol.

Dans le cadre de ce travail, nous ne nous intéresserons qu'à la première catégorie, N02BE01 « PARACETAMOL ».

C. Critères d'inclusion

Les patients pris en compte pour cette étude sont les assurés sociaux et leurs ayants droit. Ils doivent avoir été remboursés pour au moins une boîte d'une spécialité à base de paracétamol (seul PA) en 2019 ou en 2020.

3. Données de remboursement de l'assurance maladie pour le paracétamol en 2019 et 2020

Pour les années 2019 et 2020, le nombre de consommateurs et de boîtes de paracétamol par région a été identifié dans le tableau 6.

Régions	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Régions et Départements d'outre-mer	1 312 738 (3,27 %)	9 104 784 (2,16 %)	1 232 240 (3,28 %)	8 516 369 (2,05 %)
Île-de-France	6 893 062 (17,18 %)	67 338 728 (15,99 %)	6 432 215 (17,11 %)	65 314 690 (15,74 %)
Centre-Val de Loire	1 447 612 (3,61 %)	16 290 317 (3,87 %)	1 348 007 (3,59 %)	16 067 152 (3,87 %)
Bourgogne-Franche-Comté	1 654 515 (4,12 %)	18 516 626 (4,40 %)	1 545 167 (4,11 %)	18 273 066 (4,40 %)
Normandie	1 982 160 (4,94 %)	23 321 255 (5,54 %)	1 851 987 (4,93 %)	23 234 026 (5,60 %)
Hauts-de-France	3 847 388 (9,59 %)	42 282 114 (10,04 %)	3 658 909 (9,73 %)	42 267 910 (10,19 %)
Grand Est	3 378 494 (8,42 %)	35 916 378 (8,53 %)	3 188 883 (8,48 %)	35 729 854 (8,61 %)
Pays de la Loire	2 201 125 (5,49 %)	23 252 605 (5,52 %)	2 063 202 (5,49 %)	22 945 010 (5,53 %)
Bretagne	1 955 984 (4,88 %)	20 757 449 (4,93 %)	1 824 380 (4,85 %)	20 472 873 (4,93 %)
Nouvelle Aquitaine	3 572 880 (8,91 %)	40 932 696 (9,72 %)	3 351 417 (8,91 %)	40 471 089 (9,75 %)
Occitanie	3 579 346 (8,92 %)	37 761 549 (8,97 %)	3 327 873 (8,85 %)	37 265 229 (8,98 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	4 625 287 (11,53 %)	48 700 510 (11,53 %)	4 288 137 (11,41 %)	47 794 596 (11,52 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	3 362 262 (8,38 %)	36 370 901 (8,64 %)	3 168 676 (8,43 %)	35 962 344 (8,67 %)
Inconnue	304 420 (0,76 %)	603 301 (0,14 %)	317 452 (0,84 %)	629 674 (0,15 %)
Total	40 117 273	421 149 213	37 598 545	414 943 882

Tableau 6 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées, de paracétamol par région, en 2019 et 2020

Le tableau 7 détaille la répartition en pourcentage du nombre de boîtes remboursées pour chaque forme pharmaceutique en 2019 et 2020. Nous constatons

une augmentation des consommations de comprimés et de gélules entre 2019 et 2020 et une diminution des autres formes pharmaceutique.

	Pourcentage total de boîtes en 2019 (%)	Pourcentage total de boîtes en 2020 (%)
Comprimés	54,95 %	55,81 %
Gélules	22,94 %	23,97 %
Effervescents	14,74 %	14,35 %
Orodispersibles	0,21 %	0,17 %
Sachets	2,96 %	2,63 %
Sirops	3,42 %	2,46 %
Suppositoires	0,78 %	0,61 %
Nombre total de boîtes	421 143 445	414 943 882

Tableau 7 : Répartition en pourcentage du nombre de boîtes remboursées en 2019 et 2020 pour chaque forme pharmaceutique

A. Données de remboursement du paracétamol toutes formes confondues en 2019

En 2019, 39 670 611 consommateurs ont généré le remboursement de 421 143 445 boîtes de paracétamol toutes marques et toutes formes galéniques confondues, soit une moyenne de 10,62 boîtes/consommant/an (Bte/c).

Le nombre de consommateurs par région correspond aux patients éligibles qui ont eu un remboursement de paracétamol en 2019. Cependant, ce nombre prend en compte les personnes qui ont changé de région dans l'année et qui peuvent donc être comptées deux fois. C'est pourquoi nous observons une différence de 446 662 entre le nombre de consommateurs de paracétamol sur le fichier « Open Médic » comportant les données par classes ATC uniquement, et celui comportant les données par région pour chaque classe ATC (cf tableau 6).

De plus, le traitement des données est opéré de manière à garantir la confidentialité des informations sur les bénéficiaires ainsi que sur les professionnels de santé. Notamment, certaines modalités sont floutées (par les valeurs inconnues 0, 9, 99, 999, etc.) lorsque le seuil

critique de 10 bénéficiaires n'est pas respecté. C'est pourquoi il existe une ligne « Région inconnue » dans le tableau 6, une catégorie « Âge du bénéficiaire inconnu » et encore « Sexe du bénéficiaire inconnu » dans le tableau 9.

En 2019, 40 117 273 personnes ont eu un remboursement de paracétamol. Cette consommation s'est concentrée particulièrement dans les régions suivantes : Île-de-France (17,18%), Auvergne-Rhône-Alpes (11,53%) et Hauts-de-France (9,59%). Nous observons une consommation de 9,77 Bte/c en Île-de-France, de 10,53 Bte/c en Auvergne-Rhône-Alpes et de 10,99 Bte/c dans les Hauts-de-France. Cette répartition régionale des consommations sera prise comme référence pour la suite de cette étude. Sur le plan national, le nombre de consommateurs de référence pour 2019 est de 39 670 611 pour 421 143 445 boîtes consommées.

B. Données de remboursement du paracétamol toutes formes confondues en 2020

En 2020, 37 233 825 consommateurs ont généré le remboursement de 414 943 882 boîtes de paracétamol toutes marques et toutes formes galéniques confondues, soit une moyenne de 11,14 Bte/c.

En France, 65 millions d'assurés sociaux ont bénéficié de la Sécurité sociale en 2020 (85). Ainsi, 57,28 % des français ont bénéficié d'au moins un remboursement de paracétamol en 2020.

Nous observons à nouveau une différence entre le nombre de consommateurs de paracétamol sur le fichier « Open Médic » comportant les données par classes ATC uniquement et celui comportant les données par région pour chaque classe ATC (cf tableau 6). Cette différence est de 364 720 individus.

Dans le tableau 6, nous observons qu'en 2020, 37 598 545 personnes ont eu un remboursement de paracétamol. Cette consommation s'est faite particulièrement dans les régions suivantes : Île-de-France (17,11%), Auvergne-Rhône-Alpes (11,41%) et Hauts-de-France (9,73%). Nous retrouvons une répartition des consommations similaire à celle de 2019.

Nous observons une consommation de 10,15 Bte/c en Île-de-France, de 11,15 Bte/c en Auvergne-Rhône-Alpes et de 11,55 Bte/c dans les Hauts-de-France.

Le nombre de consommateurs de référence pour 2020 est de 37 233 825 consommateurs pour 414 943 882 boîtes consommées.

4. Détail par forme galénique, des données de remboursement de l'assurance maladie pour le paracétamol en 2019 et 2020

A. Données de remboursement des comprimés de paracétamol

Pour les années 2019 et 2020, le nombre de consommateurs et de boîtes de paracétamol en comprimé par région a été identifié dans le tableau 8.

Régions	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Régions et Départements d'outre-mer	1 023 696 (3,3 %)	4 933 284 (2,13 %)	979 591 (3,31 %)	4 876 982 (2,11 %)
Île-de-France	5 560 565 (17,92 %)	41 757 324 (18,04 %)	5 304 392 (17,90 %)	41 343 231 (17,85 %)
Centre-Val de Loire	1 080 480 (3,48 %)	8 718 839 (3,77 %)	1 032 707 (3,49 %)	8 703 539 (3,76 %)
Bourgogne-Franche-Comté	1 224 044 (3,95 %)	9 048 040 (3,91 %)	1 167 989 (3,94 %)	9 078 755 (3,92 %)
Normandie	1 495 244 (4,82 %)	12 270 837 (5,30 %)	1 424 087 (4,81 %)	12 398 364 (5,35 %)
Hauts-de-France	3 080 959 (9,93 %)	24 253 128 (10,48 %)	2 989 889 (10,09 %)	24 774 003 (10,70 %)
Grand Est	2 635 315 (8,49 %)	19 546 780 (8,45 %)	2 546 237 (8,59 %)	19 870 904 (8,58 %)
Pays de la Loire	1 615 059 (5,21 %)	11 686 751 (5,05 %)	1 544 986 (5,21 %)	11 712 188 (5,06 %)
Bretagne	1 344 653 (4,33 %)	9 409 850 (4,07 %)	1 274 217 (4,30 %)	9 369 051 (4,05 %)
Nouvelle Aquitaine	2 737 344 (8,82 %)	22 137 532 (9,57 %)	2 600 795 (8,78 %)	22 096 557 (9,54 %)
Occitanie	2 756 618 (8,89 %)	20 097 958 (8,68 %)	2 595 783 (8,76 %)	19 994 660 (8,63 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	3 563 903 (11,49 %)	27 060 311 (11,69 %)	3 375 691 (11,39 %)	26 925 973 (11,63 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	2 669 160 (8,60 %)	20 136 734 (8,70 %)	2 540 121 (8,57 %)	20 050 104 (8,66 %)
Inconnue	236 387 (0,76 %)	356 493 (0,15 %)	250 002 (0,84 %)	373 040 (0,16 %)
Total	31 023 427	231 413 861	29 626 487	231 567 351

Tableau 8 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme comprimé par région en 2019 et 2020

Il existe trente-neuf spécialités de comprimés remboursées.

En 2019, 231 413 861 boîtes de comprimés ont été remboursées pour 31 023 427 personnes, soit en moyenne 7,46 Bte/c. En 2020, 231 567 351 boîtes de comprimés ont été remboursées pour 29 626 487 personnes, soit en moyenne 7,82 Bte/c. Les formes « comprimés » sont majoritaires, près de 45,58 % des assurés sociaux ont eu un remboursement pour des comprimés de paracétamol en 2020.

Le détail des consommations par régions est présenté dans le tableau 8 : nous observons que la consommation de comprimés de paracétamol a eu lieu majoritairement dans les régions Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes et Hauts-de-France. Pour les deux années, nous retrouvons une répartition des consommations similaire à la consommation globale par régions de l'année de référence.

Nous observons peu de différences entre les consommations moyennes de 2019 et de 2020 mais elles sont toujours supérieures aux consommations moyennes de référence :

- Île-de-France 7,51 Bte/c en 2019 et 7,79 Bte/c en 2020.
- Auvergne-Rhône-Alpes 7,59 Bte/c en 2019 et 7,98 Bte/c en 2020.
- Hauts-de-France 7,87 Bte/c en 2019 et 8,29 Bte/c en 2020.

	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Tranche 0 - 19 ans	3 298 426 (10,63 %)	9 449 314 (4,08 %)	2 746 254 (9,27 %)	7 808 348 (3,37 %)
Tranche 20 - 59 ans	18 622 477 (60,03 %)	100 477 419 (43,42 %)	17 561 062 (59,28 %)	97 101 529 (41,93 %)
Tranche 60 et +	9 091 476 (29,30 %)	121 307 907 (52,42 %)	9 309 801 (31,42 %)	126 501 439 (54,63 %)
Âge du bénéficiaire inconnu	11 048 (0,04 %)	179 221 (0,08 %)	9 370 (0,03 %)	156 035 (0,07 %)
Homme	13 342 551 (43 %)	92 973 132 (40,18 %)	12 716 633 (43 %)	93 656 566 (40,44 %)
Femme	17 680 773 (57 %)	138 439 732 (59,82 %)	16 909 768 (57 %)	137 909 751 (59,55 %)
Sexe du bénéficiaire inconnu	103	997 (0 %)	86	1 034 (0%)

Tableau 9 : Données socio-démographiques de consommation des comprimés

Les données par tranche d'âge et par sexe sont présentées dans le tableau 9. Les comprimés sont majoritairement prescrits chez les 20 – 59 ans :

- En 2019, 60,03 % des consommateurs consomment 43,42 % des boîtes. La consommation moyenne est de 5,4 Bte/c.
- En 2020, 59,28 % des consommateurs consomment 41,93 % des boîtes de comprimés. Nous avons une consommation moyenne de 5,53 Bte/c dans cette tranche d'âge.

En 2019, 10,63 % des consommateurs contre 9,27 % en 2020 appartiennent à la tranche d'âge 0 - 19 ans. Dans cette tranche d'âge, pour les deux années, nous avons une consommation moyenne de 2,85 Bte/c.

Dans la tranche d'âge la plus âgée, la consommation augmente très fortement quelle que soit l'année : 13,34 Bte/c en 2019 et 13,58 Bte/c en 2020. Les consommateurs de cette tranche d'âge consomment 52,4 % de l'ensemble des boîtes en 2019 et 54,6 % en 2020 alors qu'ils ne représentent que 30 % du nombre total de consommateurs de comprimés.

En 2019 et 2020, les femmes ont consommé plus de comprimés de paracétamol. Nous avons 57 % de femmes pour 43 % d'hommes pour un sex-ratio homme/femme de 0,75. Les femmes ont consommé environ 60 % des boîtes de comprimés remboursées ces deux années.

B. Données de remboursement pour les gélules

Pour les années 2019 et 2020, le nombre de consommateurs et de boîtes de paracétamol en gélule par région a été identifié dans le tableau 10.

Régions	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Régions et Départements d'outre-mer	214 846 (2,23 %)	1 086 145 (1,12 %)	105 744 (1,12 %)	270 478 (0,27 %)
Île-de-France	1 380 435 (14,31 %)	12 688 450 (13,13 %)	237 725 (2,52 %)	770 419 (0,77 %)
Centre-Val de Loire	364 317 (3,78 %)	4 105 774 (4,25 %)	221 299 (2,35 %)	628 364 (0,63 %)
Bourgogne-Franche-Comté	502 121 (5,2 %)	5 156 872 (5,34 %)	253 644 (2,69 %)	728 045 (0,73 %)
Normandie	518 843 (5,38 %)	5 931 196 (6,14 %)	455 850 (4,84 %)	2 405 034 (2,42 %)
Hauts-de-France	946 400 (9,81 %)	8 885 216 (9,2 %)	758 889 (8,06 %)	4 434 500 (4,46 %)
Grand Est	895 939 (9,29 %)	8 917 300 (9,23 %)	965 154 (10,24 %)	5 256 471 (5,28 %)
Pays de la Loire	520 390 (5,39 %)	5 878 575 (6,09 %)	1 105 192 (11,73 %)	6 769 347 (6,81 %)
Bretagne	570 515 (5,91 %)	6 361 770 (6,6 %)	1 058 521 (11,24 %)	6 177 092 (6,21 %)
Nouvelle Aquitaine	899 855 (9,33 %)	9 844 024 (10,2 %)	664 191 (7,05 %)	9 570 320 (9,62 %)
Occitanie	935 052 (9,69 %)	9 317 834 (9,65 %)	771 378 (8,19 %)	11 316 083 (11,38 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	937 485 (9,72 %)	9 607 141 (9,95 %)	1 045 381 (11,10 %)	19 135 520 (19,24 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	908 026 (9,41 %)	8 690 066 (9 %)	1 430 007 (15,18 %)	27 054 845 (27,20 %)
Inconnue	52 931 (0,55 %)	132 301 (0,14 %)	347 766 (3,69 %)	4 957 791 (4,98%)
Total	9 647 155	96 602 664	9 420 741	99 474 309

Tableau 10 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme gélule par région en 2019 et 2020

Il existe dix-sept spécialités de gélules remboursées en 2019 et dix-huit spécialités en 2020 (commercialisation du Dafalgan® 1000 en gélules le 23/11/2020). Certaines spécialités de gélules contiennent un comprimé et non pas de la poudre comme la plupart des gélules. C'est le cas notamment du Doliprane® 1000 mg en gélule.

En 2019, 96 602 664 boîtes de gélules ont été remboursées pour 9 647 155 personnes, soit en moyenne 10 Bte/c. En 2020, 99 474 309 boîtes de gélules ont été remboursées pour 9 420 741 personnes, soit en moyenne 10,56 Bte/c. Près de 14,5 % des assurés sociaux ont eu un remboursement pour des gélules de paracétamol en 2020.

Le détail des consommations par région est présenté dans le Tableau 10. En 2019, les 3 plus grosses régions consommatrices sont les mêmes que pour la période de référence mais dans un ordre légèrement différent : nous observons l'Île-de-France puis les Hauts-de-France et enfin la région Auvergne-Rhône-Alpes. Les régions Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse restent dans le même ordre de grandeur.

En 2020, la région qui consomme le plus de gélules est la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse avec 15,20 % des consommateurs avec une moyenne de 18,9 Bte/c. Nous retrouvons ensuite la région Pays de la Loire (11,74 % et 6,03 Bte/c) puis la Bretagne (11,25 % et 5,79 Bte/c). La répartition des consommateurs par région pour les gélules diffère par rapport à la répartition observée pour l'année 2019, toutes formes confondues. La région Île-de-France, habituellement première consommatrice, est en onzième position.

Les données par tranche d'âge et par sexe sont présentées dans le tableau 11.

Les gélules sont majoritairement prescrites chez les 20 – 59 ans avec environ 45,5 % des consommateurs qui consomment un peu moins de 25 % des boîtes. Nous avons une consommation moyenne entre les deux années de 5,6 Bte/c dans cette tranche d'âge.

En 2019, la tranche d'âge 0 - 19 ans concerne 11,62 % des consommateurs avec une consommation moyenne de 2,63 Bte/c ; en 2020 elle concerne 9,76 % des consommateurs avec une consommation moyenne de 2,65 Bte/c.

Dans la tranche d'âge 60 ans et plus, en 2019, la consommation augmente à 16,96 Bte/c. Cette tranche consomme environ 72 % des boîtes pour 42,47 % des consommateurs en 2019 et 73 % des boîtes pour 44,8 % des consommateurs (soit 17,2 Bte/c) en 2020.

Les femmes consomment plus de gélules de paracétamol : 65 % de femmes en 2019 (sex-ratio homme/femme de 0,54) consomment ~70 % des boîtes et 68 % de femmes en 2020 (sex-ratio homme/femme de 0,47) consomment ~86 % des boîtes.

	2019		2020	
	Consomphants (%)	Nombre de boîtes (%)	Consomphants (%)	Nombre de boîtes (%)
Tranche 0 - 19 ans	1 121 163 (11,62 %)	2 948 713 (3,05 %)	919 678 (9,76 %)	2 435 806 (2,45 %)
Tranche 20 - 59 ans	4 425 926 (45,88 %)	24 138 164 (24,99 %)	4 277 767 (45,41 %)	24 412 629 (24,54 %)
Tranche 60 et +	4 097 472 (42,47 %)	69 477 983 (71,92 %)	4 220 817 (44,80 %)	72 590 559 (72,97 %)
Âge du bénéficiaire inconnu	2 594 (0,03 %)	37 804 (0,04 %)	2 479 (0,03 %)	35 315 (0,04 %)
Homme	3 373 188 (35 %)	28 703 784 (29,71%)	3 017 843 (32 %)	14 149 927 (14,22 %)
Femme	6 273 953 (65 %)	67 898 737 (70,29 %)	6 402 873 (68 %)	85 324 248 (85,78 %)
Sexe du bénéficiaire inconnu	14 (0 %)	143 (0 %)	25 (0 %)	134 (0 %)

Tableau 11 : Données socio-démographiques de consommation de gélules

À propos des formes solides, comprimés et gélules :

- *Entre 2019 et 2020, nous observons une diminution du nombre de consommateurs mais une légère augmentation du nombre de boîtes de paracétamol remboursées ce qui traduit une hausse de la consommation de ces formes par consommant.*
- *Pour ce qui est de la répartition par région, pour les comprimés, la répartition suit celle de l'année de référence pour les deux années concernées. Pour les gélules, l'ordre des régions est perturbé par rapport à l'année de référence. En 2019, nous observons une inversion de la 2^{ème} et 3^{ème} place avec les Hauts-de-France avant la région Auvergne-Rhône-Alpes. En 2020, aucune des régions de l'année de référence n'est parmi les régions ayant obtenu le plus de remboursements. La première région est Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse puis nous avons la région Pays de la Loire et enfin la Bretagne.*
- *Si nous nous intéressons aux tranches d'âge, entre 2019 et 2020, pour les deux formes pharmaceutiques, nous constatons une diminution des remboursements dans la tranche d'âge des 0 - 19 ans au profit de la tranche d'âge des 60 ans et plus.*
- *Les remboursements en fonction du sexe sont similaires entre 2019 et 2020 pour les comprimés et les gélules.*

C. Données de remboursement pour les formes effervescentes

Pour les années 2019 et 2020, le nombre de consommateurs et de boîtes de paracétamol en comprimé et sachet effervescent par région a été identifié dans le tableau 12.

Régions	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Régions et Départements d'outre-mer	467 847 (5,93 %)	2 005 410 (3,23 %)	409 563 (5,75 %)	1 805 536 (3,03 %)
Île-de-France	977 851 (12,39 %)	7 443 169 (11,99 %)	898 448 (12,61 %)	7 061 769 (11,86 %)
Centre-Val de Loire	270 725 (3,43 %)	2 297 987 (3,70 %)	243 655 (3,42 %)	2 211 437 (3,71 %)
Bourgogne-Franche-Comté	398 578 (5,05 %)	3 145 378 (5,07 %)	355 072 (4,98 %)	3 018 004 (5,07 %)
Normandie	413 431 (5,24 %)	3 492 187 (5,63 %)	367 563 (5,16 %)	3 389 458 (5,69 %)
Hauts-de-France	736 065 (9,33 %)	6 019 899 (9,7 %)	667 506 (9,37 %)	5 857 018 (9,83 %)
Grand Est	632 701 (8,02 %)	5 048 058 (8,13 %)	571 052 (8,01 %)	4 882 330 (8,20 %)
Pays de la Loire	530 413 (6,72 %)	3 933 866 (6,34 %)	480 243 (6,74 %)	3 809 447 (6,40 %)
Bretagne	448 190 (5,68 %)	3 476 308 (5,6 %)	400 614 (5,62 %)	3 354 368 (5,63 %)
Nouvelle Aquitaine	701 384 (8,89 %)	6 233 616 (10,04 %)	630 061 (8,84 %)	5 975 000 (10,03 %)
Occitanie	645 434 (8,18 %)	5 465 642 (8,81 %)	582 156 (8,17 %)	5 257 139 (8,83 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 029 190 (13,04 %)	8 452 710 (13,62 %)	934 487 (13,12 %)	8 119 080 (13,63 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	594 704 (7,54 %)	4 976 599 (8,02 %)	537 761 (7,55 %)	4 745 040 (7,97 %)
Inconnue	43 557 (0,55 %)	68 022 (0,11 %)	47 112 (0,66 %)	73 879 (0,12 %)
Total	7 890 070	62 058 851	7 125 293	59 559 505

Tableau 12 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme effervescente par région en 2019 et 2020

Il existe vingt-sept spécialités effervescentes remboursées en 2019. Vingt-quatre sont des comprimés effervescents, trois sont des sachets de poudre effervescente pour solution buvable commercialisés par Efferalgan®. En 2020, il n'en reste que vingt-cinq.

En 2019, 7 890 070 consommateurs ont obtenu un remboursement pour 62 058 851 boîtes de spécialités effervescentes. En 2020, 7 125 293 consommateurs ont obtenu un remboursement pour 59 559 505 boîtes. La consommation moyenne est plus importante en 2020 (8,36 Bte/c) qu'en 2019 (7,87 Bte/c).

Le détail des consommations par région est présenté dans le tableau 12 : pour les deux années, nous observons une majorité de consommateurs en Auvergne-Rhône-Alpes (~ 13 %) puis en Île-de-France (~ 12,5 %) et enfin dans les Hauts-de-France (~ 9,3 %). Par rapport aux données de référence de 2019, l'ordre des régions varie légèrement : la région Île-de-France arrive en deuxième position et Auvergne-Rhône-Alpes, qui est en seconde position dans l'année de référence, est en première position. Les consommations moyennes par patient sont aussi inférieures à la moyenne annuelle de 10,62 Bte/c.

Les données par tranches d'âge et par sexe sont présentées dans le tableau 13.

	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Tranche 0 - 19 ans	872 125 (11,05 %)	2 061 178 (3,32 %)	712 207 (10 %)	1 696 530 (2,85 %)
Tranche 20 - 59 ans	3 850 919 (48,81 %)	22 090 700 (35,6 %)	3 393 091 (47,62 %)	20 174 464 (33,87 %)
Tranche 60 et +	3 159 581 (40,05 %)	37 786 718 (60,89 %)	3 013 565 (42,29 %)	37 585 076 (63,11 %)
Âge du bénéficiaire inconnu	7 445 (0,09 %)	120 255 (0,19 %)	6 430 (0,09 %)	103 435 (0,17 %)
Homme	3 487 658 (44,2%)	27 125 204 (43,71 %)	3 150 148 (44,21 %)	26 189 114 (43,97 %)
Femme	4 402 400 (55,8 %)	34 933 537 (56,29 %)	3 975 145 (55,79 %)	33 370 391 (56,03 %)
Sexe du bénéficiaire inconnu	12 (0 %)	110 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tableau 13 : Données socio-démographiques de consommation des formes effervescentes

La répartition des consommateurs est similaire entre les deux années pour les formes effervescentes. Elles sont majoritairement prescrites chez les 20 – 59 ans avec ~48 % des consommateurs qui consomment 35,6 % des boîtes (5,74 Bte/c) en 2019 et 33,87 % des boîtes (5,95 Bte/c) en 2020. La tranche d'âge 0 - 19 ans concerne environ 10,5 % des consommateurs avec une consommation moyenne de 2,38 Bte/c. Dans la tranche d'âge 60 ans et plus, la consommation augmente à 11,95 Bte/c en 2019 et 12,47 Bte/c en 2020. Les plus de 60 ans consomment plus de 61 % des boîtes alors qu'ils ne représentent que 41 % des consommateurs.

Pour les deux années, les femmes consomment plus de comprimés de paracétamol : nous avons 56 % de femmes pour 44 % d'hommes soit un sex-ratio homme/femme de 0,79.

D. Données de remboursement pour les comprimés orodispersibles

Il existe trois spécialités de comprimés orodispersibles remboursées. L'une d'elle (Efferalganmed 250 mg, comprimé dispersible®) a été commercialisée en janvier 2021. Les données de remboursement suivantes concernent donc uniquement les spécialités Paralyoc® en 250 et 500 mg.

En 2019, 903 693 boîtes de lyophilisats oraux ont été remboursées pour 203 188 personnes. Les remboursements de lyophilisats représentent 0,21 % du total des boîtes de paracétamol remboursées en 2019.

En 2020, 697 693 boîtes de lyophilisats oraux ont été remboursées pour 144 138 personnes. Les remboursements de lyophilisats représentent 0,17 % du total des boîtes de paracétamol remboursées en 2020.

Les remboursements pour cette forme pharmaceutique, sachant que le Paralyoc® ne contient aucun excipient sous forme de sel, étant anecdotiques, nous ne détaillerons pas les chiffres par région, par âge et par sexe.

À propos des formes à libération modifiée, comprimés effervescents et orodispersibles :

- *Entre 2019 et 2020 nous observons une diminution du nombre de consommateurs et du nombre de boîtes de paracétamol remboursées.*
- *Pour ce qui est de la répartition par région, pour les comprimés effervescents, l'ordre des régions est perturbé par rapport à l'année de référence. En 2019 et en 2020, nous observons une inversion de la 1^{ère} et de la 2^{ème} place avec Auvergne-Rhône-Alpes avant la région Île-de-France.*
- *Si nous nous intéressons aux tranches d'âge, entre 2019 et 2020, nous avons une diminution de remboursement dans les tranches d'âge des 0 - 19 ans et 20 -59 ans au profit de la tranche d'âge des 60 ans et plus.*
- *Les remboursements en fonction du sexe sont similaires entre 2019 et 2020 pour les formes effervescentes.*

E. Données de remboursement pour les sirops

Pour les années 2019 et 2020, le nombre de consommateurs et de boîtes de paracétamol en sirop par région a été identifié dans le tableau 14.

Régions	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Régions et Départements d'outre-mer	206 092 (4,18 %)	555 027 (3,86 %)	169 905 (4,1 %)	390 727 (3,83 %)
Île-de-France	1 028 072 (20,85 %)	3 021 966 (21 %)	875 050 (21,11 %)	2 184 639 (21,41 %)
Centre-Val de Loire	169 892 (3,45 %)	487 693 (3,39 %)	141 200 (3,41 %)	339 299 (3,32 %)
Bourgogne-Franche-Comté	186 467 (3,78 %)	569 162 (3,96 %)	154 393 (3,73 %)	394 500 (3,87 %)
Normandie	237 017 (4,81 %)	727 038 (5,05 %)	196 640 (4,74 %)	504 217 (4,94 %)
Hauts-de-France	514 848 (10,44 %)	1 652 790 (11,49 %)	432 644 (10,44 %)	1 176 599 (11,53 %)
Grand Est	387 587 (7,86 %)	1 146 958 (7,97 %)	326 703 (7,88 %)	826 623 (8,10 %)
Pays de la Loire	246 740 (5 %)	705 155 (4,9 %)	205 519 (4,96 %)	489 575 (4,80 %)
Bretagne	204 286 (4,14 %)	573 243 (3,98 %)	169 726 (4,09 %)	389 180 (3,81 %)
Nouvelle Aquitaine	381 106 (7,73 %)	1 087 666 (7,56 %)	320 086 (7,72 %)	762 849 (7,48 %)
Occitanie	405 848 (8,23 %)	1 153 487 (8,02 %)	339 961 (8,20 %)	810 018 (7,94 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	556 425 (11,28 %)	1 558 191 (10,83 %)	466 177 (11,25 %)	1 101 232 (10,79 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	397 663 (8,06 %)	1 131 109 (7,86 %)	339 820 (8,2 %)	822 450 (8,06 %)
Inconnue	9 306 (0,19 %)	19 803 (0,14 %)	6 906 (0,17 %)	13 208 (0,13 %)
Total	4 931 349	14 389 288	4 144 730	10 205 116

Tableau 14 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées, de sirops de paracétamol par région en 2019 et 2020

Il existe trois spécialités de sirops remboursées. Les boîtes de sirops sont fournies avec des pipettes graduées en kilogrammes, jusqu'à 13 kg pour le Doliprane® et 16 kg pour l'Effergal®. Les sirops sont associés à des formes pédiatriques car pour un adulte de 60 kg,

il faudrait prendre environ 5 pipettes par dose et ainsi utiliser un tiers du flacon en une seule prise.

En 2019, 14 389 288 boîtes de sirops ont été remboursées pour 4 931 349 personnes soit en moyenne 2,91 Bte/c. En 2020, 10 205 116 boîtes de sirops ont été remboursées pour 4 144 730 personnes, soit en moyenne 2,46 Bte/c.

Pour la répartition régionale (cf tableau 14) nous retrouvons la répartition de référence : Île-de-France (~21 %) puis Auvergne-Rhône-Alpes (~11,25 %) et enfin les Hauts-de-France (10,44 %).

Les données par tranche d'âge et par sexe sont présentées dans le tableau 15.

Pour les deux années, les formes sirop sont majoritairement prescrites chez les jeunes (0 – 19 ans) avec ~96,7 % des consommateurs qui consomment 98,4 % des boîtes avec 2,97 Bte/c en 2019 et une légère diminution à 2,5 Bte/c en 2020.

La tranche d'âge 20 - 59 ans concerne ~3,2 % des consommateurs avec une consommation moyenne de 1,27 Bte/c.

Quelle que soit l'année, la tranche d'âge 60 ans et plus est anecdotique avec 0,06 % des consommateurs.

Il n'y a pas de sexe prédominant dans la consommation de sirops de paracétamol ; nous avons un sex-ratio homme/femme de 1.

	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Tranche 0 - 19 ans	4 767 673 (96,68 %)	14 180 273 (98,55 %)	4 011 335 (96,78 %)	10 033 742 (98,32 %)
Tranche 20 - 59 ans	160 877 (3,26 %)	204 168 (1,42 %)	131 120 (3,16 %)	167 253 (1,64 %)
Tranche 60 et +	2 773 (0,06 %)	4 816 (0,03 %)	2 260 (0,06 %)	4 097 (0,04 %)
Âge du bénéficiaire inconnu	26 (0 %)	31 (0 %)	15 (0 %)	24 (0 %)
Homme	2 471 141 (50,11 %)	7 435 940 (51,68 %)	2 085 657 (50,32 %)	5 286 985 (51,81 %)
Femme	2 460 196 (49,89 %)	6 953 334 (48,32 %)	2 059 045 (49,68 %)	4 918 087 (48,19 %)
Sexe du bénéficiaire inconnu	12 (0 %)	14 (0 %)	28 (0 %)	44 (0 %)

Tableau 15 : Données socio-démographiques de consommation des sirops

À propos de la forme pédiatrique sirop :

- *Entre 2019 et 2020 nous observons une diminution du nombre de consommateurs et du nombre de boîtes de paracétamol remboursées.*
- *La répartition par région suit celle de l'année de référence pour les deux années concernées.*
- *Si nous nous intéressons aux tranches d'âge, nous avons une répartition similaire des consommateurs pour les deux années.*
- *Les remboursements en fonction du sexe sont similaires entre 2019 et 2020.*

F. Données de remboursement pour les sachets

Il existe treize spécialités de sachets remboursées. Il existe plus de formes de sachets pour les enfants (80 mg, 100 mg, 150 mg...) que pour les adultes (500 mg et 1000 mg).

Pour les années 2019 et 2020, le nombre de consommateurs et de boîtes de paracétamol en sachet par région a été identifié dans le tableau 8.

Régions	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Régions et Départements d'outre-mer	157 220 (4,32 %)	376 472 (3,02 %)	129 021 (4,36 %)	310 748 (2,85 %)
Île-de-France	672 538 (18,46 %)	1 851 424 (14,83 %)	520 833 (17,60 %)	1 503 387 (13,77 %)
Centre-Val de Loire	143 250 (3,93 %)	552 365 (4,42 %)	115 170 (3,89 %)	486 705 (4,46 %)
Bourgogne-Franche-Comté	137 335 (3,77 %)	446 417 (3,58 %)	109 120 (3,69 %)	380 571 (3,49 %)
Normandie	187 867 (5,16 %)	700 766 (5,61 %)	150 364 (5,08 %)	618 686 (5,67 %)
Hauts-de-France	338 092 (9,28 %)	1 040 485 (8,33 %)	276 171 (9,33 %)	887 256 (8,13 %)
Grand Est	255 212 (7,01 %)	813 175 (6,51 %)	212 422 (7,18 %)	713 191 (6,53 %)
Pays de la Loire	209 345 (5,75 %)	839 150 (6,72 %)	171 279 (5,79 %)	765 207 (7,01 %)
Bretagne	180 244 (4,95 %)	725 763 (5,81 %)	146 833 (4,96 %)	659 076 (6,04 %)
Nouvelle Aquitaine	316 553 (8,69 %)	1 317 605 (10,55 %)	265 062 (8,96 %)	1 199 940 (10,99 %)
Occitanie	323 290 (8,87 %)	1 313 283 (10,52 %)	266 247 (9 %)	1 169 534 (10,72 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	430 030 (11,80 %)	1 500 023 (12,01 %)	349 333 (11,81 %)	1 312 984 (12,03 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	284 207 (7,80 %)	988 431 (7,92 %)	239 712 (8,10 %)	887 670 (8,13 %)
Inconnue	7 626 (0,21 %)	20 322 (0,16 %)	6 992 (0,24 %)	19 000 (0,17 %)
Total	3 642 809	12 485 681	2 958 559	10 913 955

Tableau 16 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme sachet par région en 2019 et 2020

En 2019, 12 485 681 boîtes de sachets ont été remboursées pour 3 642 809 personnes, soit en moyenne 3,43 Bte/c. En 2020, 10 913 955 boîtes de sachets ont été remboursées pour 2 958 559 personnes, soit en moyenne 3,69 Bte/c. Nous avons donc une diminution de 18,78 % des consommateurs de sachets et de 12,59 % du nombre de boîtes remboursées. Pour la répartition régionale (cf tableau 16), nous retrouvons la répartition habituelle en 2019 et en 2020 : Île-de-France puis Auvergne-Rhône-Alpes et enfin Hauts-de-France.

Les données par tranche d'âge et par sexe sont présentées dans le tableau 17.

	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Tranche 0 - 19 ans	2 936 282 (80,6 %)	5 827 870 (46,68 %)	2 307 388 (77,99 %)	4 428 610 (40,58 %)
Tranche 20 - 59 ans	337 329 (9,26 %)	1 265 571 (10,14 %)	294 514 (9,95 %)	1 172 380 (10,74 %)
Tranche 60 et +	368 874 (10,13 %)	5 388 873 (43,16 %)	356 388 (12,05 %)	5 310 044 (48,65 %)
Âge du bénéficiaire inconnu	324 (0,01 %)	3 367 (0,02 %)	269 (0,01 %)	2 921 (0,03 %)
Homme	1 734 982 (47,63 %)	4 890 523 (39,17 %)	1 397 523 (47,24 %)	4 161 727 (38,13 %)
Femme	1 907 827 (52,37 %)	7 595 158 (60,83 %)	1 561 036 (52,76 %)	6 752 228 (61,87 %)

Tableau 17 : Données socio-démographiques de consommation des sachets

Les sachets sont majoritairement consommés dans la tranche d'âge 0 – 19 ans (cf tableau 17). En 2019, cette tranche représente 80,6 % des consommateurs qui ont été remboursés pour 46,68 % des boîtes (1,98 Bte/c). Tandis qu'en 2020, 77,99 % des consommateurs sont dans cette tranche d'âge et ont consommé seulement 40,58 % des boîtes, soit une consommation moyenne de 1,92 Bte/c. La tranche d'âge 20 - 59 ans représente 9,26 % des consommateurs en 2019 et 10 % en 2020. La consommation moyenne augmente également de 3,75 Bte/c à 3,98 Bte/c (en 2020). La tranche d'âge des 60 ans et plus a la plus grosse consommation moyenne (14,61 Bte/c en 2019 et 14,9 Bte/c en 2020) alors qu'elle ne représente que 10,13 % des consommateurs en 2019 et 12,05 % en 2020.

Les femmes consomment plus de sachets que les hommes :

- En 2019, nous avons 47,63 % d'hommes pour 52,37 % de femmes (sex-ratio 0,91).
- En 2020, nous avons 47,24 % d'hommes et 52,76 % de femmes (sex-ratio 0,90).

La consommation moyenne évolue aussi entre les deux années et suit la même tendance entre hommes et femmes :

- Pour les hommes, elle est de 2,82 Bte/c en 2019 et 2,98 Bte/c en 2020.
- Pour les femmes, elle est de 3,98 Bte/c en 2019 et de 4,33 Bte/c en 2020.

G. Données de remboursement pour la voie rectale

Pour les années 2019 et 2020, le nombre de consommateurs et de boîtes de paracétamol en suppositoire par région a été identifié dans le tableau 8.

Régions	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Régions et Départements d'outre-mer	68 769 (4,49 %)	139 570 (4,26 %)	52 235 (4,23%)	100 761 (3,99 %)
Île-de-France	256 396 (16,73 %)	514 184 (15,69 %)	203 589 (16,49%)	393 351 (15,57 %)
Centre-Val de Loire	47 410 (3,09 %)	98 819 (3,02 %)	37 302 (3,02%)	75 251 (2,98%)
Bourgogne-Franche-Comté	50 317 (3,28 %)	106 734 (3,26 %)	39 909 (3,23%)	81 975 (3,25 %)
Normandie	55 387 (3,61 %)	118 462 (3,62 %)	43 885 (3,55%)	90 258 (3,57 %)
Hauts-de-France	159 185 (10,39 %)	368 902 (11,26 %)	127 602 (10,33%)	282 993 (11,2 %)
Grand Est	140 737 (9,18 %)	319 021 (9,74 %)	116 505 (9,44%)	252 802 (10,01 %)
Pays de la Loire	61 157 (3,99 %)	124 196 (3,79 %)	48 860 (3,96%)	94 463 (3,74 %)
Bretagne	58 620 (3,82 %)	114 439 (3,49 %)	44 699 (3,62%)	83 464 (3,3 %)
Nouvelle Aquitaine	105 325 (6,87 %)	223 285 (6,81 %)	84 237 (6,82%)	173 709 (6,88 %)
Occitanie	153 271 (10 %)	333 476 (10,18 %)	123 872 (10,03%)	257 428 (10,19 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	203 234 (13,26 %)	431 861 (13,18 %)	166 932 (13,52%)	334 523 (13,24 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	170 045 (11,10 %)	378 390 (11,55 %)	142 888 (11,57%)	300 393 (11,89 %)
Inconnue	2 701 (0,18%)	5 191 (0,16 %)	2 198 (0,18%)	4 286 (0,17 %)
Total	1 532 554	3 276 530	1 234 713	2 525 657

Tableau 18 : Nombre de consommateurs et de boîtes remboursées de paracétamol sous forme suppositoire par région en 2019 et 2020

Il existe neuf spécialités de suppositoires remboursées. En 2019, 3 276 530 boîtes de suppositoires ont été remboursées pour 1 532 554 personnes soit une consommation moyenne de 2,14 Bte/c. En 2020, 2 525 657 boîtes de suppositoires ont été remboursées pour 1 234 713 personnes, soit une consommation moyenne de 2,05 Bte/c.

Le détail par région est présenté dans le tableau 18.

La région qui consomme le plus de suppositoires est la région Île-de-France avec ~16,6 % des consommateurs. Nous retrouvons ensuite la région Auvergne-Rhône-Alpes avec ~13,4 % des et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse avec 11,3 % des consommateurs. Par rapport aux données globales de 2019 et 2020, l'ordre des régions est un peu perturbé : Île-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes arrivent à leurs places habituelles (première et deuxième) mais la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse remplace les Hauts-de-France à la troisième place. Les consommations moyennes par patient (~2 Bte/c) sont très inférieures à la moyenne annuelle de 11,14 Bte/c, faisant de la voie rectale une voie peu appréciée des patients.

Les données par tranche d'âge et par sexe sont présentées dans le tableau 19.

	2019		2020	
	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)	Consommateurs (%)	Nombre de boîtes (%)
Tranche 0 - 19 ans	1 459 897 (95,26 %)	3 085 290 (94,16 %)	1 156 014 (93,63 %)	2 245 003 (88,89 %)
Tranche 20 - 59 ans	48 275 (3,15 %)	84 988 (2,59 %)	45 414 (3,68 %)	98 643 (3,91 %)
Tranche 60 et +	24 382 (1,59 %)	106 252 (3,24 %)	33 273 (2,69 %)	181 944 (7,2 %)
Âge du bénéficiaire inconnu	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (0%)	67 (0 %)
Homme	775 883 (50,6 %)	1 656 633 (50,56 %)	619 873 (50,2 %)	1 235 052 (48,9 %)
Femme	756 671 (49,4 %)	1 619 897 (49,44 %)	614 828 (49,8 %)	1 290 538 (51,1 %)
Sexe du bénéficiaire inconnu	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (0 %)	67 (0 %)

Tableau 19 : Données socio-démographiques de consommation de suppositoires

Les suppositoires sont majoritairement prescrits chez les enfants (tranche d'âge comprise entre 0 et 20 ans non révolus) (cf tableau 19) :

- En 2019, nous avons 95,26 % des 0 - 19 ans qui ont consommé 94,16 % des boîtes. Leur consommation moyenne est de 2,11 Bte/c.
- En 2020, nous avons 93,63 % des consommateurs qui consomment 88,9 % des boîtes de suppositoires. Nous avons une consommation moyenne de 1,94 Bte/c dans cette tranche d'âge.

En 2019, les autres tranches d'âge, 20 – 59 ans et 60 ans et plus, ont respectivement 3,15 % des consommateurs et 1,59 %. Dans la tranche d'âge 20 – 59 ans nous avons une consommation moyenne de 1,76 Bte/c. Dans la tranche d'âge supérieure, cette consommation augmente à 4,36 Bte/c.

En 2020, les autres tranches d'âge, 20 – 59 ans et 60 ans et plus, ont respectivement 3,68 % des consommateurs et 2,69 %. Dans la tranche d'âge 20 – 59 ans nous avons une consommation moyenne de 2,17 Bte/c. Dans la tranche d'âge supérieure, cette consommation augmente à 5,47 Bte/c.

Il n'y a pas de sexe prédominant dans la consommation de suppositoires de paracétamol, nous avons 50,6% d'hommes en 2019 et 50,2 % en 2020 soit un sex-ratio homme/femme de 1,03 en 2019 et de 1,01 en 2020.

À propos des formes mixtes pédiatrique/adulte, sachets et suppositoires :

- ***Entre 2019 et 2020 nous observons une diminution du nombre de consommateurs et du nombre de boites de paracétamol remboursées.***
- ***Pour ce qui est de la répartition par région, pour les sachets, la répartition suit celle de l'année de référence pour les deux années concernées. Pour les suppositoires, l'ordre des régions est perturbé par rapport à l'année de référence. En 2019 et en 2020, la région PACA est en 3^{ème} position tandis que la région des Hauts-de-France est en 4^{ème} position.***
- ***Si nous nous intéressons aux tranches d'âge, entre 2019 et 2020, pour les deux formes pharmaceutiques, nous avons une diminution de remboursement dans la tranche d'âge des 0 - 19 ans au profit de la tranche d'âge des 60 ans et plus. Plus spécifiquement pour les suppositoires, la tranche d'âge des 60 ans et plus a doublé en nombre de personnes remboursées et a consommé deux fois plus de boites de suppositoires en 2020.***
- ***Les remboursements en fonction du sexe sont similaires entre 2019 et 2020 pour les sachets et les suppositoires.***

5. Discussion

A. Limites

Tous les médicaments à base de paracétamol ne sont pas inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables ; ceux-là sont exclus de cette étude.

Cette enquête a été réalisée à partir des données « Open Medic » de l'Assurance Maladie. Cette base présente des informations détaillées sur les médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie en France. En conséquence, les médicaments à base de paracétamol possiblement éligibles au remboursement mais qui n'ont pas donné lieu à un remboursement sont exclus de l'étude (ex : achat sans ordonnance).

Certains jeux de données semblent parfois incomplets, par exemple pour le « DAFALGAN 1G CPR 8® » en 2020, il n'y a aucune information par région ; n'apparaît dans la colonne région que le champ « 99 » signalant une zone de remboursement inconnue.

De plus, cette étude ne prend en compte que les boîtes de paracétamol facturées aux assurés sociaux en ville et ne prend pas en compte les médicaments administrés dans le cadre d'un séjour hospitalier.

Le recueil manuel des données a pu être source d'erreurs lors de la saisie des informations.

B. Bilan de cette étude

Entre 2019 et 2020, nous observons une diminution des consommateurs de paracétamol de 2 436 786 soit une diminution d'environ 6 %. Le nombre de boîtes consommées a également diminué de près de 6,2 millions soit une diminution d'environ 1.5 % (cf tableaux 6 et 7). Cette diminution s'est produite de manière similaire dans toutes les régions françaises.

Comme le remarque HealthOne (éditeur belge de logiciel de gestion des dossiers médicaux), l'une des raisons pouvant l'expliquer peut être la diminution du nombre de consultations médicales (-7,8 %) entre 2019 et 2020 (86). Le fait que la consommation moyenne de boîtes par personne ait augmenté de 10,62 Bte/c à 11,14 Bte/c renforce l'hypothèse d'un effet filtre au niveau des consultations médicales : la peur de la

contamination dans la salle d'attente du médecin a réduit le nombre de consultations pour les pathologies bénignes (rhume, torticolis, douleur au dos...) ou à visée préventive au profit de consultations ciblant les pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète de type 2...) ou ayant un important retentissement fonctionnel (insomnie, reflux gastro-œsophagien, douleurs chroniques, ...). Le Docteur Vincent Parmentier (médecin généraliste et vice-président de l'association de médecins généralistes SSMG) rapporte : « Dans certains cas, les gens ont attendu plus longtemps pour consulter un médecin ou ne se sont pas rendus à une consultation du tout, par peur d'être infectés ou de transmettre le virus » (86). Cette diminution des consultations est aussi observée en population pédiatrique. En fin du premier confinement (avril 2020), des rapports des Nations Unies et du Haut Conseil de la santé publique français font état d'une avancée de la poliomyélite ou de la rougeole dans le monde pour le premier (due à une suspension des campagnes de vaccination) et d'un retard des vaccinations obligatoires en France (de peur « d'imposer des tâches supplémentaires jugées moins cruciales » aux soignants déjà débordés par la COVID19). Or, les prescriptions vaccinales en pédiatrie sont généralement associées avec une prescription de paracétamol en « si besoin », ce qui peut expliquer un recul du nombre de boîtes de formes pédiatriques (sachets, sirops, suppositoires) prescrites en 2020 (cf tableau 7). De manière similaire chez les seniors, l'Observatoire ERGOCALL a réalisé une enquête auprès de 3 000 personnes âgées de 65 ans et plus qui met en lumière un arrêt brutal de leur suivi médical. En effet, durant la période du confinement, les médecins favorisaient la téléconsultation quand bien même 50 % des seniors n'ont pas internet et 39 % ne possèdent ni tablette, ni smartphone, ni ordinateur. Ainsi, parmi les seniors ayant consulté un médecin, seulement 6 % ont bénéficié d'une téléconsultation (87).

De plus, pendant cette crise, les pharmaciens avaient la possibilité de renouveler les ordonnances de traitements chroniques. Le paracétamol dans le cadre de douleurs chroniques faisait partie de ce dispositif de « prescription » par le pharmacien d'officine. Pour une prescription de paracétamol à hauteur de 3 comprimés par jour pendant un mois, un patient obtient 11 boîtes tous les mois et 14 boîtes s'il prend 4 comprimés par jour. Ce dispositif a également contribué à la diminution du nombre de consultations médicales.

Le Docteur Vincent Parmentier énonce également « une diminution très importante du nombre de maladies respiratoires, entre 2019 et 2020, notamment la toux (-29 %), la bronchite (-33 %), la laryngite (-34 %) et le rhume (-28 %). Même tendance pour la bronchiolite

(-40 %), maladie survenant chez les enfants de moins de 2 ans. » Nous pouvons très certainement attribuer cette diminution à la distanciation sociale, à la baisse du nombre de contacts, à l'obligation de porter un masque buccal et à l'utilisation de gels hydroalcooliques.

Le dispositif de renouvellement par le pharmacien et la diminution des maladies respiratoires peuvent expliquer une diminution plus importante du nombre de consommateurs (6 %) que du nombre de boîtes remboursées (1,5 %) : moins de prescription de paracétamol dans le cadre de pathologies bénignes (environ 3 boîtes pour 1 semaine en cas de fièvre ou de maux de tête) et plus dans le cadre de pathologies chroniques (11 ou 14 boîtes par mois soit au moins 132 boîtes par an pour un seul patient).

Ainsi, il est probable que le nombre de consommateurs de paracétamol n'ait pas réellement diminué mais seulement la proportion de paracétamol remboursée par rapport à celui acheté sans ordonnance directement à la pharmacie.

La répartition des remboursements en nombre de boîtes pour les différentes formes pharmaceutiques est globalement la même pour les deux années étudiées. Nous avons une augmentation de presque 1 % pour les formes gélules et comprimés au détriment des autres formes pharmaceutiques (voir tableau 7). Pour les comprimés, nous observons une diminution de près de 1,4 millions de consommateurs tandis que le nombre de boîtes consommées augmente de 153 490. Pour les gélules, nous observons le même schéma soit une diminution de 226 414 personnes et une augmentation des remboursements de près de 3 millions de boîtes. Pour les autres formes (effervescents, orodispersibles, sachets, sirops et suppositoires), nous observons à la fois une diminution du nombre de consommateurs et des boîtes remboursées entre les deux années. La diminution du nombre de consultations médicales n'est pas le seul facteur qui peut expliquer les diminutions du nombre de remboursements, nous pouvons également considérer les ruptures de stock. En 2020, l'ANSM a émis des signalements de ruptures de stock pour le Doliprane® suppositoire en 100 mg et 200 mg (08/04/20), pour le Doliprane® suppositoire 1000 (24/04/20) et également pour le Paralyoc® 500 mg (16/03/20). Même si ces ruptures ont été de courte durée, elles impactent la disponibilité des médicaments et donc leur remboursement aux assurés sociaux.

Pour notre étude, la répartition régionale de référence est : en première position, la région Île-de-France puis la région Auvergne-Rhône-Alpes et enfin la région Hauts-de-France.

Cette répartition des consommateurs est cohérente avec la répartition de la population en France : au premier janvier 2021, la région Île-de-France comptait 12 326 429 habitants et était la région la plus peuplée, en seconde position venait la région Auvergne-Rhône-Alpes (8 092 598 habitants). La région Hauts-de-France arrive en 5^{ème} position avec 5 977 462 habitants juste derrière la région Nouvelle Aquitaine (6 039 767 habitants) et la région Occitanie (5 985 751 habitants) qui ont des populations très similaires (88). Cette répartition régionale des consommateurs est suivie en 2019 et 2020 pour les formes comprimés, sirops et sachets. L'ordre des régions est un peu modifié pour les formes effervescentes et suppositoires avec une inversion de la 1^{ère} et de la 2^{ème} place pour les effervescents (la région Auvergne-Rhône-Alpes avant la région Île-de-France) et l'insertion de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse en 3^{ème} position pour les suppositoires. Dans le cas des gélules, en 2019, nous observons une inversion de la 2^{ème} et 3^{ème} place avec les Hauts-de-France avant la région Auvergne-Rhône-Alpes. En 2020, aucune des régions de l'année de référence n'est parmi les régions ayant obtenu le plus de remboursements. La première région est Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse puis nous avons la région Pays de la Loire et enfin la Bretagne.

Nous n'avons trouvé aucun élément expliquant cette répartition réellement différente pour les consommations de gélules en 2020. Nous avons envisagé la migration de population pendant les périodes de confinement mais cette hypothèse n'est pas vraisemblable puisqu'elle ne touche que cette forme galénique. Une autre hypothèse aurait pu être un report des consommations d'une autre forme galénique vers la forme gélule mais, si nous prenons l'exemple de la région PACA, nous observons une diminution comprise entre 100 000 et 300 000 boîtes pour chaque forme galénique (soit une diminution globale de près d'un million de boîtes) à l'exception des gélules dont la consommation, au contraire, augmente de près de 18 millions de boîtes en 2020. Cette explication n'est donc pas non plus satisfaisante.

Si nous nous intéressons aux variables démographiques, les données recueillies montrent que les femmes consomment plus de paracétamol que les hommes pour toutes les formes galéniques, à l'exception des sirops et des suppositoires pour lesquels les ratios sont équilibrés (1,03 et 1,01). Par exemple, pour les comprimés, les femmes représentent 57 % de l'ensemble des consommateurs et sont majoritaires quelle que soit la tranche d'âge considérée (cf Annexe 8). En 2020 pour les suppositoires, il y a plus d'hommes qui consomment du paracétamol (50,2 %) mais les femmes consomment la majorité des boîtes (51,1 %).

En effet, le sexe d'un individu fait partie des facteurs pouvant influencer la consommation de paracétamol via la perception différentielle de la douleur. De nombreuses études cliniques documentent que les femmes rapportent plus volontiers des douleurs récurrentes, diffuses, plus fréquentes et plus sévères que les hommes (76,89,90). Contrairement aux idées reçues, elles auraient ainsi un moins haut seuil de tolérance à la douleur (notamment à la pression et la stimulation électrique) et la percevraient plus rapidement (77).

Dans une revue systématique de la littérature portant sur 129 études expérimentales sur la décennie 1998-2008, Racine *et al.* (2012) mettent en évidence plusieurs éléments explicatifs (91). Certaines études suggèrent que les phénomènes de sommation temporelle, d'allodynie et d'hyperalgésie secondaire seraient plus prononcés chez les femmes que chez les hommes, transcrivant une sensibilisation centrale à la douleur chez les femmes. Néanmoins, les facteurs génétiques, l'implication des systèmes hormonaux (notamment œstrogènes et androgènes) et les facteurs physiologiques investigués dans les études ne semblent pas pouvoir rendre compte de la différence de sensibilité à la douleur entre les sexes. En revanche, certains facteurs psychologiques pourraient participer à expliquer cette différence. Si après contrôle des facteurs de confusion, les symptômes dépressifs ne semblent pas avoir d'impact significatif, le rôle de l'anxiété (plus présente chez les femmes) reste ambigu. De même, les stratégies cognitives d'adaptation pourraient partiellement expliquer cette sensibilité différentielle à la douleur avec plus de cognitions catastrophistes chez les femmes. Enfin, les études les plus récentes s'intéressent à l'impact du genre plus que du sexe sur ce phénomène. Il peut en effet être intéressant de différencier le « sexe » d'un individu en adéquation biologique avec ses organes génitaux externes et le matériel génétique de ses cellules et le « genre » d'un individu tel que défini par l'institut de médecin américain en 2011 : « la représentation qu'a une personne d'elle-même en tant que femme ou homme, ou la façon dont une personne répond aux institutions sociales basées sur la présentation genrée d'un individu » (92). « Sur le plan du genre, les normes masculines encourageraient une augmentation du seuil à la douleur, alors que les normes féminines favoriseraient l'acceptation et l'expression de ce symptôme » (77,93). Le genre est alors défini comme l'ensemble des facteurs psychologiques, environnementaux, socioculturels et politiques qui influencent et attribuent des caractéristiques ou comportements aux individus selon leur sexe. Ainsi, les rôles

de genre et les stéréotypes qui y sont attachés semblent pouvoir influencer l'intensité du ressenti d'une douleur expérimentalement infligée.

L'âge paraît également être un autre facteur démographique d'intérêt. Les données de 2019 et de 2020 mettent en exergue une augmentation de la consommation moyenne de paracétamol sous forme de comprimés avec la progression en âge. Ce phénomène affecte l'ensemble des consommateurs, quel que soit le sexe. Par exemple, la consommation des femmes entre 0 et 19 ans est de 2,92 Bte/c, puis de 5,5 Bte/c entre 20 et 60 ans et enfin de 14,28 Bte/c pour les 60 ans et plus. Un phénomène similaire est observé chez les hommes avec une multiplication par quatre de la consommation entre la première tranche d'âge (2,80 Bte/c entre 0 et 19 ans) et la dernière (12,1 Bte/c pour les plus de 60 ans). La consommation particulièrement faible de comprimés dans la première tranche d'âge pourrait en partie s'expliquer par la forme galénique étudiée. En effet, il n'est pas recommandé pour les enfants d'avaler des comprimés avant l'âge de 6 ans. De plus, les comprimés ayant le plus petit dosage de paracétamol contiennent 500 mg ce qui correspond à un poids minimum de 27 kg ou à un enfant d'environ 8 ans. Les enfants plus jeunes seront donc plus volontiers consommateurs de sirops ou de sachets. Avec l'adolescence apparaissent les premières douleurs menstruelles qui n'ont pas d'équivalent chez l'homme. Dans leur article, les docteurs N. Jaunin-Stalder et C. Mazzocato écrivent que : « La prévalence de la douleur est similaire chez les garçons et les filles jusqu'à l'adolescence. Dès l'adolescence, celle-ci est plus élevée chez la femme que chez l'homme, notamment lorsqu'elle est d'origines musculaire, osseuse, viscérale ou en lien avec une maladie auto-immune » (93). Les femmes sont également plus à risque avec l'âge et la survenue de la ménopause qui peut causer des douleurs musculosquelettiques. De plus, l'un des facteurs qui peut aussi influencer cette répartition est l'espérance de vie, les femmes vivant plus longtemps que les hommes : en 2020, l'espérance de vie à la naissance était de 85,2 ans pour les femmes et de 79,2 ans pour les hommes (94).

Si nous nous intéressons plus spécifiquement aux tranches d'âge qui consomment le plus pour les comprimés, les gélules et les effervescents, nous observons la même progression : la tranche d'âge 0 – 19 regroupe environ 10 % des consommateurs pour 3 % à 4 % de boîtes consommées, la tranche d'âge 20 – 59 ans possède le plus de consommateurs avec environ 45 % du total, pour une consommation d'environ 35 % de l'ensemble des boîtes. La

tranche d'âge supérieure regroupe ~35 % des consommateurs et consomme plus de boîtes que la tranche la plus représentée avec ~60 % des boîtes remboursées.

Nous retrouvons régulièrement du paracétamol prescrit pour les nouveaux nés en sortie de maternité en « si besoin ». Pour ces prescriptions, le bébé est assimilé à la maman pour ses douze premiers jours de vie et toute prescription au nom de l'enfant sera délivrée et remboursée sous le numéro de sécurité sociale de la mère, le temps que le nourrisson soit créé dans les bases de données de la Sécurité Sociale. Ainsi, pour les sirops, nous avons 131 120 consommateurs dans la tranche d'âge 20 – 60 ans dont 94 620 qui sont des femmes donc 72 % des assurés sociaux de cette classe d'âge pourraient correspondre à cette hypothèse. Il faut cependant nuancer ce propos, la ménopause survient en moyenne à l'âge de 50 ans donc toutes les consommatrices de cette tranche d'âge ne sont pas susceptibles d'avoir des enfants et donc de correspondre à cette hypothèse. De plus la consommation moyenne de 1,28 Bte/c dans cette classe d'âge renforce l'idée d'une boîte prescrite « si nécessaire ». Nous pouvons également subodorer que les remboursements de sirops aux hommes de 20 – 59 ans et aux personnes de 60 ans et plus sont des prescriptions de complaisance pour cette forme supposée strictement pédiatrique (par exemple pour un enfant non assuré qui aurait besoin d'un antipyrétique). Il est également possible que les sirops de paracétamol soient prescrits dans le cadre de troubles de la déglutition ou de fermeture mécanique de la bouche, en effet le sirop étant une forme pharmaceutique visqueuse, il sera plus facile à avaler.

Les sachets sont une forme pharmaceutique utilisée aussi bien pour les enfants que pour les adultes. Si la majorité des consommateurs sont dans la tranche d'âge 0 – 19 ans (~80 %) contre 10 % pour les 20 – 59 ans et pour les 60 ans et plus, les tranches d'âge 0 – 19 ans et 60 ans et plus consomment globalement le même nombre de boîtes. Nous constatons donc une consommation moyenne par patient 7 fois plus élevée dans la tranche d'âge des 60 ans et plus. Les sachets sont une alternative aux comprimés ou aux gélules en cas de troubles de la déglutition ; c'est également une alternative aux comprimés effervescents qui contiennent beaucoup de sels pour les patients à haut risque cardiovasculaire. Il faut néanmoins garder en tête que les sachets contiennent beaucoup de sucre ; ils sont déconseillés pour les patients diabétiques (le Doliprane® 1000 mg sachet-dose, contient 2,70 g de saccharose par sachet-dose).

Pour les suppositoires, les 0 – 19 ans représentent ~95 % des consommateurs pour ~94 % des boîtes remboursées tandis que les 20 - 59 ans et les 60 ans et plus représentent respectivement ~3 % et ~2 % des consommateurs. La consommation moyenne par consommant est 2 fois plus élevée pour les 60 ans et plus que pour les deux autres tranches d'âge. Ceci peut s'expliquer par le fait que les suppositoires sont une forme privilégiée en pédiatrie ou en cas de vomissements chez l'adulte et chez l'enfant. La consommation chez les 20 – 59 ans est donc logiquement moins importante puisque la voie rectale ne présente pas d'avantage par rapport aux autres voies dans cette tranche d'âge. Chez les personnes âgées, souvent dépendantes, il est parfois plus adapté d'utiliser la voie rectale au quotidien.

6. Conclusion

Entre 2019 et 2020, nous observons une diminution du nombre de consommateurs (- 6 %) et du nombre de boîtes de paracétamol remboursées aux assurés sociaux (- 1,5 %). Cette diminution est observée dans toutes les formes pharmaceutiques pour le nombre de consommateurs et dans le nombre de boîtes remboursées pour les formes effervescentes, orodispersibles, sachets, sirops et suppositoires. Cette diminution peut être attribuée à « l'année COVID19 » et aux confinements qui ont réduit artificiellement le nombre de boîtes de paracétamol remboursées en réduisant le nombre de consultations médicales. Au contraire, pour les comprimés et les gélules, nous observons une légère augmentation du nombre de boîtes remboursées probablement attribuable aux ruptures d'approvisionnement de certaines formes pharmaceutiques.

La répartition régionale des consommateurs suit globalement la répartition de la population sur le territoire français avec comme régions consommant le plus de paracétamol : la région Île-de-France puis la région Auvergne-Rhône-Alpes et la région Hauts-de-France. Pour les formes pharmaceutiques majoritairement destinées aux adultes (comprimé, gélule et effervescent), la consommation de paracétamol augmente avec l'âge. Pour les sirops, généralement l'apanage des plus jeunes, c'est la tranche d'âge des 0 - 19 ans qui est majoritaire. Pour les formes de paracétamol utilisables par les enfants et les adultes (sachets et suppositoires), la tranche d'âge 0 – 19 ans est l'utilisatrice majoritaire mais nous pouvons observer que la consommation moyenne par patient est plus élevée dans la tranche des 60 ans et plus que dans la tranche d'âge des 0 – 19 ans. Le paracétamol est majoritairement consommé par les femmes pour toutes les formes pharmaceutiques sauf pour les sirops pour enfant où les deux sexes consomment globalement la même quantité de boîtes.

Conclusion et perspectives

Ce travail de thèse établit l'état des lieux des médicaments à base de paracétamol en France en 2020. Il s'agit d'un principe actif existant sous de multiples formes galéniques : comprimé, gélules, effervescents, sachets, sirops, suppositoires, injectables. Chacune de ces formes galéniques possède des excipients qui lui sont propres et qui permettent une meilleure mise en forme de son principe actif. Les dernières données de pharmacovigilance présentées dans ce travail mettent en exergue un profil d'EI légèrement différent de celui mentionné dans le RCP des médicaments à base de paracétamol, notamment via la prise en compte de situations issues de la vie réelle qui ne se présentent pas dans le cadre d'essais cliniques.

De manière similaire, certains de ces excipients utilisés dans ces spécialités pourraient, comme nous l'avons vu, être à l'origine d'effets indésirables propres, encore non documentés à ce jour. La dernière étape de ce travail aurait dû être une analyse complémentaire des bases de données de pharmacovigilance à partir de la liste des spécialités contenant des sels pouvant avoir un impact clinique sur les patients (cf annexe 9). Malheureusement, la structure actuelle des BDD de pharmacovigilance ne permet pas d'effectuer des requêtes à partir de la composition en excipients. Un travail d'investigation sur l'impact propre des excipients, et non seulement du principe actif, nécessiterait l'utilisation de niveaux supplémentaires de filtres actuellement inexistantes.

Ces dernières années, la littérature en pharmacologie, en néphrologie et en cardiologie commence à s'intéresser à l'impact de ces sels, jusqu'alors considérés comme simples adjuvants inertes sur le plan clinique (66). Ces derniers pourraient pourtant jouer un rôle important dans le déséquilibre de certaines pathologies cardiovasculaires chez des sujets fragiles, notamment âgés. Dans cette optique, il pourrait être intéressant de compléter plus avant les données recueillies en pharmacovigilance pour y inclure les noms des spécialités et ainsi s'ouvrir à la génération d'un signal portant spécifiquement sur les excipients en combinaison avec les principes actifs, et non plus seulement ces derniers.

Bibliographie

1. Actualité - Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien - ANSM [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-lansm-veut-renforcer-le-role-de-conseil-du-pharmacien>
2. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANE 1000 mg, comprimé effervescent sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66567738&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
3. Réduire la consommation de sel [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
4. Sneader W. Drug Discovery: A History. Vol. 1. John Wiley & Sons; 2005. 438 p.
5. Cahn A, Hepp P. Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel. Centralbl Klin Med. 1886;561-4.
6. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetophenetidin in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. J Pharmacol Exp Ther. sept 1949;97(1):58-67.
7. Morse HN. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. 1878;
8. Lester D, Greenberg LA. The metabolic fate of acetanilid and other aniline derivatives; major metabolites of acetanilid appearing in the blood. J Pharmacol Exp Ther. mai 1947;90(1):68-75.
9. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Reviews. sept 2006;12(3-4):250-75.
10. Vogel L. La santé des femmes au travail en Europe Des inégalités non reconnues [Internet]. [cité 27 juill 2021] p. 388. Disponible sur: <https://www.etui.org/sites/default/files/La%20sant%C3%A9%20des%20femmes%20au%20travail%20en%20Europe.pdf>
11. Ramesh D. Rhodia closes French paracetamol plant citing tough competition. 7 nov 2007;169.

12. « Il n'y a plus de production de paracétamol en Europe depuis 2008 » [Internet]. Seqens. 2020 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.seqens.com/fr/il-ny-a-plus-de-production-de-paracetamol-en-europe-depuis-2008/>
13. Industrie Pharma. La production de paracétamol va redémarrer à Roussillon en 2023. 30 juin 2021 [cité 5 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/la-production-de-paracetamol-va-redemarrer-en-2023-a-roussillon,119739>
14. Industrie Pharma. Paracétamol : « Il serait peut-être intéressant de ressortir les archives de Rhône-Poulenc ». 24 juin 2020 [cité 14 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/paracetamol-il-serait-peut-etre-interessant-de-ressortir-les-archives-de-rhone-poulenc,111661>
15. Joncour R. Nouvelles voies de synthèses du paracétamol et de son précurseur [Thèse de Doctorat]. [Lyon 1]: Université de Lyon; 2014.
16. GAGNOL T. Synthèse - Paracétamol [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/thomasgagnol/chimie/synthese>
17. Clissold SP. Paracetamol and Phenacetin: Drugs. 1986;32(Supplement 4):46-59.
18. Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol. 1 juill 1977;11(4):283-6.
19. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. British Journal of Pharmacology. févr 1973;47(2):415-21.
20. Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B, Abernethy DR. Effect of Food on Acetaminophen Absorption in Young and Elderly Subjects. The Journal of Clinical Pharmacology. 1982;22(11):571-6.
21. Nimmo WS, Prescott LF. The influence of posture on paracetamol absorption. Br J Clin Pharmacol. avr 1978;5(4):348-9.
22. Résumé des caractéristiques du produit - PARACETAMOL VJ-PHARM 500 mg, granulés orodispersibles - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64691502&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

23. Chiou WL. Estimation of Hepatic First-Pass Effect of Acetaminophen in Humans after Oral Administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. oct 1975;64(10):1734-5.
24. Seideman P, Alvin G, Andrews RS, Labross A. Relative bioavailability of a paracetamol suppository. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;17(6):465-8.
25. Bannwarth B, Péhourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs*. 1 févr 2003;63 Spec No 2:5-13.
26. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANE ADULTES 1000 mg, suppositoire - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67488731&typedoc=R>
27. Propacétamol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/propacetamol-15603.html>
28. Résumé des caractéristiques du produit - PERFALGAN 10 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69387574&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
29. Gazzard BG, Ford-Hutchinson AW, Smith MJH, Williams R. The binding of paracetamol to plasma proteins of man and pig. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 12 avr 2011;25(12):964-7.
30. C.R.A.T. Paracétamol - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=32
31. Hammond PeterM, Scawen MichaelD, Price ChristopherP. ENZYME BASED PARACETAMOL ESTIMATION. *The Lancet*. févr 1981;317(8216):391-2.
32. Collin C. Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. *Enquête épidémiologique et revue de littérature*. :231.
33. van der Marel CD, Anderson BJ, van Lingen RA, Holford NHG, Pluim MAL, Jansman FGA, et al. Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol*. juill 2003;59(3):243-51.

34. Cummings AJ, King ML, Martin BK. A KINETIC STUDY OF DRUG ELIMINATION: THE EXCRETION OF PARACETAMOL AND ITS METABOLITES IN MAN. :8.
35. Michaut A. Mise au point d'un modèle cellulaire de stéatose hépatique liée à l'obésité : Application à l'étude de la toxicité du paracétamol [Internet] [Thèse de Doctorat]. [Rennes 1]: Université de Rennes; 2015 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/0f81215f-34e2-4952-b8bf-be52e19a1120?inline>
36. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2000;49(4):291-301.
37. Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *N Engl J Med.* 17 juill 2008;359(3):285-92.
38. Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr.* avr 2014;173(4):415-25.
39. Forrest JAH, Clements JA, Prescott LF. Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol: *Clinical Pharmacokinetics.* 1982;7(2):93-107.
40. Collège National de Pharmacologie Médicale. Paracétamol [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol>
41. Beck DH, Schenk MR, Hagemann K, Doepfmer UR, Kox WJ. The Pharmacokinetics and Analgesic Efficacy of Larger Dose Rectal Acetaminophen (40 mg/kg) in Adults: A Double-Blinded, Randomized Study: *Anesthesia & Analgesia.* févr 2000;90(2):431.
42. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2021;48(1):3-19.
43. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 oct 2002;99(21):13926-31.
44. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004;20(s2):48-58.
45. Ruan C-H, So S-P, Ruan K-H. Inducible COX-2 dominates over COX-1 in prostacyclin biosynthesis: Mechanisms of COX-2 inhibitor risk to heart disease. *Life Sci.* 3 janv 2011;88(1-2):24-30.

46. Kis B, Snipes JA, Isse T, Nagy K, Busija DW. Putative Cyclooxygenase-3 Expression in Rat Brain Cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1 nov 2003;23(11):1287-92.
47. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis.* janv 2012;71(1):20-5.
48. Yu M, Ives D, Ramesha CS. Synthesis of Prostaglandin E2 Ethanolamide from Anandamide by Cyclooxygenase-2 *. *Journal of Biological Chemistry.* 22 août 1997;272(34):21181-6.
49. Saliba SW, Marcotegui AR, Fortwängler E, Ditrach J, Perazzo JC, Muñoz E, et al. AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. *J Neuroinflammation.* 13 déc 2017;14:246.
50. Costa B, Siniscalco D, Trovato AE, Comelli F, Sotgiu ML, Colleoni M, et al. AM404, an inhibitor of anandamide uptake, prevents pain behaviour and modulates cytokine and apoptotic pathways in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* août 2006;148(7):1022-32.
51. Klinger-Gratz PP, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, et al. Acetaminophen Relieves Inflammatory Pain through CB1 Cannabinoid Receptors in the Rostral Ventromedial Medulla. *J Neurosci.* 10 janv 2018;38(2):322-34.
52. Kerckhove N, Mallet C, François A, Boudes M, Chemin J, Voets T, et al. Ca(v)3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *Pain.* avr 2014;155(4):764-72.
53. Calvino B. Douleur et canaux ioniques. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement.* févr 2006;7(1):23-7.
54. Gentry C, Andersson DA, Bevan S. TRPA1 mediates the hypothermic action of acetaminophen. *Sci Rep.* 31 juill 2015;5(1):12771.
55. Ray S, Salzer I, Kronschläger MT, Boehm S. The paracetamol metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine reduces excitability in first- and second-order neurons of the pain pathway through actions on KV7 channels. *Pain.* avr 2019;160(4):954-64.
56. van der Horst J, Manville RW, Hayes K, Thomsen MB, Abbott GW, Jepps TA. Acetaminophen (Paracetamol) metabolites induce vasodilation and hypotension by activating Kv7 potassium channels directly and indirectly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mai 2020;40(5):1207-19.

57. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D, Charrueau C, Crauste-Manciet S. Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10^e éd. Elsevier Masson; 2016. 434 p.
58. Comprimés - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-5/content/10-5/0478F.htm>
59. Fabrication de formes effervescentes [Internet]. GEA engineering for a better world. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.gea.com/fr/pharma-healthcare/solid-dosage/effervescents.jsp>
60. Posologies chez le nouveau-né – Pediadol [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://pediadol.org/posologies-chez-le-nouveau-ne/>
61. 01 Prescriptions générales - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-5/content/10-5/10000F.htm>
62. Nos missions - Médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques>
63. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
64. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical press; 2009.
65. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med.* oct 2015;278(4):354-68.
66. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180634.
67. Soussi S, Ferry A, Chaussard M, Legrand M. Chloride toxicity in critically ill patients: What's the evidence? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* avr 2017;36(2):125-30.
68. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANEORODOZ 500 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67747372&typedoc=R#RcpListeExcipients>

69. Résumé des caractéristiques du produit - IXPRIIM 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60365078&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
70. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child*. juin 2004;89(6):506-11.
71. Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/
72. Article L5121-22 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086407?dateVersion=21%2F11%2F2021&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=1&query=pharmacovigilance&searchField=ALL&tab_selection=code&typeRecherche=date
73. UMC | VigiBase [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
74. Harrison J. Qu'est-ce que MedDRA et comment est-il utilisé ? [Internet]. 2020 [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/%5BFRE%5D_000410_What_is_MedDRA_and_How_is_it_Used_Webinar.pdf
75. Inde 2021 [Internet]. *countryeconomy.com*. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://fr.countryeconomy.com/pays/inde>
76. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. juin 1996;65(2-3):123-67.
77. Hurley RW, Adams MCB. Sex, Gender, and Pain: An Overview of a Complex Field. *Anesth Analg*. juill 2008;107(1):309-17.
78. Genre, âges et consommation de calmants, de somnifères et d'antalgiques dans la troisième Enquête suisse sur la santé – ESS-02. *Revue Medicale Suisse* [Internet]. [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue->

medicale-suisse-81/genre-ages-et-consommation-de-calmants-de-somniferes-et-d-antalgiques-dans-la-troisieme-enquete-suisse-sur-la-sante-ess-02

79. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? - ANSM [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>
80. Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut*. mai 2005;54(5):686-90.
81. University Psychiatric Clinic Ljubljana, Ljubljana, Slovenia, Zalar B, Kores Plesnicar B, University Psychiatric Clinic Ljubljana, Ljubljana, Slovenia, Zalar I, Faculty of Medicine, Ljubljana, Slovenia, et al. SUICIDE AND SUICIDE ATTEMPT DESCRIPTORS BY MULTIMETHOD APPROACH. *Psychiat Danub*. 1 oct 2108;30(3):317-22.
82. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
83. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>
84. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments en 2020 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-base-complete-depenses-medicaments-2020>
85. Sécurité Sociale. Chiffres clés [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/la-secu-cest-quoi/chiffres-cles>
86. Une baisse de près de 7% des consultations chez les médecins généralistes entre 2019 et 2020 [Internet]. RTBF Info. 2021 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.rtb.be/info/societe/detail_une-baisse-de-pres-de-7-des-consultations-chez-les-medecins-generalistes-entre-2019-et-2020?id=10764354
87. 2ème édition de l'Observatoire ERGOCALL [Internet]. ALOGIA GROUPE. 2020 [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://alogiagroupe.com/observatoire-ergocall-2/>
88. Population par région et département [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/regions-departements/>
89. Mogil JS. Chapter 23 Sex, gender and pain. *Handb Clin Neurol*. 2006;81:325-41.

90. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. mai 2009;10(5):447-85.
91. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. mars 2012;153(3):619-35.
92. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? [Internet]. Witzmann TM, Pardue M-L, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001 [cité 21 oct 2021]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222288/>
93. Jaunin-Stalder N, Mazzocato C. Hommes et femmes : sommes-nous tous égaux face à la douleur ? *Revue Medicale Suisse* [Internet]. 11 juill 2012 [cité 21 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-348/hommes-et-femmes-sommes-nous-tous-egaux-face-a-la-douleur>
94. Bilan démographique 2020 - Insee Première - 1834 [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724>

Annexes

Annexe 1 : Répartition des pays déclarant des EI pour le paracétamol

Pays	Fréquence	Pourcentage
Etats Unis d'Amérique	54 681	33,1 %
France	19 267	11,7 %
Corée du Sud	16 711	10,1 %
Singapour	15 302	9,3 %
Malaisie	6 408	3,9 %
Inde	6 131	3,7 %
Thaïlande	5 468	3,3 %
Italie	5 367	3,2 %
Royaume Uni	4 289	2,6 %
Espagne	3 077	1,9 %
Autres pays	28 642	17,30 %
Total	165 343	100 %

Annexe 2 : EI du paracétamol dans le monde selon la classification MedDRA (Compilé depuis les données VigiBase™)

Effets indésirables (MedDRA)	Fréquence	Pourcentage
SOC: Actes médicaux et chirurgicaux	717	0,4 %
SOC: Affections cardiaques	4 921	3,0 %
SOC: Affections congénitales, familiales et génétiques	470	0,3 %
SOC: Affections de la peau et du tissu sous-cutané	47 630	28,8 %
SOC: Affections de l'oreille et du labyrinthe	932	0,6 %
SOC: Affections des organes de reproduction et du sein	524	0,3 %
SOC: Affections du rein et des voies urinaires	4 313	2,6 %
SOC: Affections du système immunitaire	5 474	3,3 %
SOC: Affections du système nerveux	17 682	10,7 %
SOC: Affections endocriniennes	124	0,1 %
SOC: Affections gastro-intestinales	26 421	16,0 %
SOC: Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	759	0,5 %
SOC: Affections hématologiques et du système lymphatique	4 104	2,5 %
SOC: Affections hépatobiliaires	13 225	8,0 %
SOC: Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3 140	1,9 %
SOC: Affections oculaires	8 564	5,2 %
SOC: Affections psychiatriques	15 258	9,2 %
SOC: Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	9 351	5,7 %
SOC: Affections vasculaires	5 023	3,0 %
SOC: Caractéristiques socio-environnementales	521	0,3 %
SOC: Infections et infestations	3 534	2,1 %
SOC: Investigations	11 483	6,9 %
SOC: Lésions, intoxications et complications d'interventions	37 870	22,9 %
SOC: Problèmes de produit	4 110	2,5 %
SOC: Troubles du métabolisme et de la nutrition	3 681	2,2 %
SOC: Troubles généraux et anomalies au site d'administration	34 081	20,6 %
SOC: Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	351	0,2 %

Annexe 3 : EI du paracétamol en France selon la classification

MedDRA (Compilé depuis les données VigiBase™)

Effets indésirables (MedDRA)	Fréquence	Pourcentage
SOC: Actes médicaux et chirurgicaux	65	0,3 %
SOC: Affections cardiaques	406	2,1 %
SOC: Affections congénitales, familiales et génétiques	68	0,4 %
SOC: Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4 662	24,2 %
SOC: Affections de l'oreille et du labyrinthe	196	1,0 %
SOC: Affections des organes de reproduction et du sein	86	0,4 %
SOC: Affections du rein et des voies urinaires	557	2,9 %
SOC: Affections du système immunitaire	621	3,2 %
SOC: Affections du système nerveux	2 138	11,1 %
SOC: Affections endocriniennes	23	0,1 %
SOC: Affections gastro-intestinales	2 855	14,8 %
SOC: Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	68	0,4 %
SOC: Affections hématologiques et du système lymphatique	1 509	7,8 %
SOC: Affections hépatobiliaires	3 228	16,8 %
SOC: Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	355	1,8 %
SOC: Affections oculaires	354	1,8 %
SOC: Affections psychiatriques	829	4,3 %
SOC: Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	839	4,4 %
SOC: Affections vasculaires	663	3,4 %
SOC: Caractéristiques socio-environnementales	78	0,4 %
SOC: Infections et infestations	385	2,0 %
SOC: Investigations	2 031	10,5 %
SOC: Lésions, intoxications et complications d'interventions	2 465	12,8 %
SOC: Problèmes de produit	48	0,2 %
SOC: Troubles du métabolisme et de la nutrition	480	2,5 %
SOC: Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 476	23,2 %
SOC: Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	32	0,2 %

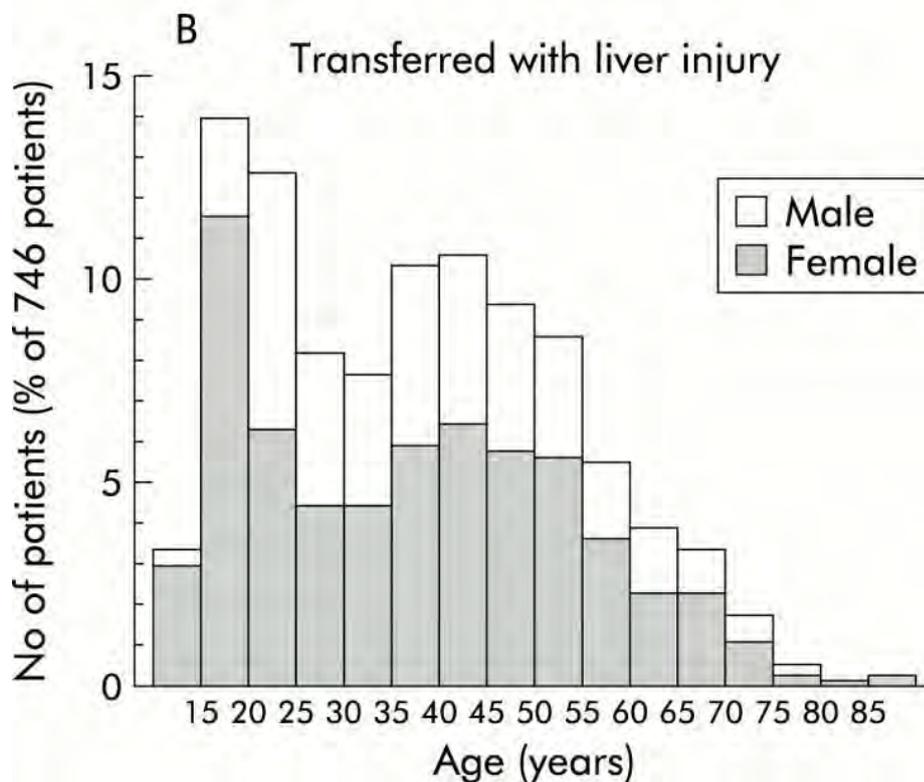
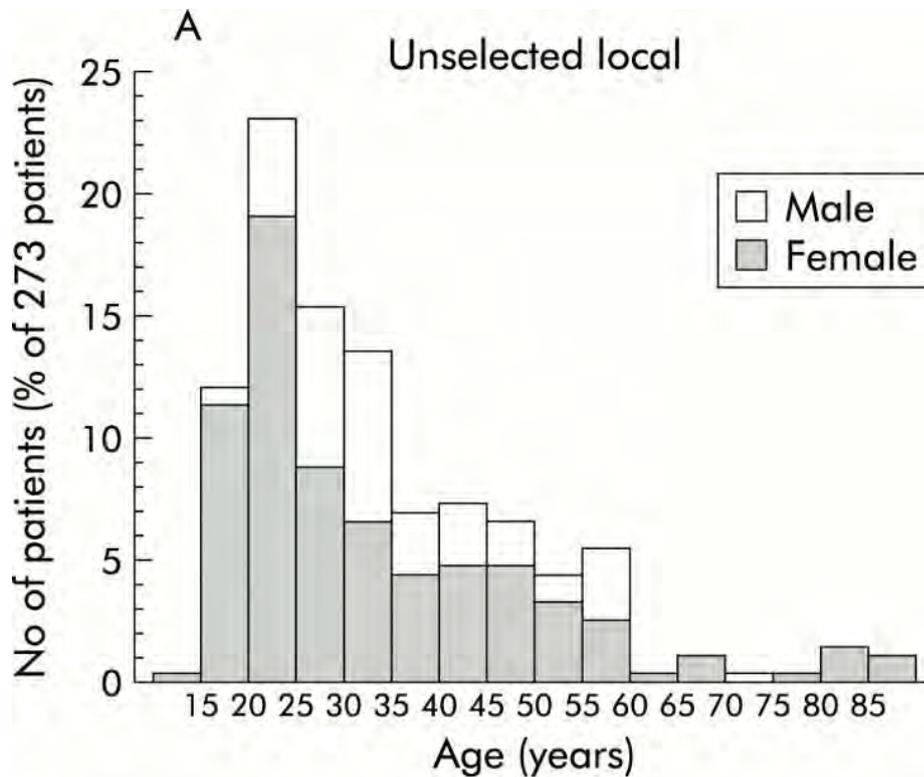
Annexe 4 : Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol dans le monde (Compilé depuis les données VigiBase™)

Principaux ingrédients actifs co-déclarés	Suspect/Intéragit (%)	Concomitant (%)	Total
Ibuprofène	7 583 (4,6 %)	1 182 (0,7 %)	8 765
Acide Acétylsalicylique	3 566 (2,2 %)	2 080 (1,3 %)	5 646
Tramadol	3 225 (2 %)	762 (0,5 %)	3 987
Amoxicilline et Acide clavulanique	3 225 (2 %)	395 (0,2 %)	3 620
Amoxicilline	2 694 (1,6 %)	550 (0,3 %)	3 244
Oxycodone	2 721 (1,6 %)	396 (0,2 %)	3 117
Alcool	2 589 (1,6 %)	247 (0,1 %)	2 836
Diphenhydramine	2 382 (1,4 %)	370 (0,2 %)	2 752
Diclofénac	2 186 (1,3 %)	365 (0,2 %)	2 551
Oméprazole	1 131 (0,7 %)	1 268 (0,8 %)	2 399

Annexe 5 : Principaux ingrédients actifs co-déclarés avec le paracétamol en France (Compilé depuis les données VigiBase™)

Principaux ingrédients actifs co-déclarés	Suspect/Intéragit (%)	Concomitant (%)	Total
Tramadol	1 081 (5,6 %)	131 (0,7 %)	1 212
Ibuprofène	1 017 (5,3 %)	92 (0,5 %)	1 109
Acide Acétylsalicylique	616 (3,2 %)	265 (1,4 %)	881
Amoxicilline et Acide clavulanique	725 (3,8 %)	89 (0,5 %)	814
Ketoprofène	735 (3,8 %)	78 (0,4 %)	813
Amoxicilline	718 (3,7 %)	80 (0,4 %)	798
Enoxaparine	496 (2,6 %)	180 (0,9 %)	676
Esoméprazole	437 (2,3 %)	162 (0,8 %)	599
Néfopam	499 (2,6 %)	88 (0,5 %)	587
Furosémide	340 (1,8 %)	212 (1,1 %)	552

Annexe 6 : (80) Age et sexe des patients admis à l'hôpital Rigshospitalet de Copenhague suite à une tentative de suicide avec du paracétamol



Annexe 7 : Liste des variables d'« Open médic »

Variable	Libellé	
Médicament		
ATC1	Goupe Principal Anatomique	Classification ATC Hiérarchique des Médicaments
ATC2	Sous-Groupe Thérapeutique	
ATC3	Sous-Groupe Pharmacologique	
ATC4	Sous-Groupe Chimique	
ATC5	Sous-Groupe Substance Chimique	
CIP13	Code Identification Spécialité Pharmaceutique	
TOP_GEN	Top Générique	
GEN_NUM	Groupe Générique	
Bénéficiaire		
AGE	Age au moment des soins	
SEXE	Sexe	
BEN_REG	Région de Résidence du Bénéficiaire	
Prescripteur		
PSP_SPE	Prescripteur	
Indicateurs		
REM	Montant Remboursé	
BSE	Base de Remboursement	
BOITES	Nombre de boîtes délivrées	
NBC	Nombre de consommateurs (disponible uniquement dans les bases type NB_)	

Annexe 8 : Données socio-démographiques de consommation des
comprimés en fonction de l'âge et du sexe

Comprimés	2019				2020			
	Consommants		Nombre de boîtes		Consommants		Nombre de boîtes	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Tranche 0 - 19 ans	1572314	1726112	4406235	5043079	1307354	1438900	3641510	4166838
Tranche 20 - 59 ans	7865647	10756814	41300381	59177003	7406000	10155051	40079778	57021702
Tranche 60 et +	3899212	5192237	47180907	74126880	3998433	5311368	49856066	76645373
Âge inconnu	5378	5610	85609	92770	4846	4449	79212	75838
Âge et sexe inconnu	103		997		75		985	
Total	13342551	17680773	92973132	138439732	12716633	16909768	93656566	137909751

Annexe 9 : Elaboration d'une liste de spécialités à base de paracétamol afin de formuler une requête dans une base de données de pharmacovigilance

Aucun des sels de magnésium, de calcium, de chlore et de potassium n'a été retenu étant tous présents en trop faibles quantités dans le médicament qu'ils mettent en forme pour générer un EI à eux seuls. Nous conservons donc 6 sels de sodium sur les 25 sels initiaux : la carboxyméthylamidon réticulé sodique, la croscarmellose sodique, le benzoate de sodium, le carbonate de sodium anhydre, le carbonate de glycine sodique et le bicarbonate de sodium.

Certains de ces sels sont présents dans des spécialités où le paracétamol est associé avec d'autres PA comme le tramadol ou la codéine. Ces PA étant pourvoyeurs d'effets indésirables cardiovasculaires, aucune spécialité où le paracétamol est en association n'a été conservée pour la suite de ce travail.

Il est intéressant de noter que, généralement pour des motifs économiques, un industriel utilisera le plus souvent un même ingrédient qui sera retrouvé dans l'ensemble de ses spécialités. Il aura pris soins d'étudier le comportement de l'ingrédient à diverses conditions de pression ou de température, sa résistance à la compression, sa vitesse d'écoulement, etc. Il aura aussi probablement investi dans des machines spécifiques à un excipient donné.

Prenons l'exemple du carboxyméthylamidon sodique présent dans plusieurs spécialités Doliprane® en comprimés et en gélules au dosage 500 et 1000 mg. Pour l'étudier, nous pouvons rechercher toutes ces spécialités dans les BDD de pharmacovigilance. Nous retrouvons aussi cet excipient dans le Dolko® et dans plusieurs génériques. Cependant, pour tous les RCP de ces spécialités, le sodium n'est pas considéré comme étant suffisamment présent et nous retrouvons généralement la mention : « Excipient à effet notoire : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium" ». Il serait intéressant de voir si, pour des médicaments contenant peu de sel de sodium, des signalements d'EI ressortent sur une BDD de pharmacovigilance. Ainsi, la liste de médicaments à rechercher pour ce sel serait :

- DOLIPRANE® 1000 mg, comprimé
- DOLIPRANE® 1000 mg, gélule

- DOLIPRANE® 500 mg, comprimé
- DOLIPRANECAPS® 1000 mg, gélule
- DOLKO® 1 g, comprimé sécable
- DOLKO® 500 mg, comprimé sécable
- PARACETAMOL ARROW® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL ARROW CONSEIL® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL EG® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL EG LABO CONSEIL® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL ZENTIVA® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL ZENTIVA® CONSEIL 500 mg, comprimé

De la même manière pour la croscarmellose sodique, les RCP possèdent la même mention. Pour ce sel il sera plus intéressant de rechercher les gélules car elles contiennent une concentration plus élevée de croscarmellose sodique que les comprimés. La liste de médicaments à rechercher pour ce sel serait :

- DAFALGAN® 1000 mg, comprimé pelliculé
- DAFALGAN® 500 mg, comprimé
- DAFALGANCAPS® 1000 mg, gélule
- DAFALGANTABS® 1000 mg, comprimé pelliculé
- EFFERALGAN® 1000 mg, comprimé pelliculé
- EFFERALGANMED® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL BIOGARAN® 500 mg, gélule
- PARACETAMOL EG® 500 mg, gélule
- PARACETAMOL TEVA CONSEIL® 500 mg, comprimé
- PARACETAMOL TEVA® 500 mg, comprimé

Le benzoate de sodium est présent dans des spécialités effervescentes qui contiennent plusieurs sels. Pour ces spécialités, il sera compliqué de déterminer quel sel est responsable de l'effet indésirable et donc nous ne garderons pas ces spécialités. Le benzoate de sodium est également présent dans des spécialités sous forme de sachets où il est le seul sel présent. La liste de médicaments à rechercher pour ce sel serait :

- DOLIPRANE® 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
- DOLIPRANE® 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
- DOLIPRANE® 150 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
- DOLIPRANE® 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
- DOLIPRANE® 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
- DOLIPRANE® 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

Le carbonate de sodium anhydre n'est jamais présent en tant que seul sel dans une formule. Il est toujours associé au bicarbonate de sodium. La présence de ce dernier empêcherait de déterminer quel est le sel à l'origine d'un EI. Aucune spécialité contenant du carbonate de sodium ne sera retenue pour la suite de ce travail.

Le carbonate de glycine sodique n'est présent que dans une seule spécialité (PARACETAMOL AHCL® 1 g, comprimé effervescent) qui contient plusieurs autres sels dont du benzoate de sodium et du carbonate de sodium anhydre. Elle ne sera pas retenue dans la suite de ce travail.

Le bicarbonate de sodium est présent dans de nombreuses spécialités effervescentes mais dans quelques-unes, il est le sel majoritaire (l'autre sel présent étant la saccharine sodique avec une concentration généralement < 0,5 %) :

- PARACETAMOL BIOGARAN® 1000 mg, comprimé effervescent sécable
- PARACETAMOL BIOGARAN® 500 mg, comprimé effervescent
- PARACETAMOL EG® 1000 mg, comprimé effervescent sécable
- PARACETAMOL EG® 500 mg, comprimé effervescent

Nous obtenons donc une liste de 33 spécialités qui pourraient nous aider à déterminer si certains excipients sous forme de sels sont pourvoyeurs d'EI propres.

Using Paracetamol in France in 2020: state of the art, pharmacovigilance and reimbursement data

RESUME en anglais :

As the main molecule recommended for relieving symptoms due to COVID19 and given the abolition of its over-the-counter delivery, paracetamol remains, despite its long history, a social issue. This thesis sums up the available data on this molecule: its history, pharmacodynamics, pharmacokinetics and galenic formulations. Worldwide pharmacovigilance data show that the United States and France remain the major countries reporting adverse reactions. Adverse reactions identified under real-life conditions differ from those mentioned in the SPC. They occur predominantly in women between 18 and 44 years old. Although they might be subject to some biases, these reports provide more detailed information on serious or uncommon adverse events, which represent more than a third of the reports. Furthermore, reimbursement data for paracetamol-based specialities show a decrease in the number of users and reimbursements between 2019 (reference year) and 2020 (year affected by COVID19).

AUTEUR : Alexia FIDAN

TITRE : ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DU PARACÉTAMOL EN FRANCE :
DONNÉES DE REMBOURSEMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Fabien DESPAS

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de sciences pharmaceutiques de
Toulouse le 14 décembre 2021

RESUME en français :

Médicament pilier dans la prise en charge des symptômes dus à la COVID19 ayant subi une abolition de sa délivrance en libre accès, le paracétamol reste, en dépit de sa longue histoire, un sujet d'actualité. Ce travail établit une synthèse des éléments disponibles sur cette molécule : son histoire, sa pharmacodynamie, sa pharmacocinétique ainsi que les formulations galéniques disponibles sur le marché. Les données mondiales de pharmacovigilance montrent que les États-Unis et la France restent les principaux pays déclarants des effets indésirables, qui surviennent majoritairement chez des femmes de 18 à 44 ans. Les effets indésirables mis en évidence en conditions réelles d'utilisation diffèrent de ceux mentionnés dans le RCP. S'ils peuvent être soumis à différents biais, ils nous renseignent plus finement sur les effets indésirables graves ou rares qui représentent plus d'un tiers des déclarations. Par ailleurs, les données de remboursements pour les spécialités à base de paracétamol seul montrent une diminution du nombre de consommateurs et de remboursements entre l'année de référence (2019) et celle touchée par la COVID19 (2020).

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Paracétamol – galénique – excipients – pharmacovigilance – sodium – potassium – magnésium – chlore – calcium – données de remboursement – consommateurs

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers - 31062 Toulouse CEDEX