



HAL
open science

Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature.

Claire Collin

► To cite this version:

Claire Collin. Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01739019

HAL Id: hal-01739019

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739019>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADÉMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE

Année 2012

N°5038

THÈSE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par Claire COLLIN

Née le 16 septembre 1983 à Pont-à-Mousson (Meurthe-et-Moselle)

**Le surdosage en paracétamol consécutif à une
algie dentaire**

Enquête épidémiologique et revue de littérature

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2012

Membres du Jury :

Pr. C. STRAZIELLE	Professeur des Universités	Président
Dr. D. VIENNET	Maître de Conférences	Juge
<u>Dr. C. CLÉMENT</u>	Maître de Conférences	Juge
Dr. R. CURIEN	Assistant Hospitalier	Juge
Dr. J. SCALA-BERTOLA	Maître de Conférences	Juge

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Docteur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI – Pr Francis JANOT - Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mme Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques JAGER Stéphanie JULHIEN-COSTER Charlotte PHULPIN Bérengère	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. M. Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> GEORGE Olivier EGLOFF Benoît PY Catherine	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistant Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M.	<u>CLEMENT Céline</u> JANOT Francis	Maître de Conférences* Professeur Contractuel
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. M. M.	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine MILLER Neal PENAUD Jacques GALLINA Sébastien JOSEPH David	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. M. M. M. M. M. M. Mme	<u>BRAVETTI Pierre</u> ARTIS Jean-Paul VIENNET Daniel WANG Christian BALLY Julien BAPTISTA Augusto-André CURIEN Rémi GUILLET Julie	Maître de Conférences Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant Assistant Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>WESTPHAL Alain</u> MARTRETTE Jean-Marc YASUKAWA Kazutoyo	Maître de Conférences* Maître de Conférences* Assistant Associé
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe MORTIER Eric BALHAZARD Rémy PECHOUX Sophie VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant* Assistante Assistant
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. M. M. M. M. Mlle Mlle	<u>DE MARCH Pascal</u> LOUIS Jean-Paul ARCHIEN Claude SCHOUVER Jacques BARONE Serge LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles MONDON-MARQUES Héléne RIFFAULT Amélie	Maître de Conférences Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant Assistante Assistante
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. Mme	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre JAVELOT Cécile (Jacquelin)	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Associée

souligné : responsable de la sous-section * temps plein

Mis à jour le 01.09.2012

Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À notre Président de thèse

Mademoiselle le Professeur Catherine STRAZIELLE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Neurosciences

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable de la sous-section : Sciences Anatomiques et Physiologiques,
Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous vous sommes très reconnaissant pour toute l'attention,

La patience et la disponibilité

Que vous avez témoignées pendant l'élaboration de cette thèse.

Ce travail nous a permis d'apprécier vos compétences et

Votre dévouement à l'enseignement et votre humanité.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Daniel VIENNET

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section : Chirurgie buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Nous vous remercions d'avoir spontanément accepté de juger ce travail,
Votre expertise s'imposait compte tenu du sujet.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

À notre Juge et Directeur de thèse

Madame Céline CLÉMENT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Vice-Doyen de la Faculté d'Odontologie de l'Université de Lorraine

Docteur de l'Université de Lorraine

Praticien Hospitalier, CHU de Nancy

Assesseur en charge de la pédagogie

Maître de Conférences de la Faculté d'Odontologie de l'Université de Lorraine

Responsable de la sous-section : Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé,

Odontologie Légale

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail,
Nous vous remercions d'avoir motivé notre désir de réaliser ce travail,
De l'avoir dirigé avec intérêt, attention et compétence.

Nous vous sommes reconnaissant du soutien apporté tout au long de ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre estime et
L'expression de nos remerciements les plus sincères pour votre bienveillance.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Rémi CURIEN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalier Universitaire

Sous-section : Chirurgie buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Nous vous adressons nos sincères remerciements
Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Nous vous remercions pour nous avoir guidé
Dans nos recherches bibliographiques dès le début de notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude
Et de notre estime.

À notre Juge

À Monsieur Julien SCALA-BERTOLA

Docteur en Pharmacie

Docteur de l'Université de Lorraine

Praticien Hospitalier du Service de Pharmacologie clinique/Toxicologie

Maître de Conférences de la faculté de Pharmacie de l'Université d Lorraine

Laboratoire de Pharmacologie clinique et Toxicologie

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine

Nous souhaitons vous adresser nos plus vifs remerciements

Pour nous avoir fait l'honneur de participer très activement

À l'élaboration de ce travail.

Ce fut l'occasion de découvrir et d'apprécier vos compétences

Votre motivation aux connaissances scientifiques et votre personne.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Daniel ANASTASIO,
À Monsieur le Docteur Cédric SECKINGER,
À Monsieur le docteur Jean-Marc OSWALD,
Du CHR de Thionville, ainsi qu'à leur équipe administrative,
Pour avoir participé à la faisabilité de notre étude épidémiologique.

À Monsieur de Docteur Éric GÉRARD,
À Monsieur le Docteur Pierre GANGLOFF,
À Monsieur le Docteur Stéphane WANG,
À Monsieur le Docteur Pascal RICHARDIN,
Du Chr de Metz, ainsi qu'à leur équipe administrative,
Pour avoir participé à la faisabilité de notre étude épidémiologique.

À Monsieur Cédric BAUMANN,
Maître de conférences en Épidémiologie
Économie de la Santé et Prévention
Faculté de Médecine de Nancy
Praticien Hospitalier-Service d'épidémiologie et d'évaluation cliniques CHU de Nancy
et à son interne Manon de l'école de Santé Publique de Nancy,
Pour leur précieuse aide sur la gestion des données statistiques recueillies.

À Madame Jeannine GOLEC,
Université de Lorraine, Direction de la documentation et de l'édition
Bibliothèque de Pharmacie-Odontologie,
Pour ses corrections bibliographiques.

À Madame Alberti de la pharmacie de Richardménil ainsi qu'à son équipe
compétente et agréable : Claire, Anne-Laure, Marie-Laure, Anne-Marie,
Pour m'avoir mis à disposition les antalgiques pour la réalisation du livret
photographique.

À ma Mémère Collin et À ma Mémère Mengin, merci pour vos conseils, votre écoute toujours attentive.

Merci pour notre été 2011 (avec Denise) où tout était parfait ! Merci pour ces moments où j'ai presque réussi à tricoter !

À mes parents : Merci de m'avoir donné les moyens de faire des études. Votre soutien et vos encouragements tout au long de celles-ci ont été indispensables et précieux. Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

À François, merci pour tout, tu es mon feu d'artifice d'arc en ciel : étincelant, détonnant, géant, multi-colorant, émerveillant : mon activateur de palpitant.

À Loren, merci pour ces centaines d'heures au téléphone ou autour d'un café, merci pour tous ces moments où tu m'as accordé du temps... T'es ma super p'tite sœur.

À Damien, merci de m'avoir permis de manger du maïs !

À Pierre, Leslie, Téa et Robin, merci à toute l'équipe ! Je pense en particulier à un certain week-end de pentecôte, en pleines révisions du CSCT, où votre accueil m'a beaucoup touchée.

À Édith et Jacques, merci pour votre soutien et vos p'tites attentions bienveillantes.

À Cécile, Claire, Kader, Nicolas et Paul : merci à vous les belle's, bofs et filleul. Vous êtes mes « comme si que » frères et sœurs !

À Francine et Livier : merci pour vos p'tits plats musicaux et toutes vos attentions qui font chaud au cœur.

À Audrey et Maryline : merci d'être là, d'être restées vous même (bien que nos sujets de conversations, eux, aient bien changés !!)

À Virginie et Fabien, à Aurélie et Nico, à Dory, à Cyprien, à Crevette et Duc, à Émilie et Cyrille, à Delphine et Kévin, à Lucie et Marcus, à Pascale et Éric, à Alex, à Oliv, à

Martifly, à Manue et Alex, à Barbara et Joachim, à Rémi, à Michel, à toute l'équipe NVL : merci à tous !!

À Juliette, Jérém, Tariq, Fred, Antho, Oliv, Soony, Nico, JP, Cécouf, Popo, Victor, Aurélie, Sophia, Loïc, Geoffroy, Morgane, Noureddine, Pipou, Lorraine, Caro, Meryl, Myriam, Pierre, André, FrançoisM, Birsena, TomTom, Gautier, les Jum's, Pauline, Rodolphe, Noumann.... que j'ai découvert et apprécié pendant mes longues années dentaires.

À Madame le Docteur RAY et à Madame Blandine LECLERC du cabinet dentaire de Liverdun,

Pour m'avoir permis de travailler dans un cadre agréable avec une ambiance en parallèle de mes travaux de thèse.

À Monsieur le Professeur Jean-Paul ARTIS, auprès de qui j'ai vécu une expérience humaine et professionnelle enrichissante.

À Monsieur le Docteur Pierre BRAVETTI pour m'avoir soutenue et m'avoir intégrée dans l'optionnel d'anatomie.

À Monsieur Loïc RUILLET : merci pour votre aide graphique.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
LA DOULEUR EN ODONTOLOGIE	3
1. Les classifications de la douleur	5
1.1. Les différentes composantes de douleur	5
1.2. Classification de la douleur selon son origine.....	6
2. La composante quantifiable, objective de la douleur : la nociception.....	7
2.1. Les acteurs de la transduction	9
2.2. La transmission : au niveau segmentaire.....	17
2.3. Le traitement des stimuli nociceptifs	22
3. La composante subjective de la douleur	36
3.1. La composante affectivo-émotionnelle et comportementale de la douleur	36
3.2. La composante cognitive de la douleur.....	36
4. Spécificité de la douleur bucco-dentaire	39
4.1. Caractéristiques générales des douleurs bucco-dentaires 40	
4.2. Caractéristiques anatomo-physiologiques des douleurs bucco-dentaires.....	40
5. Évaluation de la douleur.....	41
5.1. Types de douleur.....	41
5.2. Évaluation de la douleur.....	42
LE PARACÉTAMOL	46
1. Présentation générale du paracétamol	47
1.1. Chimie du paracétamol.....	47

1.2. Pharmacodynamie du paracétamol.....	48
1.3. Pharmacocinétique du paracétamol.....	51
2. Intoxication au paracétamol : mécanisme et facteurs de risque	61
2.1. Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol.....	61
2.2. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité.....	70
3. Les différents types d'intoxications au paracétamol	82
3.1. Les manifestations cliniques de l'intoxication aiguë	82
3.2. Intoxication aiguë.....	84
3.3. Intoxication par ingestions répétées.....	100
3.4. Déclaration des surdosages	113
4. Paracétamol et Santé publique	121
4.1. Informations internationales	121
4.2. Informations nationales.....	122
4.3. Informations régionales.....	124
ÉTUDE STATISTIQUE	125
1. Les objectifs de l'étude	127
1.1. Objectif principal	127
1.2. Objectifs secondaires	127
2. Matériel et méthode	128
2.1. Les différents établissements.....	128
2.2. Les patients interrogés.....	131
2.3. Méthode.....	131
2.4. Recueil des données.....	139
2.5. Analyse statistique des données.....	139
3. Résultats	139
3.1. Profil des patients consultant sans rendez-vous.....	140
3.2. Automédication : origine et dose	144

3.3. Terrain ou facteurs aggravants.....	147
3.4. Douleur et diagnostics.....	148
3.5. Mésusage antalgique.....	152
4. Discussion et limites	158
4.1. Discussion	158
4.2. Limites.....	160
5. Conclusions de l'étude.....	161
CONCLUSION.....	163

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des doses usuelles et maximales de paracétamol	60
Tableau 2 : Tableau de la liste exhaustive de l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol sans en avoir l'appellation	75-76
Tableau 3 : Tableau regroupant les informations cliniques des patients victimes d'une intoxication volontaire en comparaison de ceux victimes d'une intoxication accidentelle	85
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des doses toxiques de paracétamol	86
Tableau 5 : Le protocole d'administration de NAC par IV	97
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des doses de N-acétylcystéine	98
Tableau 7 : Le protocole d'administration de NAC per os	99
Tableau 8 : Tableau des variables cliniques chez les 4 groupes de l'étude de DALY, <i>et al.</i>	102
Tableau 9 : Tableau des doses toxiques de paracétamol en fonction du temps d'exposition	111
Tableau 10 : Tableau des variables chez des patients en surdosage de paracétamol à la suite de douleurs dentaires	112
Tableau 11 : Origine des antalgiques consommés ces 15 derniers jours	145
Tableau 12 : Tableau descriptif des doses de paracétamol pris chez les 628 patients concernés	147
Tableau 13 : Tableau des terrains et facteurs aggravants le risque hépatotoxique	147
Tableau 14: Moyennes des intensités douloureuses chez l'ensemble des patients algiques et parmi les trois pathologies les plus algiques	149
Tableau 15 : Mésusage au paracétamol suite à une pulpite	153
Tableau 16 : Mésusage au paracétamol suite à une nécrose	155
Tableau 17 : Mésusage au paracétamol suite à une infection	156

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : De la stimulation à la perception du message sensitif.....	8
Figure 2 : Les effets des médiateurs périphériques de la douleur	14
Figure 3 : Acidose tissulaire.....	16
Figure 7 : Organisation du complexe sensitif du trijumeau et de ses connexions	19
Figure 5 : Organisation schématique des influences s'exerçant sur les neurones à convergence	21
Figure 6 : Homunculus sensitif.....	27
Figure 7 : Schéma de l'inhibition présynaptique	28
Figure 8 : Fonctionnement du « gate control »	30
Figure 9: Boucle de rétroaction négative spinobulbospinale sous-tendant un système analgésique endogène mis en jeu par des stimulations nociceptives, tel que proposé par Basbaum et Fields	31
Figure 10 : Interprétation hypothétique de l'activité globale des neurones spinaux et trigéminaux liés à la nociception	35
Figure 11 : Modèle d'intégration de la douleur chronique et de ses dysfonctions	39
Figure 12 : Échelle visuelle analogique (EVA).....	43
Figure 13 : Questionnaire de la douleur de Saint Antoine (d'après BOUREAU, <i>et al.</i> 1984).....	44
Figure 14 : Formule chimique et molécule de paracétamol	47
Figure 15 : Formule chimique de l'acétanilide	48
Figure 16 : Formule chimique de l'anilide	48
Figure 17: La synthèse du paracétamol.....	48
Figure 18 : Les principaux métabolites issus de la métabolisation du paracétamol ..	56
Figure 19: Schéma récapitulatif de la métabolisation du paracétamol	57
Figure 20 : La synthèse du glutathion.....	62
Figure 21 : Mécanisme cellulaire de l'intoxication au paracétamol.....	69
Figure 22 : Concentration en paracétamol et taux de transaminases à la suite d'ingestion de 4g de paracétamol par jour répétée sur 14 jours.....	80
Figure 23 : Diagramme de Prescott.....	88
Figure 24 : Le nomogramme de Rumack-Matthew.....	90
Figure 25 : Le nomogramme 1 adapté de SILVILOTTI, <i>et al.</i>	92

Figure 26 : Le nomogramme 2 adapté de SILVILOTTI, <i>et al.</i>	93
Figure 27 : Fiche déclarative : déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit	118
Figure 28 : Exemple d'attestation de bonne réception de la fiche déclarative envoyée au CRPV	120
Figure 29 : Brochure de prévention de la FDA	121
Figure 30 : Campagne d'information nationale	123
Figure 31 : Motif de consultation.....	142
Figure 32 : Répartition de la population en fonction de l'intensité de la douleur ressentie au moment de la consultation	142
Figure 33 : Répartition de la population en fonction de l'intensité de la douleur ressentie depuis l'apparition de la douleur.....	143
Figure 34 : Pathologies dentaires chez les patients ne consultant pas pour une douleur	143
Figure 35 : Origine des prises antalgiques	145

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADF :	Association des Dentistes de France
ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS :	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	Alanine AminoTransférase
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APAP :	N-Acétyl-ParaAaminophénol
ARN :	Acide RiboNucléique
ASAT	Aspartate AminoTransférase
ATB :	Antibiotique
ATP :	Adénosine-5'-TriPhosphate
CapTv :	Centre anti poison et de Toxicovigilance
CDER :	Center for Drug Evaluation and Research
CG :	Cystéinylglycinase
CHR :	Centre Hospitalier Régional
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CIDN :	Contrôle Inhibiteur Diffus induit par une stimulation Nociceptive
CNRD :	Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur
COX :	Cyclo-Oxygénase
CRAT :	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRENHU :	Comité de Réflexion Ethique Nancéens Hospitalo-Universitaire
CRPV :	Centres Régionaux de PharmacoVigilance
CSERD :	Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches Dentaires
CSP :	Code de Santé Publique
CST :	Complexe nucléaire Sensitif Trigéminal
CYP :	Cytochrome P450
DCI :	Dénomination Commune Internationale
EN :	Échelle Numérique
EVA :	Échelle Visuelle Analogique
EVS :	Échelle Verbale Simple
FDA :	Food and Drug Administration

γGT :	Gamma Glutamyl Transférase
GS :	radical thyl
GSH :	Glutathion réduit
GSSG :	Glutathion oxydé
GST :	Glutathion-S-Transférases
GUN :	Gingivite Ulcéro Nécrotique
IASP :	International Association for the Study of Pain
IL :	Interleukine
INOS :	Monoxydes d'azote Synthases Inductibles
INR :	International Normalised Ratio
ISOP :	International Society Of Pharmacovigilance
IVL :	Intra Veineuse Lente
MCU-PH :	Maître de Conférence Universitaire- Praticien Hospitalier
N :	Effectif
NAC :	N-AcétylCystéine
NADPH :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NAPQI :	N-Acétyl Para-benzoQuinone-Imine
NO :	monoxyde d'azote
NOS :	monoxyde d'azote synthase
NRM :	Nucleus Raphé Magnus
NTT :	Néo-Trigémino-Thalamique
OH* :	radicaux hydroxyles
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONOO- :	peroxyde nitrique
OTC IAAA :	Over-The-Counter Internal Analgesic Antipyretic and Antirheumatic
PAP :	Para-AminoPhénol
PAPS :	3'-Phospho Adénosine-5'-PhosphoSulfate
PMF :	Médicament à Prescription Médicale Facultative
POX :	peroxydase
PPSE :	Potentiel Présynaptique d'Excitation
PPSI :	Potentiel Présynaptique d'Inhibition
PTRT :	Paléo-Trigémino-Réticulo-Thalamique
PTT :	Paléo-Trigémino-Thalamique

Q1 :	1 ^{er} Quartile
Q3 :	3 ^è Quartile
QDSA :	Questionnaire de la Douleur de Saint Antoine
RCP :	Recommandations du résumé des Caractéristiques du Produit
SA :	Semaine d'Aménorrhée
SGPA :	Substance Grise PériAqueducale
SAS :	Service Accueil Santé
SAU :	Service Accueil des Urgences
SOFRES :	Société française d'enquêtes par sondages
TENS :	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
TNF :	Tumor Necrosis Factor
UGT :	UDP-GlucuronosylTransférase
VPM :	Noyau Ventro-postéro-Médian

**LE SURDOSAGE EN
PARACÉTAMOL
CONSÉCUTIF À UNE
ALGIE DENTAIRE
ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET
REVUE DE LITTÉRATURE**

INTRODUCTION

La sphère oro-faciale est innervée par un large réseau nerveux caractérisé par une forte densité de nocicepteurs. De ce fait, lors d'un processus inflammatoire les nombreux nocicepteurs excités provoqueront une douleur dont les voies et les particularités seront développées dans notre première partie.

Cette sensation désagréable amène le patient algique à consommer la plupart du temps des antalgiques et cela parfois de manière immodérée. Ils seront alors prescrits par un médecin ou un chirurgien dentiste. Depuis quelques années, les antalgiques sont de plus en plus consommés en automédication. Ces médicaments dits PMF (Médicaments à Prescription Médicale Facultative) sont non remboursables et délivrés sans ordonnance et représenteraient 8% du marché pharmaceutique français. Les antalgiques sont les médicaments les plus utilisés dans le monde donc le plus soumis au risque de surdosage médicamenteux. Parmi les antalgiques les plus consommés, le paracétamol, auquel nous nous intéresserons dans notre deuxième partie est la substance la plus souvent retrouvée lors d'une intoxication médicamenteuse. S'il reste l'antalgique de choix, le mieux toléré avec de rares effets secondaires, à doses thérapeutiques, il peut provoquer des lésions hépatiques allant jusqu'au coma hépatique et au décès.

Il a été démontré que les patients algiques dentaires attendaient souvent jusqu'à trois jours avant de consulter un chirurgien dentiste. C'est au cours de ce délai qu'ils absorbent des antalgiques, en particulier du paracétamol, pour tenter de stopper cette douleur. Or, les douleurs dentaires sont souvent réfractaires aux antalgiques, seul l'acte thérapeutique d'un chirurgien dentiste serait capable de soulager les patients algiques. Une première étude nancéenne (2011) a souligné le fait que la méconnaissance des patients à ce sujet les entraîne à augmenter les doses d'antalgiques jusqu'au mésusage se risquant ainsi à la survenue de lésions hépatiques.

Nous tenterons de déterminer au travers d'une étude menée sur trois sites Odontologiques lorrains quelles sont les pathologies algiques des patients consultant sans rendez-vous susceptibles d'engendrer un tel comportement. Nous essaierons de déterminer le schéma de prise médicamenteuse dans les quinze jours qui précèdent une consultation et enfin nous tenterons enfin de déterminer quelle est la fréquence des patients en mésusage ayant recours à l'automédication.

LA DOULEUR EN ODONTOLOGIE

La douleur est une sensation complexe et multidimensionnelle. Sa définition doit intégrer non seulement des données anatomiques, neurophysiologiques, mais aussi subjectives dans lesquelles l'environnement joue un rôle déterminant. Sa perception est habituellement liée à la prise de conscience d'une agression interne ou externe menaçant l'intégrité de l'organisme. Elle a longtemps été considérée comme un simple signal d'alarme visant à la protection de l'individu (1).

L'aspect pluridimensionnel de la douleur est caractérisé par trois composantes indissociables à la douleur :

- Une composante sensori-discriminative qui détermine le codage de la qualité, de l'intensité, de la durée et de la topographie du message douloureux,
- Une composante cognitive qui est l'ensemble des facteurs qui vont moduler la perception de la douleur,
- Une composante affective et motivationnelle qui est à la base du ressenti désagréable, voire insupportable.

Les manifestations qualifiant la douleur ont en communs deux paramètres d'appréciation :

- le premier est objectif, quantifiable, il se traduit par un mouvement de défense à type de retrait ou de fuite ; il s'accompagne en général de manifestations neurovégétatives,
- le second est subjectif, non mesurable, il n'est appréciable que chez l'homme et s'intègre dans un contexte psychologique (1).

L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP International Association for the Study of Pain) définit la douleur comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes » (1).

Cette définition amène plusieurs remarques. En effet, la douleur est une expérience personnelle qui intègre les facteurs liés à l'éducation, à la culture et qui dépend d'états émotionnels et des circonstances d'apparition chez l'individu. Il est donc difficile de faire la part entre la stimulation du corps biologique et la souffrance psychique. La composante émotionnelle désagréable est l'un des éléments centraux de l'expérience douloureuse. Cette définition évite la liaison directe entre douleur et

stimulus. Elle considère qu'une personne qui exprime une douleur ressentie comme physique doit être considérée comme ayant mal, même si aucune lésion n'a pu être mise en évidence (2).

La souffrance évoque un état désagréable d'ordre émotionnel et cognitif, qui traduit davantage un malaise existentiel et psychologique qu'une sensation corporelle. D'ailleurs la peur de la douleur est l'une des principales barrières à l'accès aux soins dentaires après le coût des traitements d'après une enquête SOFRES pour l'ADF sur « les résistances des Français à l'égard des soins dentaires » réalisée en 1997 (3).

1. Les classifications de la douleur

1.1. Les différentes composantes de douleur

1.1.1. La composante sensori-discriminative

La composante sensori-discriminative, liée à la capacité d'analyser la nature, la localisation, la durée, l'intensité de la stimulation douloureuse. Cet aspect met en jeu des voies sensitives relativement spécifiques. Elle est déterminée par la voie lemniscale.

C'est une composante quantifiable, objective de la douleur (1, 4).

1.1.2. La composante affectivo-émotionnelle et comportementale

La composante affectivo-émotionnelle et comportementale, qui confère à cette sensibilité son caractère désagréable. Toute douleur s'accompagne d'un retentissement touchant l'affectivité et l'émotion (angoisse, anxiété, dépression) et provoque des modifications comportementales (réactions d'attention, d'anticipation, de fuites...). La diffusion de l'information douloureuse dans des régions corticales notamment préfrontales et limbiques en est responsable.

1.1.3. La composante cognitive

La composante cognitive regroupe les processus mentaux participant au traitement

des nombreuses informations de l'expérience algique : signification de la douleur perçue, contexte situationnel, référence aux expériences passées.

La composante affectivo-émotionnelle et comportementale et la composante cognitive regroupent des paramètres subjectifs d'appréciation de la douleur et s'intègrent dans un contexte psychologique.

1.2. Classification de la douleur selon son origine

1.2.1. La douleur d'origine somatique par excès de nociception

C'est un mécanisme que l'on retrouve le plus souvent dans les douleurs de type mécanique et de type inflammatoire (douleurs aiguës), et au stade chronique, dans les pathologies lésionnelles persistantes, rhumatismales ou cancéreuses. Ces douleurs sont dues à une hyperstimulation, au niveau périphérique, du système intact, de transmission des messages nociceptifs vers les structures centrales (1, 4).

1.2.2. La douleur d'origine neuropathique par désaffération

Ces douleurs résultent soit de la compression d'un tronc, d'une racine ou d'un plexus nerveux, soit de la section des afférences périphériques. Ce sont des douleurs chroniques rebelles, toujours dues à une lésion du système nerveux, aussi bien périphérique que central.

1.2.3. La douleur d'origine psychogène

Ces douleurs résultent de l'intrication de facteurs somatiques et psychosociaux. C'est en général, après avoir éliminé une origine organique que l'on est amené à

poser ce diagnostic.

Des signes précis permettent de s'orienter vers ce type de douleur :

- variabilité de la localisation accompagnée d'une description imagée ou imprécise,
- contexte professionnel ou familial difficile,
- manifestations psychiatriques telles que la dépression, des manifestations hystériques ou hypochondriaques.

2. La composante quantifiable, objective de la douleur : la nociception

La nociception correspond à la stimulation « normale » des voies de la douleur (2).

La nociception comprend la transduction, la transmission et la perception des informations sensibles par le système nerveux central (5).

La nociception concerne les mécanismes élaborés en réponse à une stimulation menaçant l'intégrité de l'organisme (5).

Les messages nociceptifs prennent naissance à la périphérie, dans les nocicepteurs constitués des terminaisons libres des fibres nerveuses excités par un stimulus nociceptif initial ou des médiateurs périphériques. Les fibres nerveuses A δ et C auxquelles ces nocicepteurs sont connectés vont transformer ce stimulus en influx nerveux. **C'est la transduction** (5).

La transmission de l'influx nerveux se fait par les neurones sensitifs primaires qui se projettent sur le complexe sensitif du trijumeau. Ces messages sont alors transmis à d'autres neurones qui vont répandre l'information dans les structures suprasegmentaires via des faisceaux ascendants via des neurones de relais (55,56).

Les messages sensitifs qui parviennent au complexe sensitif trigéminal sont **modulés** : amplifiés ou réduits par un ensemble de processus cognitifs, de facteurs affectifs et comportementaux. Deux systèmes de modulation sont décrits : le

système répondant à la **théorie du portillon** ou « **gate control** » proposé par Wall et Melzack qui s'exerce au niveau de la moelle ou du thalamus et les **contrôles dits descendants** qui inhibent les messages ascendants (6, 7).

En définitive, les douleurs peuvent résulter de la mise en jeu du système sensitif ascendant ou d'une absence de contrôle de ces voies (6, 7).

La perception de la douleur se fera après intégration corticale de la nociception faisant intervenir la mémoire et l'émotion expliquant ainsi la subjectivité de la douleur (5, 8).

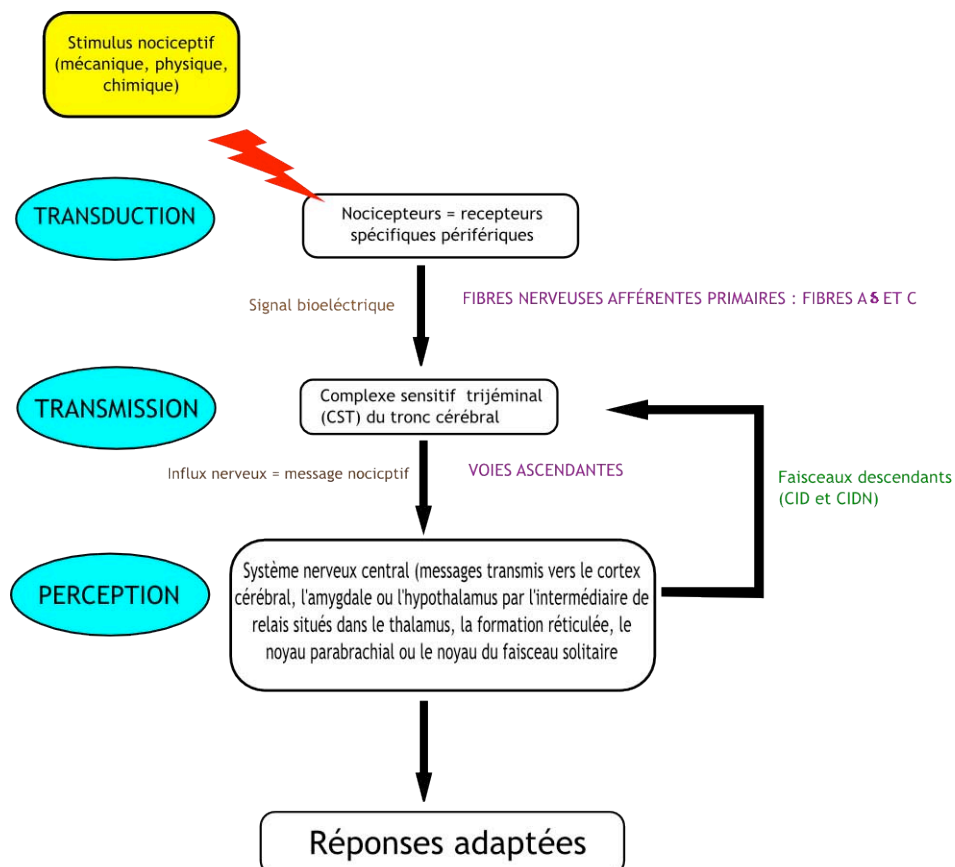


Figure 1 : De la stimulation à la perception du message sensitif

Source : STEUX.R., *gestion de la douleur cancéreuse chez les carnivores domestiques*, Th. Vet., Toulouse, 2003

2.1. Les acteurs de la transduction

2.1.1. Les nocicepteurs

Les terminaisons libres constituées par les arborisations terminales de fibres myélinisées de petit diamètre A δ , et de fibres amyéliniques C, sont les structures périphériques au niveau desquelles sont générées les messages nociceptifs : on parle de nocicepteurs. Ces terminaisons libres ont pu être mises en évidence dans la quasi totalité des territoires oro-faciaux tels que la peau, les muqueuses, l'articulation temporomandibulaire, le parodonte, la pulpe dentaire, le périoste et les muscles (6). Il existe les mécanorécepteurs et les récepteurs polymodaux.

2.1.1.1. Les différents nocicepteurs

2.1.1.1.1. Les mécanorécepteurs

Les mécano-nocicepteurs sont à bas seuil d'excitation. Ils représentent 25% des noci-récepteurs. Ce type de récepteur est caractérisé sur le plan électrophysiologique par l'apparition d'une certaine fatigabilité lors d'une stimulation supraliminaire durable. Cette fatigabilité se traduit par une augmentation progressive du seuil d'excitation. Ces mécanorécepteurs sont essentiellement connectés aux fibres A δ (1).

2.1.1.1.2. Les récepteurs polymodaux

Ces récepteurs sont plus nombreux et représentent 75% des nocicepteurs. Ils sont activés par des stimuli de natures diverses (thermique, mécanique ou chimique) voire non douloureux. Ils sont principalement connectés aux fibres C. Ces récepteurs à seuil d'excitation élevé sont recrutés lors d'un stimulus nociceptif prolongé. Cette sensibilisation se traduit par un abaissement de leur seuil d'excitation et par une augmentation progressive de leurs réponses (1).

Les nocicepteurs peuvent être excités aussi bien par des stimuli nociceptifs mécaniques et thermiques que par des médiateurs périphériques (1).

2.1.1.2. Mécanisme d'action des nocicepteurs

Ces nocicepteurs sont des membranes polarisées, susceptibles de transformer une énergie mécanique, chimique ou thermique en une énergie électrique via des modifications de perméabilité ionique. Les variations de potentiel membranaire s'effectuent par le biais de canaux ioniques dont l'ouverture est stimulée par les lésions tissulaires où on observe la libération de substances dites algogènes (7).

La plupart des fibres de la douleur peuvent être excitées par les différents types de stimuli : mécanique, thermique et chimique. Cependant, certaines fibres sont plus susceptibles de répondre aux tensions mécaniques extrêmes, d'autres aux températures extrêmes et d'autres encore à des substances chimiques spécifiques présentes dans les tissus.

Ces terminaisons nerveuses sont classées respectivement en récepteurs de douleur mécanique, thermique et chimique.

D'une manière générale, la douleur de type coupure, rapidement perçue et bien localisée est engendrée par des stimulations mécaniques alors que la douleur de type brûlure qui est diffuse et perdure peut-être causée par les 3 types de stimulation et par conséquent met en jeu tous les types de récepteurs (9).

Contrairement à la plupart des autres récepteurs sensoriels de l'organisme, les nocicepteurs ne sont pas adaptables, ou très peu. On peut facilement comprendre l'importance de la non-adaptabilité des nocicepteurs, car elle permet de maintenir le sujet au courant d'un stimulus préjudiciable tant qu'il persiste (9).

2.1.1.2.1. Les médiateurs périphériques

Les médiateurs périphériques activent les nocicepteurs. Ils sont libérés à la suite d'une lésion tissulaire, d'un phénomène inflammatoire ou peuvent être libérées par les terminaisons nerveuses (1).

2.1.1.2.2. Les médiateurs périphériques directement liés à la lésion tissulaire

Parmi les médiateurs périphériques directement liés à la lésion tissulaire il y a la bradykinine, les ions potassium et hydrogène et l'histamine.

- La bradykinine

La bradykinine est très active par voie intra-artérielle, ce qui constitue en particulier un argument important en faveur du rôle des fibres périvasculaires dans la douleur pulpaire. L'action des kinines ressemble à celle de l'histamine. Elles provoquent la contraction des muscles lisses des viscères, le relâchement des muscles lisses vasculaires et augmentent la perméabilité capillaire. Ce sont de puissants agents vasodilatateurs (1).

- Les ions potassium et hydrogène

Ils sont directement issus de lésions tissulaires et activent directement les nocicepteurs déjà excités par le stimulus causal. La douleur survient dès que le pH du milieu atteint 6,2 et augmente d'intensité au fur et à mesure de l'aggravation de l'acidose locale (1).

- L'histamine

Issue de la dégranulation des mastocytes induite par les ions potassium, elle est responsable, à faible concentration, de la réaction prurigineuse et, à plus forte concentration (10^{-5} mg/ml) de la douleur. Son efficacité est amplifiée lorsqu'elle est associée à une faible dose d'acétylcholine (10^{-5} mg/ml) (1).

2.1.1.2.3. Les médiateurs périphériques liés au phénomène inflammatoire

Ce sont tout d'abord les prostaglandines dont la libération est liée au phénomène inflammatoire local. Les prostaglandines, plus particulièrement celles appartenant au groupe E (E1, E2), ont une action nociceptive indéniable, mais inférieure à celle des polypeptides vasodilatateurs. Les prostaglandines sont dotées de propriétés biologiques multiples :

- sur les muscles lisses, elles stimulent ou relaxent la musculature des parois vasculaires et du tractus respiratoire, gastro-intestinal et génito-urinaire ;
- sur les plaquettes, elles ont un pouvoir d'induction ou d'inhibition de l'agrégation ;
- au cours de la réaction inflammatoire, elles modulent les effets des divers médiateurs impliqués et de la fièvre. Par leur action vasoactive au niveau des

artérioles et des veinules, elles contribuent à provoquer l'érythème, la chaleur et l'œdème qui accompagnent la réaction inflammatoire locale ;

- elles augmentent la sensibilité des terminaisons nerveuses afférentes aux stimulations douloureuses produites par diverses substances libérées au niveau du site inflammatoire, et ainsi elles amplifient les phénomènes de douleur et d'hyperalgie qui y sont associées. L'hyperalgie primaire serait donc sous la dépendance de prostaglandines (1, 9).

2.1.1.2.4. Les neurotransmetteurs libérés par les boutons terminaux

Ces médiateurs périphériques sont libérés par les terminaisons nerveuses, au niveau des synapses. Il y a la substance P, le glutamate, l'aspartate, la sérotonine, des neuropeptides et des endorphines.

- La substance P

Elle est composée de onze acides aminés. La substance P joue un rôle dans la neurotransmission des messages nociceptifs. Synthétisée par les cellules ganglionnaires, elle s'accumule dans les terminaisons nerveuses périphériques pour provoquer une vasodilatation. Elle agit indirectement sur les nocicepteurs, en provoquant la dégranulation des mastocytes, qui est elle-même à l'origine de la libération localisée de certaines substances comme l'histamine. Ce phénomène, appelé « inflammation neurogène », explique l'extension du phénomène hyperalgique.

La substance P intervient aussi au niveau du nerf trijumeau, mais son rôle n'est pas encore bien déterminé. Elle pourrait agir comme neuromodulateur du glutamate (1).

- Le glutamate et l'aspartate

Ce sont des acides aminés excitateurs, ils activent les mêmes récepteurs. Ils agiraient au niveau de la couche I en excitant les interneurons inhibiteurs présents dans les couches II et III, levant ainsi l'inhibition présynaptique (1).

- La sérotonine (5HT)

Issue de l'agrégation des thrombocytes et de la dégranulation des mastocytes, elle est à la fois un neurotransmetteur et une substance algogène. Il semble que la sérotonine puisse être libérée par les neurones sensitifs reliés aux fibres amyéliniques. La sérotonine, présente dans les couches II et III de la substance gélatineuse, pourrait venir en grande partie des voies sérotoninergiques descendantes en provenance du système réticulo-spinal et réticulo-trigéminal inhibiteur qui contrôlent la transmission des informations nociceptives (1).

- Autres neuropeptides

D'autres neuropeptides, comme le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP), la neurokinine A (NKA), le neuropeptide Y (NPY), la somatostatine (SOM), peuvent être libérés centralement par les neurones sensitifs primaires et s'associer à la substance P dans ce processus (1).

- Les endorphines

Elles provoquent la libération d'AMP-cyclique, responsable de la modification de la perméabilité membranaire. Leur action est beaucoup plus importante que celle des enképhalines (1).

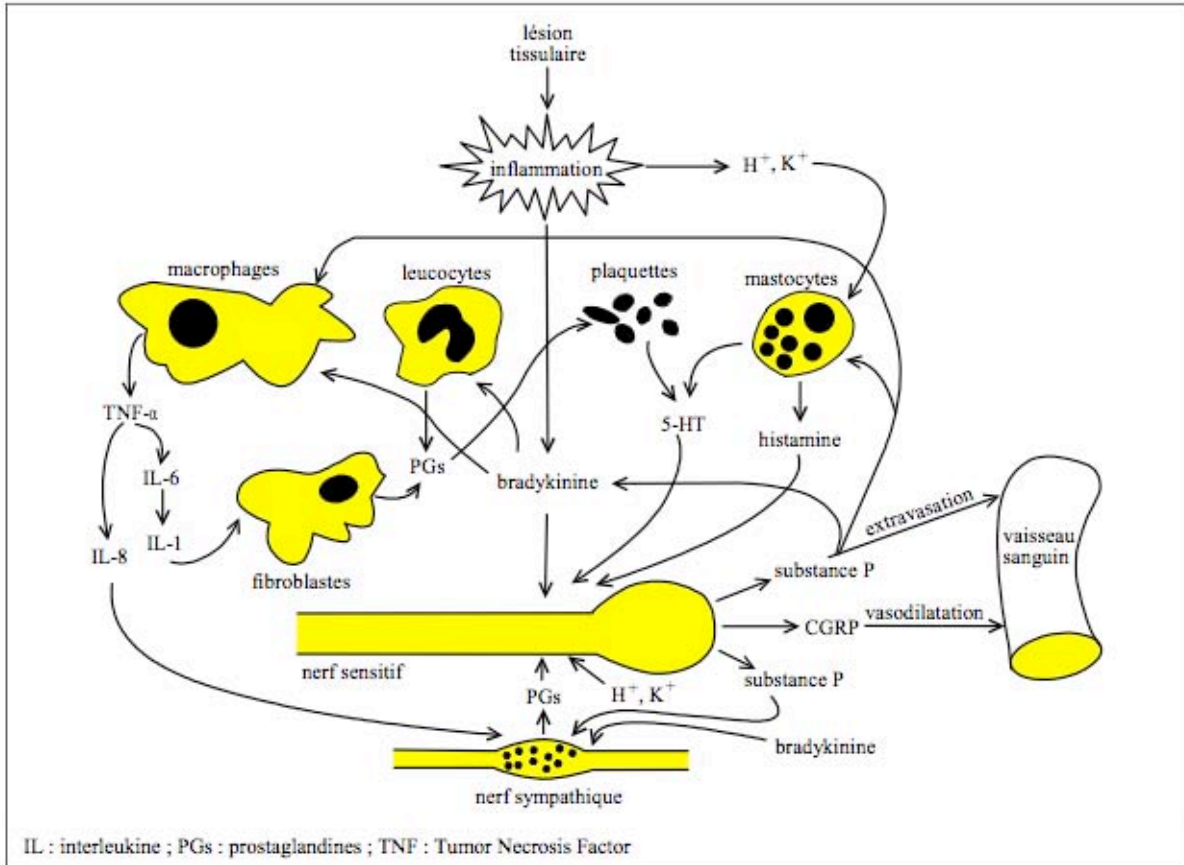


Figure 2 : Les effets des médiateurs périphériques de la douleur (8)

2.1.2. Les fibres nerveuses afférentes primaires : le nerf trijumeau

Les fibres nerveuses proviennent principalement du Nerf trijumeau V. Il se divise en trois :

- nerf ophtalmique V1, pour l'innervation des régions nasale, orbitaire et frontale,
- nerf maxillaire V2, pour l'innervation des dents maxillaires,
- nerf mandibulaire V3, pour l'innervation des dents mandibulaires.

Les nerfs maxillaire et mandibulaire donnent des branches alvéolaires qui vont elles-mêmes se diviser au niveau apical en deux contingents de fibres nerveuses :

- l'un destiné à l'innervation du parodonte,
- l'autre destiné à l'innervation de l'endodonte.

La fibre nerveuse est le prolongement périphérique ou axone du premier neurone ou « protoneurone » dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion trigéminal. Les fibres sensibles ne sont pas uniformes ; elles propagent le signal sensoriel à des vitesses de conduction différentes, proportionnelles à leur diamètre et à l'épaisseur de leur gaine de myéline.

Les rayons d'action des fibres nerveuses sont larges et se recoupent les uns et les autres. Une stimulation nociceptive même ponctiforme activera de façon concomitante de nombreuses fibres A δ et C (10).

Les caractéristiques propres à ces deux types de fibres font que leurs stimulations provoquent des douleurs différentes.

L'activation des fibres A δ déclenche des douleurs immédiates, aiguës qui cessent à l'arrêt du stimulus, on parle de douleur épicritique.

L'activation des fibres C, dont le seuil d'excitation est plus élevé est obtenue par des stimulations intenses. La douleur correspondante est alors intense, lancinante, irradiante et durable, on parle de douleur protopathique.

2.1.2.1. Les fibres A δ

Les fibres A δ sont des fibres afférentes de faible diamètre, peu myélinisées, à vitesse de conduction modérée soit douze à trente mètres par seconde. Elles sont présentes au niveau de la peau, sensibles aux stimuli directs rapides et bien localisés : mécaniques (pression, coupure, piqûre) ou thermiques. La douleur se produit trois cents millisecondes après le stimulus.

Elles sont principalement connectées à des mécano-nocicepteurs (1).

2.1.2.2. Les fibres C

Les fibres C sont des fibres afférentes de petit diamètre, amyéliniques, à vitesse de conduction lente soit d'un demi mètre à deux mètres par seconde. Elles sont responsables d'une douleur tardive, le message nociceptif est perçu deux à trois secondes après le stimulus. Elles se retrouvent dans l'ensemble des tissus (peau, articulations, muscles striés et lisses) et sont particulièrement sensibles aux stimulations chimiques et thermiques. Lors d'un processus inflammatoire, la

modification du pH tissulaire par création d'une acidose locale entraînera la libération des différentes substances chimiques réparatrices et algogènes qui vont stimuler ces fibres C et activer les messages nociceptifs. Le message nociceptif sera de type brûlure correspondant à des douleurs diffuses et mal localisées. Elles traduisent une lésion tissulaire persistante.

Ces fibres sont principalement connectées aux récepteurs polymodaux (1).

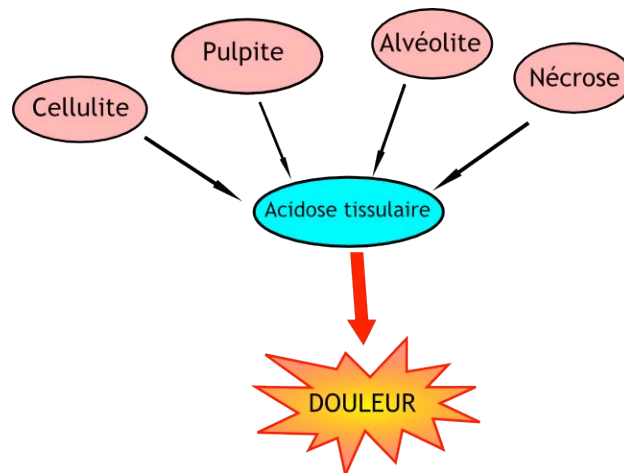


Figure 3 : Acidose tissulaire

Source : LINGUELIA.E., *Aspects cellulaires et moléculaires de la douleur*, institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, 2009

Les fibres A δ et C sont spécifiques à la transmission de la douleur. Elles n'ont pas une fonction exclusivement sensitive. Une large proportion de ces fibres conduit des influx d'origine mécanique et thermique et un nombre important de fibres C a une fonction plurisensitive (1).

Les fibres A alpha (α) ou A bêta (β) ne sont pas responsables de la transmission de la douleur. Néanmoins, la stimulation simultanée de ces fibres de gros diamètre avec les fibres A δ et C, permet de bloquer temporairement la transmission du message nociceptif. Par exemple, la traction de la lèvre stimule les fibres de gros diamètre A $\alpha\beta$ à vitesse de conduction rapide, bloquant temporairement la transmission du message nociceptif. C'est le principe de la théorie du portillon, le « gate control » que nous développerons plus tard (1).

2.2. La transmission : au niveau segmentaire

2.2.1. Les voies nociceptives de la face organisation du complexe sensitif du trijumeau

La sensibilité de la tête est assurée essentiellement par les trois branches du nerf trijumeau, cinquième paire de nerfs crâniens (V). Il se divise en V1 ou nerf ophtalmique qui innerve le tiers supérieur de la face, en V2 ou nerf maxillaire qui innerve le tiers moyen de la face dont certaines parties de la cavité buccale comme les dents maxillaires, la gencive, le palais, l'oropharynx, la lèvre supérieure, la muqueuse nasale et les sinus maxillaires et en V3 ou nerf mandibulaire qui innerve l'étage inférieur de la face avec les dents mandibulaires, les gencives, les 2/3 antérieurs de la langue, le plancher buccal, les joues et la lèvre inférieure.

Le corps des protoneurones trigéminaux se trouve dans le ganglion trigéminal qui est l'homologue du ganglion spinal. Les axones de ces neurones empruntent ensuite la racine sensitive du trijumeau, pénètrent dans le tronc cérébral et se projettent sur le complexe nucléaire sensitif trigéminal (CST), premier relais du système nerveux central pour les informations somesthésiques orofaciales. Ce noyau sensitif s'étend de la partie terminale de la moelle cervicale jusqu'à la limite caudale du mésencéphale, au niveau du tronc cérébral. On subdivise ce noyau en deux parties :

- **le noyau principal**, situé rostralement. Il relaie la sensibilité proprioceptive consciente et la sensibilité extéroceptive épicrotique. Il reçoit des informations tactiles en provenance de la face et de la cavité buccale. Il fait le relais des afférences sensitives orofaciales de gros diamètre,

- **le noyau spinal**, occupe la partie caudale du tronc cérébral. Il reçoit les afférences de faible diamètre et joue un rôle prépondérant dans le traitement des informations thermiques et algiques orofaciales. Il est divisé en trois parties :

- **le sous-noyau oral**, relayant les sensibilités tactiles protopathique et nociceptive. Les cellules sont activées par des stimulations tactiles et douloureuses appliquées dans la cavité buccale,

- **le sous-noyau interpolaire**, relayant la sensibilité proprioceptive

inconsciente en relation avec le cervelet,

- **le sous-noyau caudal**, assurant le relais des sensibilités tactile et algothermique. Les couches II, III et IV reçoivent les afférences des fibres de gros diamètre du tact épicrotique.

Le sous-noyau caudal du complexe sensitif trigéminal présente la même organisation que celle décrite par Rexed pour les cornes dorsales de la moelle épinière.

Dans ce noyau, l'organisation cyto-architectonique est comparable à celle de la moelle. On peut ainsi distinguer quatre couches :

- la couche marginale (couche I),
- les couches de la substance gélatineuse (couches II et III),
- la couche magnocellulaire (couches IV et V),
- les couches réticulaires (couches VI).

La couche marginale (couche I) reçoit les influx de fibres A δ et C.

La racine sensitive du V se sépare précocement en une racine ascendante qui se rend au noyau principal, et une racine descendante plus longue : le tractus spinal ou racine descendante du V, qui se poursuit jusqu'au pôle caudal du bulbe. Les neurones du complexe sensitif du V transmettent les messages nociceptifs au cortex cérébral par l'intermédiaire de relais situés dans la formation réticulée bulbaire et dans le thalamus (1, 6, 7).

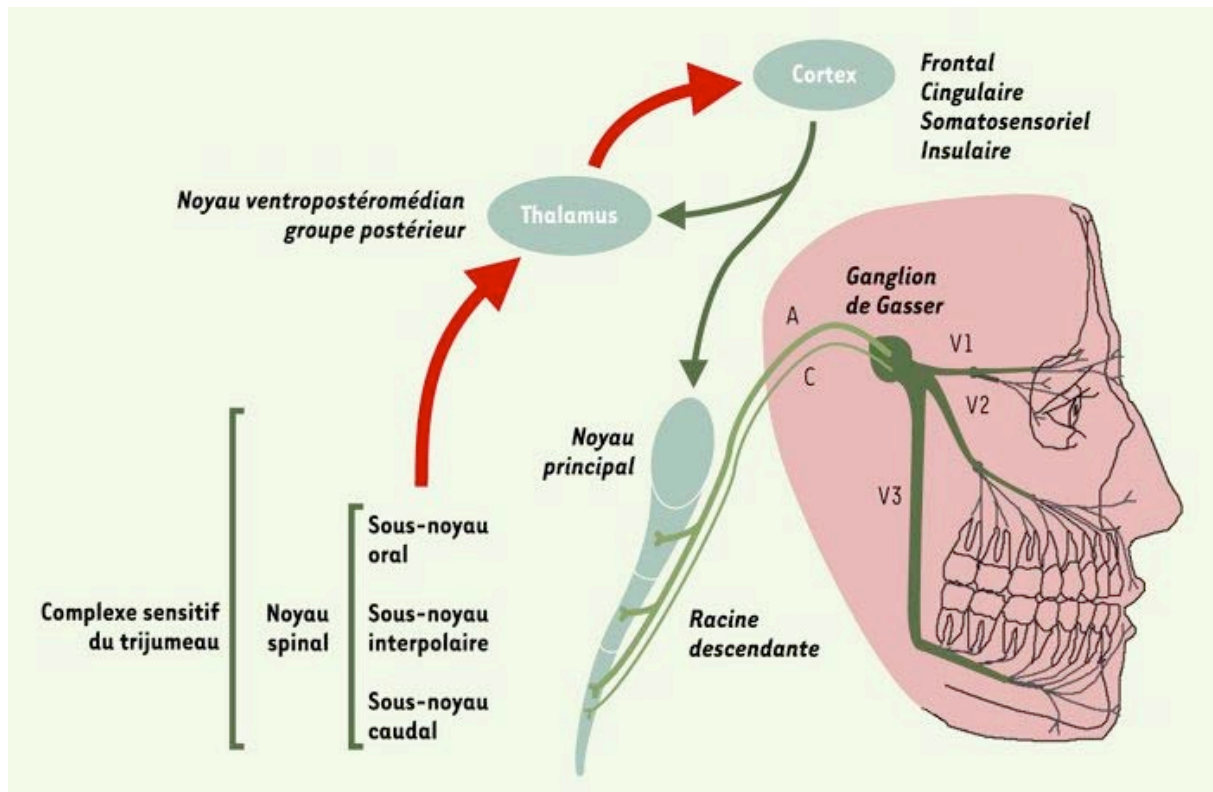


Figure 4 : Organisation du complexe sensitif du trijumeau et de ses connexions (11)

2.2.2. Les neurones impliqués

Il existe deux types principaux de neurones spinaux ou trigéminaux capables d'assurer la transmission des messages nociceptifs : il s'agit des neurones nociceptifs spécifiques et des neurones à convergence.

Pour être impliqués dans la transmission de l'information nociceptive, ils doivent répondre à différents critères :

- être activés par un stimulus nociceptif auquel ils répondent par une manifestation codée : le potentiel d'action à transmettre vers les centres supérieurs,
- discriminer les informations nociceptives des autres informations et par conséquent répondre de façon différentielle ou exclusive aux stimuli nociceptifs,
- coder l'intensité du stimulus nociceptif et effectuer une réponse en adéquation avec la sensation douloureuse ressentie.

Les neurones nociceptifs spécifiques et les neurones à convergence correspondent à ces critères (6).

2.2.2.1. Les neurones nociceptifs spécifiques

Les neurones nociceptifs spécifiques sont exclusivement activés par des stimuli nociceptifs mécaniques et/ou thermiques mettant en jeu des fibres A δ et C. Leur champ excitateur est de faible dimension. Ils transmettent les caractères spatio-temporels de l'information nociceptive. Ils ne sont pas les responsables exclusifs de la transmission du message nociceptif car malgré leur spécificité d'action, leur capacité à coder l'intensité d'une stimulation nociceptive semble modeste (1).

2.2.2.2. Les neurones à convergence

Au niveau de la moelle épinière, les neurones à convergence sont présents dans la corne dorsale, dans les couches superficielles et dans les couches profondes en particulier la couche V. Au niveau du complexe sensitif du trijumeau, ils se situent dans les sous-noyaux caudal et oral.

Ils sont capables de répondre à des stimuli nociceptifs divers et à des stimuli mécaniques de faible intensité. Leur champ excitateur est plus étendu que pour les neurones nociceptifs spécifiques mais suffisamment restreint pour permettre une discrimination. Ils présentent un gradient de sensibilité allant du centre où une faible stimulation déclenchera une réponse vers la périphérie où il sera nécessaire d'appliquer des stimuli plus intenses pour obtenir une réponse.

Les champs excitateurs de ces neurones se recouvrent, nécessitant une organisation spatiale de la réponse de ces neurones. Ceux-ci ont la capacité de coder l'intensité de la stimulation périphérique par des variations de fréquence et de durée d'émission des impulsions qu'ils émettent. Les neurones convergents sont très puissamment activés par des substances algogènes telles que la bradykinine. Ils sont activés non seulement par les fibres A δ et C, mais aussi par les fibres A α et A β ou de gros diamètre.

Outre leur champ excitateur, ces neurones présentent le plus souvent un champ inhibiteur situé en position proximale. La stimulation du champ inhibiteur par un stimulus mécanique de faible intensité est capable d'inhiber l'activité des neurones à

convergence des territoires voisins.

Les champs inhibiteurs et excitateurs de ces neurones se recouvrent, ce qui complique l'organisation spatiale du message issu de ces neurones.

Ces effets inhibiteurs très puissants pourraient permettre d'expliquer les effets hypoalgésiques obtenus chez l'homme lors de stimulations électriques à haute fréquence et faible intensité de nerfs périphériques (« transcutaneous Electrical Nerve Stimulation », T.E.N.S) (6).

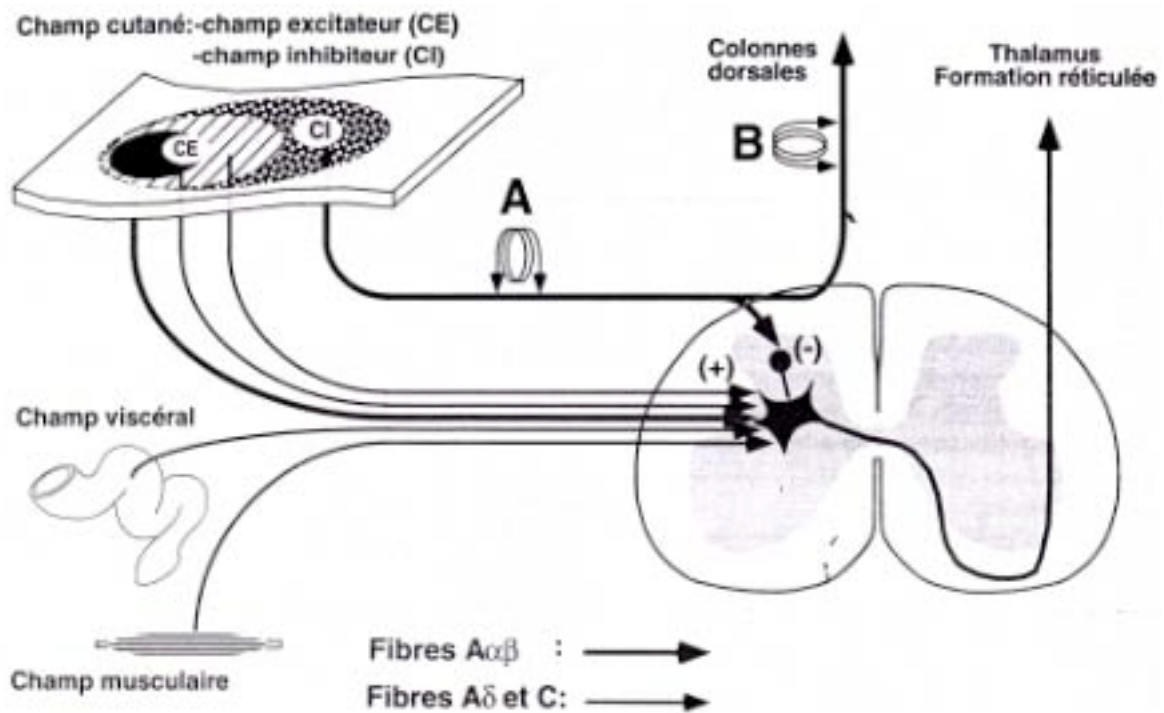


Figure 5 : Organisation schématique des influences s'exerçant sur les neurones à convergence (6)

Les fibres nociceptives activent un ensemble de régions corticales et non pas un seul « centre de la douleur ». Ces régions organisent des communications entre elles par le biais de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs. Ce sont des médiateurs chimiques de deux types : des acides aminés excitateurs et des neuropeptides. Ils ont la capacité de modifier dans certains cas la réactivité des neurones cibles, on parle de plasticité neuronale.

Chacune de ces substances agit sur un ou des récepteurs présynaptiques ou post synaptiques.

Les médiateurs excitateurs sont la substance P (le plus important), le glutamate, l'aspartate, les ions potassium et les endomorphines.

Les médiateurs inhibiteurs sont l'acide gamma amino butyrique (GABA), le vasoactive intestinal peptide (VIP) et la calcitonin gene related peptide (CGRP), ils ont une activité inhibitrice sur la conduction du message nerveux.

2.3. Le traitement des stimuli nociceptifs

Les neurones nociceptifs spécifiques et non spécifiques vont projeter leurs informations jusqu'au système nerveux central par l'intermédiaire de leurs axones regroupés en faisceaux nerveux ascendants. Le message de ces faisceaux nerveux ascendants sera modifié (amplifié ou freiné) au cours de ce trajet au niveau des différents relais. Ces structures sont nombreuses et interconnectées avec les autres voies sensibles non douloureuses et les voies sensorielles. Elles participent à l'analyse globale du phénomène douloureux.

2.3.1. Les projections thalamiques des afférences trigéminales

Le thalamus est un noyau gris considéré comme un centre de triage de l'information sensitive. Il est composé de plusieurs noyaux partiellement indépendants fonctionnellement. Ces noyaux sont différenciés par les afférences qu'ils reçoivent ou par les efférences qu'ils envoient vers telle ou telle aire corticale (8).

2.3.1.1. Les projections thalamiques à partir du noyau principal

À partir du noyau principal, les axones se divisent en deux voies ascendantes : le tractus ventral et le tractus dorsal.

Le deutoneurone du tractus ventral croise le plan médian au niveau pontique et forme le lemniscus trigéminale accolé, comme le faisceau néospinothalamique, à la partie médiale du lemniscus médial. Ces fibres se terminent dans le noyau arqué du groupe ventral postérieur du thalamus controlatéral (noyau ventro-postéro-médian-VPM).

Le tractus dorsal est une voie ipsilatérale qui se projette sur le noyau ventro-postéro-médian du thalamus. Ainsi, il y a une projection trigéminal bilatérale sur le thalamus spécifique (1)

2.3.1.2. Les projections thalamiques à partir du noyau spinal

Les axones des deutoneurones croisent la ligne médiane et se disposent dans le cordon antérolatéral selon une organisation topique réalisant le tractus trigémino-thalamique. En réalité, le système trigémino-thalamique est un système composite comprenant les voies néo-trigémino-thalamiques (NTT), paléo-trigémino-thalamiques (PTT), les voies paléo-trigémino-réticulo-thalamiques (PTRT) et une voie lemniscale. Les voies néo-trigémino-thalamiques (NTT), les voies paléo-trigémino-réticulo-thalamiques (PTRT) et les voies paléo-trigémino-thalamiques (PTT) véhiculent la sensibilité nociceptive de la face (1, 8).

- Les fibres du tractus néo-trigémino-thalamique (NTT) représentent la voie principale des afférences nociceptives et de la thermosensibilité. Elles localisent la douleur et entraînent des réactions de défense rapide. Elles contiennent surtout des fibres A δ correspondant aux axones des neurones nociceptifs spécifiques. Cette voie nociceptive, dont la projection est presque exclusivement controlatérale, s'accôle au lemniscus médian et se termine sur le ventro-postéro-médian (VPM) du thalamus. Elles ont un rôle dans l'intégration spatiale.
- Les fibres du tractus paléo-trigémino-thalamiques (PTT) se situent dans un plan plus médian que celles du tractus néospinothalamique. Elles émettent de nombreuses collatérales à la réticulée et font essentiellement relais dans le système thalamique diffus. Elles ont un rôle dans la composante affective de la douleur et sont responsables des douleurs plus globales et durables.
- Les voies paléo-trigémino-réticulo-thalamiques (PTRT) se projettent à plusieurs niveaux de la formation réticulée, du tronc cérébral (noyau gigantocellulaire du bulbe rachidien, substance grise périacqueducale et

noyau cunéiforme du mésencéphale) ainsi que sur les centres sympathiques. Les fibres de ce faisceau se terminent dans les noyaux thalamiques médians qu'on appelle diffus. La plupart d'entre elles ne vont pas jusqu'au thalamus et s'arrêtent au niveau de la substance réticulée. D'autres, après relais, se distribuent vers les structures limbiques, les aires préfrontales, le complexe amygdalien et l'hypothalamus. L'action au niveau du système limbique et de l'hypothalamus est le support neurophysiologique des réactions neurovégétatives et comportementales émotionnelles observées lors d'agression douloureuse de l'individu. Ce faisceau est responsable de la transmission de la douleur lente, diffuse et intense. Il contient surtout des fibres C. Le système ascendant médial est responsable de l'aspect affectif, cognitif et comportemental de la sensibilité douloureuse.

- La voie lemniscale est composée des fibres A α et A β qui sont activées par des stimulations tactiles de faible intensité, mécaniques et thermiques. Cette voie se projette dans le complexe ventrobasal du thalamus, les neurones de projection relaient ensuite l'information vers le cortex. Cette voie pourrait jouer un rôle inhibiteur dans la transmission de la douleur.

2.3.2. Les projections au niveau diencéphalique

2.3.2.1. Sur l'hypothalamus

Cette structure intermédiaire centralise les différents facteurs qui interviennent dans la confection et la modulation des réactions émotionnelles.

L'hypothalamus est la principale structure régulatrice végétative à l'origine de réponses neuroendocrines à la douleur comme l'augmentation de la sécrétion d'hormones médullosurréaliennes.

Il peut être aussi considéré comme le centre de l'émotion et il joue un rôle essentiel dans la douleur psycho-émotionnelle en relation avec d'autres structures limbiques comme l'amygdale et l'hippocampe (1, 8, 12)

2.3.2.2. Sur le striatum

Cette structure est divisée en néostriatum et en paléostriatum.

Le néostriatum formé de deux noyaux : le noyau lenticulaire et le noyau caudé appelés le néostriatum recevant les afférences du néocortex, du thalamus et du tronc cérébral. Les noyaux du raphé mésencéphalique s'y projettent également et y jouent un rôle modulateur.

Le paléostriatum ou pallidum envoie des efférences inhibitrices GABAergiques vers l'hypothalamus, sur la réticulée du tronc cérébral, sur le noyau rouge et sur le système limbique (1, 8, 12).

2.3.2.3. Sur le système limbique

Le système limbique comprend une série de structures sous-corticales.

Le système limbique, au sens large, comprend :

- le rhinencéphale (paléocortex) qui constitue la partie rostrale du lobe limbique,
- la circonvolution intralimbique (archéocortex),
- des formations grises sous-corticales, les plus importantes étant l'hippocampe et l'amygdale,
- des formations blanches.

Ce système joue un rôle important dans les conduites instinctivo-émotionnelles car il est informé des agressions mettant en cause l'intégrité somatique (1, 8, 12).

2.3.2.4. Sur la réticulée

La formation réticulaire est répartie sur toute la hauteur du névraxe, de la moelle spinale jusqu'au diencephale, avec une proportion importante dans le tronc cérébral. L'arrivée d'influx afférents sur la réticulée va provoquer son excitation. Celle-ci induit secondairement une excitation corticale mettant les aires corticales réceptrices en état de veille (1, 8, 12).

2.3.3. Les projections corticales

Le néocortex constitue l'échelon intégratif le plus élevé et le plus élaboré du système nerveux. C'est à partir du niveau cortical que l'organisme prend conscience du

caractère douloureux de l'information et devient capable de discerner la localisation de la douleur du fait de la représentation corporelle corticale (homunculus sensitif). Il joue aussi un rôle dans la sensation douloureuse par ses connections avec le thalamus. En effet, la richesse des expériences douloureuses et leur retentissement affectif conduisent à l'élaboration de comportements complexes et motivés, qui ne peuvent exister sans le cortex (1, 8, 12).

2.3.3.1. Sur le cortex spécifique ou somesthésique

Il est composé des aires sensibles spécifiques SI et SII.

L'aire somesthésique primaire (SI ou gyrus post-central ou pariétale ascendante) reçoit les axones des neurones thalamiques du noyau ventro-postéro-médian. Ces axones se terminent préférentiellement à sa partie antérieure (aire 3a de Brodmann) pour les influx d'origine musculaire et articulaire et sa partie moyenne (aire 3b et 2) pour les influx d'origine cutanée. Le cortex SI est responsable de l'encodage des informations sensori-discriminatives de la douleur comme les neurones du thalamus et de la moelle épinière. La somatotopie de la voie néospinothalamique est maintenue au niveau cortical où peut être représentée la carte de l'hémicorps controlatéral (homunculus sensitif). L'homunculus n'est pas proportionnel à la taille réelle des organes mais à la proportion des récepteurs dans chaque organe.

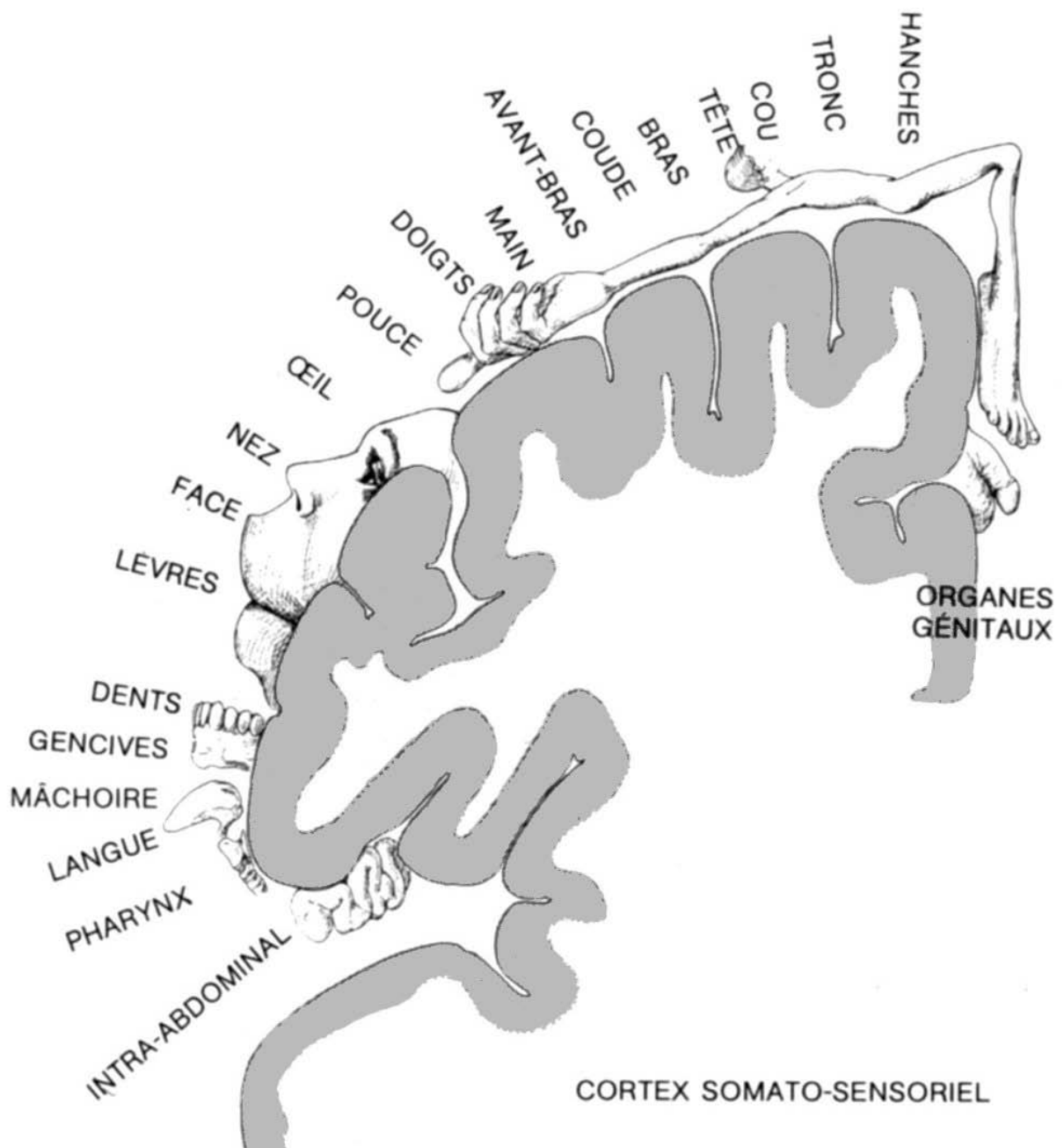


Figure 6 : Homunculus sensitif

Source : Thèse de Doctorat Bertrand Tornil, www.tornil.me/thèse/

L'aire somesthésique secondaire (SII) située au pied de SI reçoit les informations nociceptives de l'aire SI et des noyaux thalamiques. Cette zone a peu ou pas de rôle dans l'aspect sensori-discriminateur mais participe à la composante motivo-affective de la douleur.

2.3.3.2. Sur le cortex non spécifique

Il est composé de lobes frontaux, pariétaux et temporaux. Ce cortex non spécifique contient entre autre, les régions cingulaire et insulaire en lien avec le système limbique. La projection des voies nociceptives à partir du thalamus non spécifique sur la région préfrontale est prédominante et est classiquement décrite comme responsable du caractère désagréable de la sensation douloureuse et du contexte affectif qui l'entoure. Cette projection contribue également à la réponse comportementale à un contexte douloureux. Une lésion frontale enlève l'aspect de "souffrance" de la douleur, sans pour autant supprimer la sensation.

2.3.4. Les contrôles des afférences nociceptives

2.3.4.1. Au niveau segmentaire : système de contrôle de la « porte d'entrée »

Les fibres afférentes de petit calibre A δ et C font relais dans les couches II, III et IV du complexe sensitif trigéminal où leurs messages sensitifs seront modulés par des interneurones inhibiteurs.

L'inhibition présynaptique explique le mécanisme physiologique au niveau des interneurones situés dans la substance gélatineuse de Rolando.

Le mécanisme de l'inhibition présynaptique est décrit dans la figure suivante :

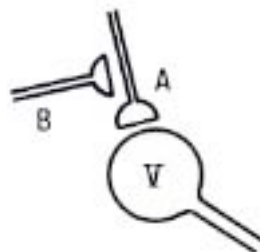


Figure 7 : Schéma de l'inhibition présynaptique (13)

La fibre A excite le V par l'intermédiaire d'un PPSE (10 à 30ms). Il y a un contact axonique entre les fibres B et A. La stimulation de B interrompt la conduction de A. L'influx de A n'atteint plus le V. Donc le nerf V est inhibé présynaptiquement par la

fibre B (12).

L'action inhibitrice de ces interneurons est modulée d'une manière différente par deux types de fibres :

- les fibres A α et A β stimulent les interneurons inhibiteurs des couches II et III qui vont agir au niveau présynaptique par un potentiel présynaptique d'inhibition (PPSI) lié à la libération d'endorphine,
- les fibres A δ et C jouent un rôle excitateur sur les interneurons de la couche I (libération de glutamate) qui vont à leur tour avoir une action inhibitrice sur les neurones inhibiteurs des couches II et III.

De plus, les interneurons exercent une action inhibitrice présynaptique sur les deux types de fibres (gros et petits calibres). **On parle du système de « contrôle de porte » ou « gate control » dans la colonne sensitive du trijumeau.**

Ce contrôle des afférences nociceptives au niveau segmentaire a été décrit par Melzack et Wall en 1965. Il est basé sur la dualité entre les fibres du tact et de la sensibilité proprioceptive de gros diamètre et les petites fibres véhiculant les informations douloureuses. Toutes les informations du complexe sensitif trigéminal n'arrivent pas en même temps, les grosses fibres conduisent plus vite. Ainsi, quand l'intensité du stimulus est faible, les grosses fibres inhibent la transmission de l'influx douloureux par leurs collatérales. Celles-ci vont exciter les interneurons inhibiteurs des fibres nociceptives du centre segmentaire trigéminal par libération d'endorphines. En revanche, quand l'intensité du stimulus atteint un certain seuil, il y a, à la fois stimulation des grosses et des petites fibres et « ouverture de la porte » permettant une transmission du message nociceptif par libération de glutamate qui va inhiber les interneurons inhibiteurs.

Une fois le contrôle segmentaire de la transmission des influx douloureux et de leur intensité effectué, les faisceaux trigéminaux ascendants nociceptifs se projettent sur les structures supra-trigéminales.

La figure 8 illustre le fonctionnement de la théorie de la porte d'entrée :

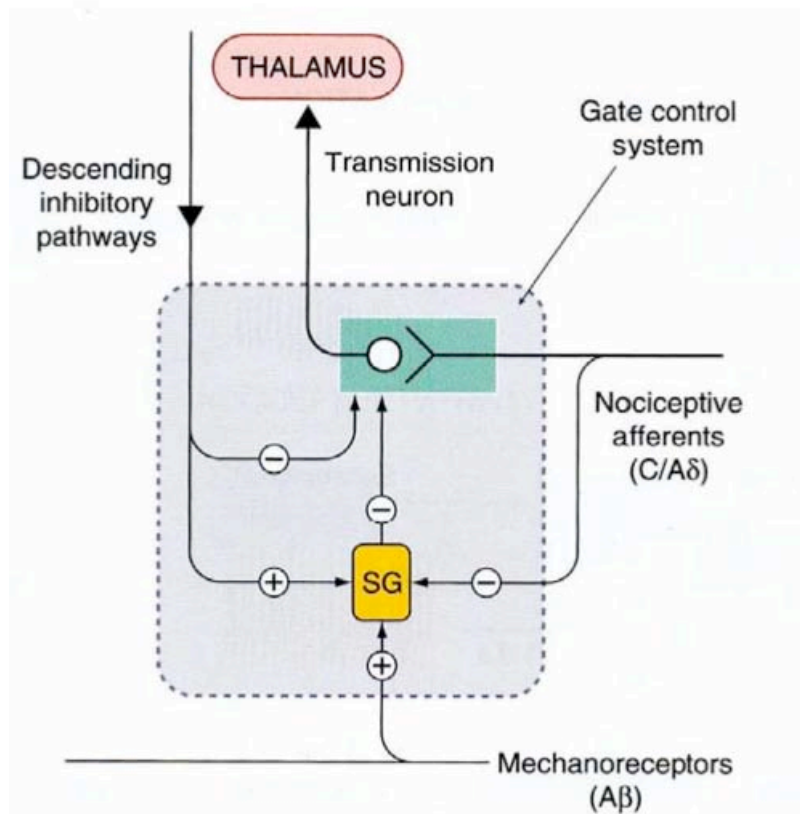


Figure 8 : Fonctionnement du « gate control »

Source : LINGUELIA.E, Aspects cellulaires et moléculaire de la douleur, institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, disponible sur :

www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=1685 (consulté le 19/01/12)

2.3.4.2. Les contrôles descendants

La stimulation du cortex S1 entraîne l'inhibition des deutoneurons trigéminaux. Cette action s'exerce par la voie pyramidale et la substance gélatineuse de Rolando. Ces contrôles participent à une véritable boucle de rétroaction négative (feed back négatif), puisque les grosses fibres vont par un détour cortical, inhiber leur propre action au niveau du centre segmentaire trigéminal.

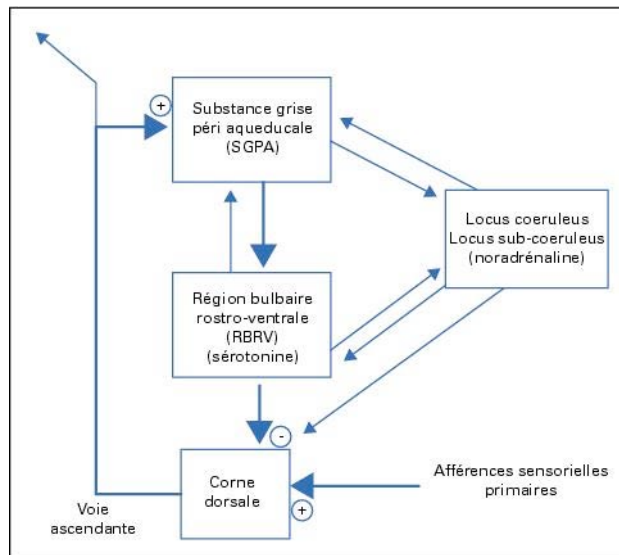


Figure 9: Boucle de rétroaction négative spinobulbosпинал sous-tendant un système analgésique endogène mis en jeu par des stimulations nociceptives, tel que proposé par Basbaum et Fields

Source : CALVINO.B., *Les bases neurales de la douleur*, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, 2006 ; 4 (1) : 7-20

Ces contrôles s'exercent avant tout depuis le tronc cérébral. Des contrôles d'origine thalamique, hypothalamique et corticale peuvent être mis en évidence dans certaines conditions expérimentales. En effet, la stimulation de la substance grise périaqueducule (SGPA, endorphines) et celle de certains noyaux du raphé est capable d'induire une profonde analgésie sans affecter, semble-t-il, d'autres fonctions sensorielles. Cette stimulation agit en provoquant une très forte inhibition des neurones convergents. Il est actuellement admis que cette action, qui ne peut s'exercer directement faute de voies directes, s'exerce par l'intermédiaire du nucleus raphé magnus (NRM et sérotonine) situé dans la moelle allongée (bulbe).

La stimulation directe du noyau magnus du raphé provoque des analgésies beaucoup plus puissantes que celles induites par la stimulation de la substance périaqueducule. Il est envisageable que cette action s'exerce par l'intermédiaire de substances opioïdes endogènes, puisqu'elle peut être diminuée par l'administration de naloxone.

De plus, ces voies sont sérotoninergiques, probablement sous la dépendance du système opioïde, puisque l'administration d'un antagoniste de la sérotonine, la para-chlorophénylalanine, provoque la disparition de l'analgésie induite par la morphine.

Le contrôle central s'exerce vraisemblablement par l'intermédiaire du système réticulo-trigéminal inhibiteur qui agirait en libérant de la sérotonine au niveau des interneurons inhibiteurs de la substance gélatineuse de Rolando contenant essentiellement des neurones inhibiteurs encéphaliques.

Ces données témoignent de l'existence de voies inhibitrices descendantes capables de moduler le transfert de l'information nociceptive au niveau spinal et trigéminal (1, 6).

2.3.4.3. Le contrôle inhibiteur diffus induit par la stimulation nociceptive

Une autre catégorie de stimuli somesthésiques est susceptible d'induire des effets hypoalgésiques. En effet, bien qu'apparemment paradoxal, un stimulus nociceptif appliqué sur des territoires différents de leur champ récepteur excitateur déclenche sur l'ensemble des neurones à convergence de puissants effets inhibiteurs capables de diminuer voire masquer la douleur engendrée.

Comme cet effet n'est pas organisé de manière somatotopique mais concerne l'ensemble du corps, il a été dénommé « Contrôle Inhibiteur Diffus induit par une stimulation Nociceptive » (CIDN).

L'intensité des CIDN est directement en rapport avec l'intensité du stimulus conditionnant. Ils sont déclenchés par la mise en jeu des fibres A δ et C, agissent sur toutes les activités de neurones à convergence spinaux et trigéminaux. Ils sont soutenus par une boucle faisant intervenir des structures supra segmentaires car, à l'inverse des inhibitions segmentaires envisagées précédemment, ils ne sont pas observés chez l'animal dont le névraxe a été préalablement sectionné au niveau cervical. Cette boucle est constituée par des branches ascendantes et descendantes confinées respectivement dans les cadrans antéro latéraux et les faisceaux postéro latéraux ; elle inclut au moins un noyau de la rétículo bulbaire, le sous-noyau réticulé dorsal. L'existence d'une telle boucle de rétro action négative, constituée par des voies ascendantes impliquées dans la douleur et des circuits bulbo trigéminaux (ou spinaux) probablement impliqués dans certaines formes d'analgésie, a été confirmée chez l'homme à l'aide de techniques associant des mesures psychophysiques et des enregistrements de réflexes nociceptifs. Par ailleurs, chez l'animal comme chez l'homme, il existe au moins un relais opioïdérique dans cette

boucle des CIDN. Comme tous les neurones à convergence sont soumis aux CIDN, il est possible d'affirmer que la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs est sous l'influence de ces contrôles. En d'autres termes, les contrôles d'origine suprasegmentaire, dont la finalité fonctionnelle semble être l'analgésie pourraient, en fait, avoir un rôle physiologique à jouer dans la détection des messages nociceptifs. Une telle interprétation semble heurter le simple bon sens mais peut devenir opérante si l'on prend en compte la caractéristique principale des cellules à convergence. Ces unités répondent en effet, et parfois de façon importante, à des stimuli non nociceptifs (frottements, mouvements de poil...), de telle sorte que ces neurones sont activés de façon aléatoire mais permanente par l'ensemble des stimulus somatiques non nociceptifs apportés par l'environnement.

Cette activité transmise aux centres supérieurs, pourrait constituer une activité somesthésique de base, un «bruit de fond» dont les centres cérébraux ne pourraient extraire un message significativement nociceptifs qu'avec difficulté. Les CIDN pourraient constituer le filtre grâce auquel ce signal est extrait de l'activité somesthésique de base : lorsqu'un foyer nociceptif apparaît dans une région corporelle, les neurones à convergence et les neurones nociceptifs spécifiques spinaux ou trigéminaux sont activés et envoient un message excitateur vers les centres supérieurs. Ce signal active secondairement les CIDN qui vont inhiber l'ensemble des neurones à convergence qui n'étaient pas directement concernés par le stimulus initial. Ce mécanisme améliore le rapport signal / bruit en augmentant le contraste entre les activités du foyer segmentaire de neurones activés et le silence de la population résiduelle.

Le devenir de cette image, sa reconnaissance et son traitement par les centres cérébraux reste des problèmes non résolus. A titre d'hypothèse, on peut proposer que le cerveau est capable de reconnaître cette image, ce qui sous-entend que les CIDN constituent, non seulement un filtre permettant l'extraction du message douloureux, mais également, et cela est peut-être plus important, un amplificateur du système de transmission qui augmente la fonction d'alarme des messages nociceptifs. Lors de douleurs cliniques, on peut alors concevoir que le message global des neurones à convergence soit polymorphe, voire complexe, et qu'une grande variété de syndromes puisse en résulter.

En tout état de cause, ces observations permettent d'expliquer le fait que l'application d'un stimulus nociceptif est lui-même capable de diminuer, voire de masquer la douleur issue d'une partie différente et éloignée (extra métamérique) du corps. Outre son aspect anecdotique, cette observation selon laquelle une douleur peut en masquer une autre, connue depuis l'antiquité et décrite actuellement sous le terme de «contre irritation» ou «contre stimulation », est à la base de traitements traditionnels populaires (décharge de poisson électrique, scarification, révulsifs, pointes de feu, certaines formes d'acupuncture...) ou même plus modernes (l'hyperstimulation, TENS intense à basse fréquence, électro- acupuncture...) de la douleur. Par ailleurs les cas sont nombreux, où de multiples foyers potentiellement douloureux pourraient, par conséquent, s'influencer les uns les autres.

En conclusion, il peut paraître déconcertant que deux phénomènes opposés, une excitation et une inhibition, puissent se compléter pour la reconnaissance du message douloureux, mais en tout état de cause, ces données montrent que l'origine de la sensation douloureuse n'est pas simplement due à l'augmentation du niveau d'activité des populations neuronales d'un système câblé, unidirectionnel, mais elle serait plutôt générée par un gradient d'activité entre des populations neuronales (4,55).

La figure 10 illustre par un schéma l'activité globale de l'ensemble des neurones à convergence spinaux et trigéminaux impliqués dans la nociception :

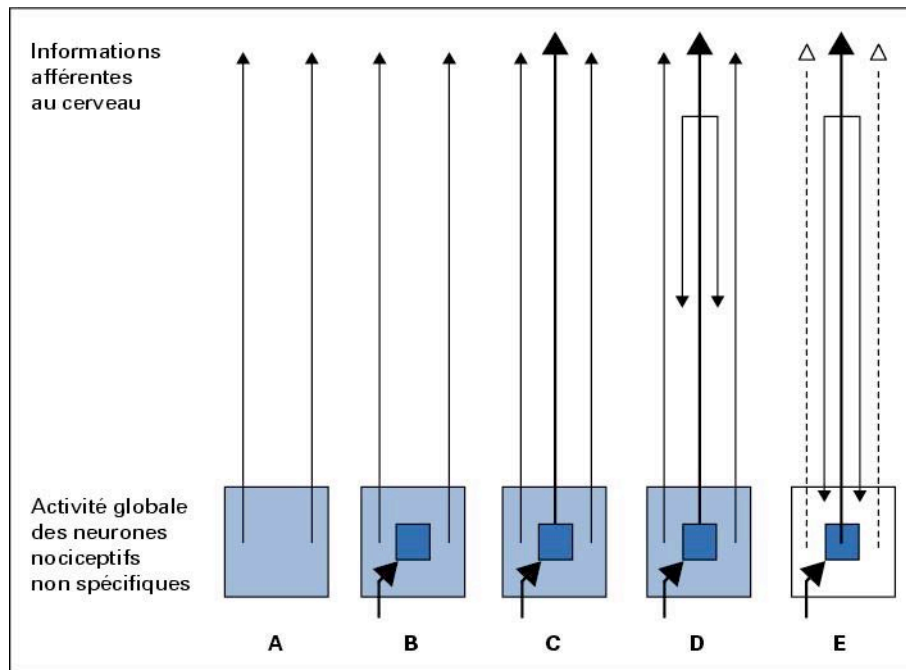


Figure 10 : Interprétation hypothétique de l'activité globale des neurones spinaux et trigéminaux liés à la nociception

Source : CALVINO.B., *Les bases neurales de la douleur*, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, 2006 ; 4 (1) : 7-20

Légende :

A : L'ensemble de l'activité des neurones à convergence pourrait ne pas être négligeable chez les sujets en action, donnant lieu à une « activité somesthésique de base » transmise vers le cerveau.

B : Un stimulus nociceptif active les neurones nociceptifs spécifiques et non spécifiques

C : Les neurones nociceptifs spécifiques ou non vont envoyer un message excitateur au cerveau.

D : Ce message déclenche secondairement les CIDN.

E : Il en résulte une réduction importante de l'activité des neurones convergents non directement concernés par le stimulus initial.

3. La composante subjective de la douleur

La composante subjective de la douleur regroupe :

- la composante affectivo-émotionnelle et comportementale et
- la composante cognitive.

3.1. La composante affectivo-émotionnelle et comportementale de la douleur

Les processus émotionnels associés à la perception sont à la base du ressenti désagréable, voire insupportable. Cette composante déclenche de la mise en jeu du comportement motivationnel qui développe des stratégies d'évitement. En cas de persistance des douleurs, ces affects pourront évoluer vers l'anxiété ou la dépression.

3.2. La composante cognitive de la douleur

3.2.1. Description

Cette composante regroupe l'ensemble des facteurs qui vont moduler la perception de la douleur : anticipation, mémorisation, processus d'attention, interprétations et expérimentations personnelles (10).

3.2.1.1. L'anticipation et l'attente

Des évènements sensoriels extéroceptifs a priori neutres peuvent devenir de puissants modulateurs de l'activité des neurones nociceptifs même en l'absence d'un stimulus douloureux. Lorsqu'un sujet est conditionné par des signaux spécifiques, permettant de prédire quand un stimulus sera douloureux ou non, ces signaux peuvent moduler puissamment la sensation douloureuse. Par exemple, lorsqu'un signal prédisant un stimulus nociceptif est présenté juste avant une stimulation thermique non douloureuse, les sujets rapportent cette stimulation comme étant douloureuse. Chez ces mêmes sujets, le cortex cingulaire antérieur et le cortex insulaire antérieur sont activés par des signaux prédictifs de la douleur. D'après les études de JOHANSEN *et al* en 2001, des lésions du cortex cingulaire antérieur

empêcheraient l'apprentissage de comportements d'évitement associés à des stimulations nociceptives toniques. Une étude a confronté des individus sains dans deux situations différentes impliquant l'attente d'une stimulation. Le premier groupe de sujets s'attend à une stimulation douloureuse, tandis que dans le deuxième groupe ne sait pas si la stimulation suivant le signal sera douloureuse ou pas. La première attente est associée à une modification de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur et le cervelet postérieur, tandis que la seconde est liée à des changements d'activité dans le cortex préfrontal ventro-médian, le cortex cingulaire médian et l'hippocampe. L'attente associée à la connaissance de l'avenir provoque un sentiment de peur qui aboutit à une hypoalgésie tandis que l'attente associée à l'incertitude se traduit par de l'anxiété plutôt que de la peur, et par une augmentation de la sensibilité à la douleur (14, 15).

3.2.1.2. La mémorisation

La douleur s'inscrit dans la mémoire comme toutes les activations sensorielles. L'hippocampe et le cortex rendent possible une mémoire consciente, dite explicite, tandis que l'amygdale permet une forme de mémoire dite implicite, qui est une mémoire émotionnelle reliée à la peur. Les deux systèmes fonctionnent en parallèle et permettent d'ancrer des souvenirs différents. Lors d'un accident par exemple, l'hippocampe permet de se rappeler le contexte de l'événement, les sensations associées, lieu, circonstances,... alors que l'amygdale permet de se rappeler le caractère désagréable de l'événement et de créer dans le corps des sensations de peur et d'évitement.

On peut remarquer que l'amygdale est mise en place plus tôt que l'hippocampe au cours de l'ontogénèse et favorise donc, dès le plus jeune âge, l'incrustation de souvenirs émotionnels inconscients (2).

3.2.1.3. Le processus d'attention et de distraction

Le rôle de l'attention en tant que modulateur puissant de la perception de l'intensité d'une douleur est désormais bien établi. Lorsque des sujets sont entraînés à réaliser une tâche de discrimination visuelle ou thermique, l'attente d'une stimulation

douloureuse augmente son intensité, tandis qu'une distraction la réduit. En effet, lorsque des individus sains évaluent une douleur thermique en présence d'un élément perturbateur visuel, l'intensité de la douleur perçue est significativement plus basse et on observe une augmentation concomitante de l'activité neuronale de la substance grise périaqueducale du tronc cérébral. De plus, les temps de réaction à une stimulation douloureuse seraient augmentés et la perception de l'intensité est diminuée durant une manœuvre de distraction. On observe de façon concomitante une augmentation de l'activité du cortex non spécifique cingulaire antérieur pendant la distraction et une diminution d'activité dans le thalamus controlatéral, les cortex insulaire et cingulaire médian. Les résultats de l'imagerie cérébrale indiquent donc que le cortex non spécifique cingulaire antérieur et la substance grise périaqueducale du tronc cérébral sont activés lors d'une distraction associée à une réduction de l'intensité de la douleur et une baisse d'activité des voies nociceptives afférentes (14).

3.2.1.4. Les expérimentations personnelles

L'histoire de l'individu influe sur la représentation et les interprétations qu'il a de sa douleur en fonction de sa culture, de sa fonction sociale, de ses expériences passées, de son environnement affectif.

Ces facteurs modulent l'intégration des messages douloureux au niveau central par l'activation des systèmes limbiques et corticaux (10).

3.2.2. Intégration cognitive du signal douloureux

La douleur est un système motivationnel dont la finalité est la mise en jeu de comportements réactionnels de protection de l'intégrité du sujet. Le signal nociceptif subit une série de modulations qui aboutit au niveau central à une perception qui devient consciente en subissant des phénomènes d'évaluation (quantitative et qualitative) et d'interprétations. Ceci aboutit à des comportements plus ou moins adaptés et à des conduites sociales prédéterminées. Cette chaîne intégrative est normalement réversible. Elle peut être dysfonctionnelle par minimisation ou

intensification. L'histoire de la douleur peut conduire dans sa persistance à de phénomènes de chronicisation (2, 10)

La figure 11 illustre le schéma représentatif du modèle d'intégration de la douleur chronique et de ses dysfonctions, selon S.Dworkin (2) :

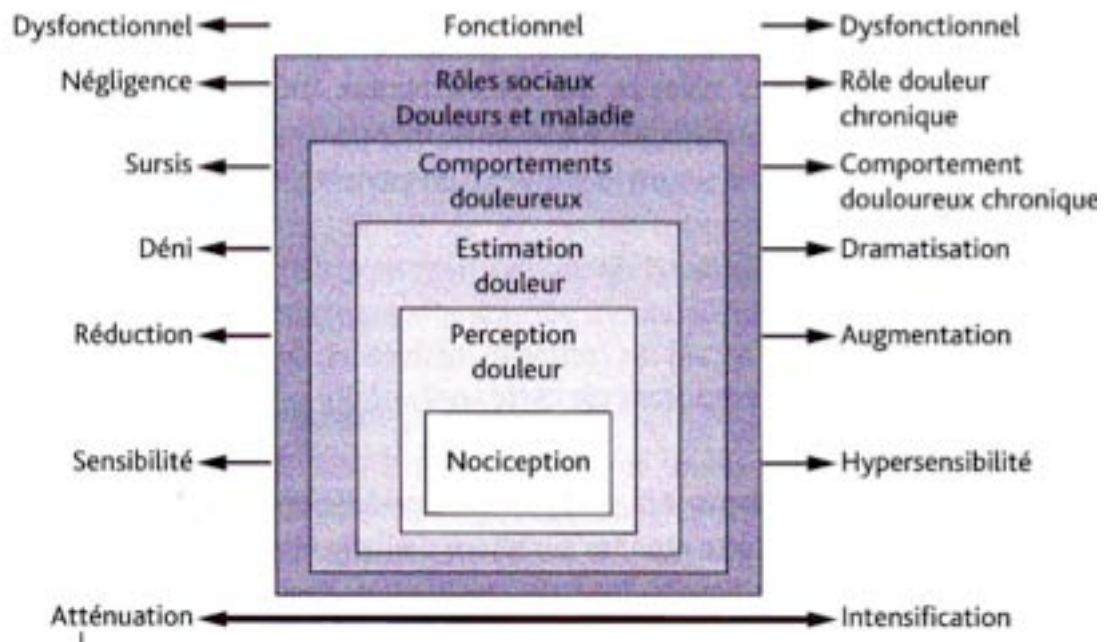


Figure 11 : Modèle d'intégration de la douleur chronique et de ses dysfonctions (2)

4. Spécificité de la douleur bucco-dentaire

La douleur est de moins en moins le maître mot de la dentisterie. L'amélioration des produits et techniques des anesthésies locorégionales et une meilleure connaissance des antalgiques ont fait reculer la fréquence des douleurs aiguës vécues au cabinet. Parallèlement des situations de douleurs chroniques sont de plus en plus souvent observées.

Malgré tout, la douleur reste omniprésente en pratique dentaire et son importance se manifeste aux différents stades de la prise en charge des patients : en pré-opératoire, en per-opératoire et en post-opératoire.

4.1. Caractéristiques générales des douleurs bucco-dentaires

L'importante innervation sensitive de la sphère oro-faciale, caractérisée notamment par la forte densité de nocicepteurs dans la majorité des tissus qui la composent, explique la fréquence des douleurs dans cette région.

Les fibres afférentes nociceptives orofaciales se projettent sur le complexe sensitif trigéminal, et plus particulièrement sur le noyau spinal, avec un phénomène de convergence spatiale responsable de la difficulté des patients à localiser leur douleur.

Comme nous l'avons décrit au cours des paragraphes précédents (1.1.2), les douleurs orofaciales peuvent être générées par divers mécanismes : par excès de nociception, par une atteinte nerveuse ou par somatisation.

Les douleurs bucco-dentaires les plus fréquentes sont des douleurs aiguës, provoquées par un excès de nociception (16).

4.2. Caractéristiques anatomo-physiologiques des douleurs bucco-dentaires

4.2.1. L'innervation sensitive et végétative de l'organe dentaire

Le réseau nerveux pulpaire reste immature durant toute la formation de la dent et se stabilise au moment où s'établissent les contacts dentaires inter arcades.

Ce réseau est constitué essentiellement de fibres sensibles issues du nerf trijumeau. Cette innervation est presque exclusivement assurée par des fibres nociceptives A δ et C, de telle sorte que toute stimulation (thermique, mécanique ou chimique) transmise provoque une stimulation douloureuse.

L'innervation sympathique provient du ganglion cervical supérieur. Ces fibres vasomotrices sont en quantité moins importantes que les fibres sensibles issues du trijumeau. Elles empruntent deux trajets pour atteindre la pulpe dentaire :

- le principal emprunte un trajet artériel : les carotides commune et externe et l'artère maxillaire, pour pénétrer dans la pulpe avec les artères alvéolaires,
- le second emprunte le trajet des fibres sensibles.

Les fibres nerveuses sympathiques intra pulpaire sont principalement des fibres noradrénergiques qui cheminent le long des artérioles pulpaire. Leur rôle est de réguler la microcirculation pulpaire, par un effet vasoconstricteur. Leur activation provoque par conséquent une diminution du flux sanguin pulpaire.

La pulpe est un tissu très richement vascularisé. Les fibres nerveuses se regroupent au centre de la pulpe radulaire pour former un volumineux faisceau qui chemine le long des vaisseaux sanguins. Ces faisceaux se ramifient progressivement vers la périphérie pulpaire sous la forme d'un réseau dense appelé plexus de Raschkow.

4.2.2. L'organe dentaire : un organe clos

La pulpe est enfermée dans une cavité à parois inextensibles. Lors d'un processus inflammatoire, toute filtration transcapillaire conduit à une augmentation de la pression intra pulpaire puisque la compliance est très faible. L'augmentation de la pression interstitielle favorise l'excitation des terminaisons nerveuses déjà sensibilisées par la libération de médiateurs périphériques qui sont dans une large mesure communs aux processus initiaux de la douleur et de l'inflammation (16).

5. Évaluation de la douleur

5.1. Types de douleur

5.1.1. La douleur aigüe

La douleur aigüe, dite symptomatique, est un véritable signal d'alarme et informe d'une menace de l'intégrité buccale.

L'interrogatoire, les examens cliniques intra et extra buccaux ainsi que des examens radiologiques doivent permettre de poser un diagnostic et de mettre en place une thérapeutique efficace. En général, en odontologie la douleur disparaît quand sa cause est supprimée (10).

5.1.2. La douleur chronique

La douleur chronique, dite syndrome ou douleur maladie, dure depuis plusieurs mois et affecte souvent le moral du patient. Elle peut résulter d'un diagnostic initial incorrect, d'un échec thérapeutique, d'une séquelle tissulaire ou nerveuse.

Elle ne se résume plus à une simple quête étiologique, il faut établir une synthèse des données cliniques et psychologiques (10).

5.2. Évaluation de la douleur

L'odontologiste doit écouter et observer pour comprendre au mieux le patient souffrant. Pour évaluer la sévérité de la douleur et apprécier l'efficacité des traitements reçus il existe différentes méthodes (2, 10).

5.2.1. L'échelle numérique (EN)

Elle consiste à demander au patient d'apprécier le degré de sa douleur selon une cotation de 0 à 10 ou de 0 à 100. C'est une échelle fidèle et sensible (2, 10).

5.2.2. L'échelle verbale simple (EVS)

Elle permet au patient de qualifier sa douleur d'absente à extrême en passant par un nombre variable de qualificatifs hiérarchiques. Elle présente de nombreux biais liés à la subjectivité du langage et à la communication interpersonnelle (2, 10).

5.2.3. Les échelles visuelles analogiques (EVA)

Ces échelles sont les méthodes les plus simples d'évaluation et les plus utilisées. Les plus courantes se présentent sous la forme de lignes de dix centimètres graduées ou non de 0 à 10 ou de 0 à 100. Les deux extrêmes sont définies comme « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable ». Les sujets évaluent l'intensité de leur douleur entre ces deux extrêmes, en indiquant sur l'échelle la valeur estimée de la douleur au moment de la consultation. Elles sont également un outil d'évaluation à utiliser de façon rétrospective : évaluer la douleur habituelle depuis les huit derniers jours et enfin la douleur la plus intense depuis les huit derniers jours.

Ces EVA se sont révélées être des outils de mesure fiables et reproductibles. Elles sont couramment utilisées, aussi bien dans les centres de traitement de la douleur qu'en pratique courante (2, 10)

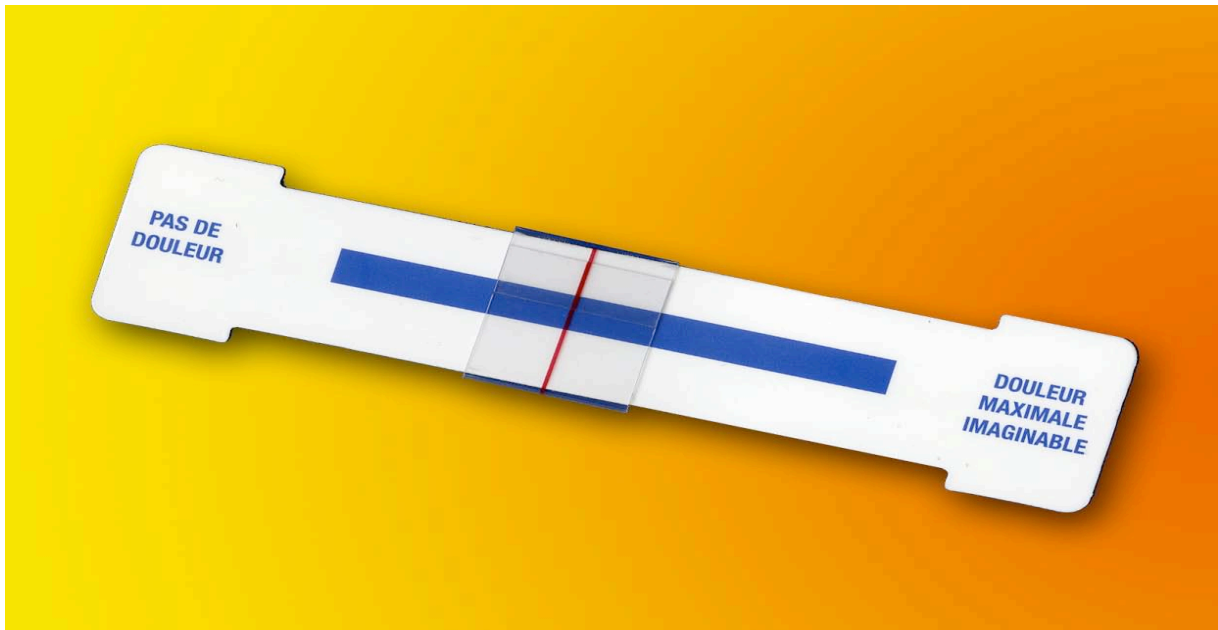


Figure 12 : Échelle visuelle analogique (EVA)

Source : disponible sur :

<http://www.chu-poitiers.fr/73dd698b-bbcd-4b17-966d-338b38d6a77c.aspx> (consulté le 19/01/12)

5.2.4. Le questionnaire de la douleur de Saint Antoine (QDSA)

Le questionnaire peut faire partie des indices dont peut se servir l'odontologiste pour diagnostiquer l'affection responsable de la douleur ressentie par le patient. En effet, dans la pratique courante, l'entretien semi-dirigé n'est pas suffisant pour explorer la dimension sensorielle et émotionnelle de la douleur. Spontanément, les patients utilisent un vocabulaire restreint. L'utilisation de questionnaires facilite la description de la douleur en proposant aux patients des listes d'adjectifs préétablies. Les mots sont répartis en classe de façon à évaluer les dimensions sensorielle, affective et cognitive de la douleur. Par contre, il nécessite un bon niveau de compréhension et un vocabulaire assez riche du patient algique.

A	Battements Pulsations Élancements En éclairs Décharges électriques Coups de marteau	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
B	Rayonnante Irradiante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
C	Piqûre Coupure Pénétrante Transperçante Coups de poignard	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
D	Pincement Serrement Compression Écrasement En étau Broiement	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
E	Tiraillement Étirement Distension Déchirure Torsion Arrachement	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
F	Chaleur Brûlure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
G	Froid Glace	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
H	Picotements Fourmillements Démangeaisons	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	Engourdissement Lourdeur Sourde	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
J	Fatigante Énervante Éreintante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
K	Nauséuse Suffocante Syncopale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L	Inquiétante Oppressante Angoissante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
M	Harcelante Obsédante Cruelle Torturante Suppliciante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N	Gênante Exaspérante Pénible Insupportable	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
O	Énervante Exaspérante Horripilante	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P	Déprimante Suicidaire	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

TOTAL :

J à P : critères affectifs

A à I : critères sensoriels

Cotation : 0=Absent/Pas du tout
3=Fort/Beaucoup

1=Faible/Un peu 2=Modéré/Moyennement
4=Extrêmement fort/Extrêmement

Figure 13 : Questionnaire de la douleur de Saint Antoine (d'après Boureau et al. 1984)

Source : disponible sur : www.antalvite.fr/pdf/QDSA.pdf (consulté le 19/01/12)

Il est fondamental de comprendre que la seule connaissance que nous avons de la douleur d'autrui vient de ce que le patient communique, délibérément ou non.

L'odontologiste soucieux de la douleur de ses patients devrait envisager un triple objectif :

- comprendre la douleur, oublier les habitudes et prendre en considération les données actuelles de la science et intégrer le vécu du patient ;
- évaluer la douleur et l'anxiété par un diagnostic différentiel entre les deux ;
- prévenir et traiter la douleur en adaptant la thérapeutique à la situation du patient.

Au cours de la prochaine partie nous parlerons du paracétamol. Cet antalgique agirait sur les médiateurs périphériques liés directement à la lésion tissulaire en diminuant les concentrations locales de bradykinine et d'histamine. De plus, il aurait une action inhibitrice sur les voies descendantes de la douleur par la potentialisation de l'effet des neurones sérotoninergiques.

LE PARACÉTAMOL

1. Présentation générale du paracétamol

Le paracétamol est un dérivé de l'aniline. C'est un des médicaments les plus vendus au monde et les plus prescrits en France.

De nombreux auteurs mettent en avant sa sécurité d'utilisation de par la faible incidence des effets secondaires de type néphrotoxiques ou digestifs. Cependant, des restrictions d'utilisation émergent récemment : la distribution en vente libre et l'association à d'autres antalgiques sous forme combinée induisent une augmentation des cas de surdosage tant accidentels qu'intentionnels. De plus, des cas d'hépatotoxicité aux doses thérapeutiques ont conduit à réduire les doses prescrites chez certaines populations à risque, notamment chez l'éthylique chronique et le patient dénutri (17).

1.1. Chimie du paracétamol

1.1.1. La formule chimique

La formule chimique du paracétamol est (2) : 1-hydroxy-4'acétanilide : $\text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$

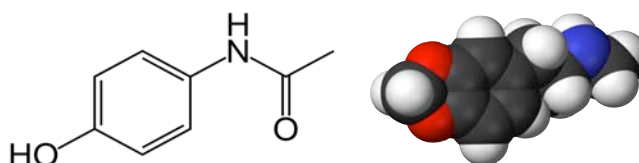


Figure 14 : Formule chimique et molécule de paracétamol

1.1.2. Dénominations

De nombreuses dénominations du paracétamol existent, les plus courantes sont (18, 19) :

- La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est **paracétamol**,
- La dénomination anglo-saxonne selon l'US Pharmacopeial Convention est **acetaminophen**,
- Le nom chimique est **N-acétyl-para-aminophénol**.

1.1.3. Classe chimique

Le paracétamol appartient à deux classes chimiques : l'acétanilide et l'anilide (19).

La formule chimique de l'acétanilide est :

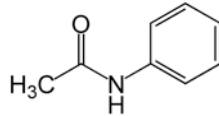


Figure 15 : la formule chimique de l'acétanilide

La formule chimique de l'anilide est :

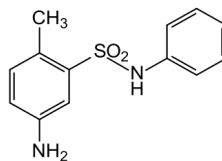


Figure 16 : la formule chimique de l'anilide

1.1.4. Synthèse

Le paracétamol est issu de la réaction entre un paraaminophénol 4 hydroxyaniline et un anhydride acétique.

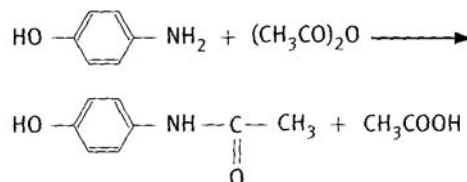


Figure 17 : La synthèse du paracétamol

1.2. Pharmacodynamie du paracétamol

1.2.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action complet responsable des effets thérapeutiques et des effets secondaires du paracétamol reste à être davantage précisé. En effet, toutes les hypothèses posées n'ont pas encore été démontrées chez l'Homme.

Le paracétamol agirait au niveau du système nerveux central en inhibant la production des enzymes prostaglandines H2 synthases. Celles-ci comportent deux sites :

- un site actif cyclo-oxygénase COX-1 et COX-2 : ce site est la cible d'une majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol n'aurait qu'une action indirecte sur lui ;
- un site peroxydase POX : sur lequel agirait principalement le paracétamol par accélération de la dégradation et le captage des radicaux libres.

Les réactions hyperalgiques sont stimulées par des prostaglandines stables et des radicaux libres oxygénés. Le paracétamol diminuerait leurs concentrations locales en piégeant les radicaux libres ce qui expliquerait son action antalgique.

Une stimulation nociceptive ou inflammatoire active la phospholipase A2 qui libère, à partir des phospholipides membranaires, l'acide arachidonique qui, sous l'effet de la cyclo-oxygénase, permet la production de prostaglandines instables G2 et H2. Les prostaglandines instables G2 et H2 sont ensuite transformées en prostaglandines stables par des peroxydases. Ces prostaglandines stables (E2, thromboxane) stimuleraient les nocicepteurs des médiateurs périphériques de la douleur tels que la bradykinine, l'histamine.

Une troisième isoenzyme de la cyclo-oxygénase expliquerait l'absence des effets anti-inflammatoires et anti plaquettaires et justifierait la présence des effets antipyrétiques et antalgiques.

De plus, il existerait un mécanisme sérotoninergique central où le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. Par ailleurs, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de bêta-endorphines (20, 21).

1.2.2. Propriétés pharmacologiques

Le paracétamol a des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Ses effets sont semblables à ceux de l'aspirine mais il n'a pas d'action anti-inflammatoire (22).

1.2.2.1. Action analgésique centrale et périphérique

Pour une prise orale de 500 mg à 1g, l'effet sera maximal au bout de vingt minutes et aura une action de quatre heures. Il n'a aucun effet anti-inflammatoire ou antiplaquettaire (18, 23).

L'échelle thérapeutique analgésique proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est composée de trois paliers. Chaque palier correspond à une fourchette d'intensité douloureuse. Cela permet ainsi aux praticiens de prescrire les antalgiques adaptés (24).

Le paracétamol est un antalgique de palier 1 de l'OMS, utilisé à la posologie d'1g trois à quatre fois par jour sans dépasser la dose maximale journalière de 4g, et avec un intervalle de quatre heures entre deux administrations. Chez l'enfant, il est recommandé d'utiliser des doses unitaires de 15mg/Kg sans excéder la dose maximale journalière de 60mg/Kg.

C'est un analgésique non morphinique. Il est indiqué pour traiter les douleurs d'intensité légère à modérée (de 1 à 3 sur une Échelle Visuelle Analogique (EVA) de la douleur), chroniques ou aiguës. Il est prescrit en première intention et en l'absence de contre-indication au même titre que l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (24).

Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques (codéine, tramadol), et rentrera alors dans la classification des antalgiques de palier 2 indiqués dans les douleurs d'intensité modérée à intense (23).

1.2.2.2. Action antipyrétique

Il est prescrit en première intention contre la fièvre en particulier chez l'enfant. Pour une prise de 10mg/Kg, l'effet sera maximal (18, 23) :

- à la quatrième heure sous forme orale ;
- à la sixième heure sous forme suppositoire.

1.2.2.3. Vers de nouvelles applications

De récentes expériences suggèrent que le paracétamol pourrait avoir d'autres applications que celles bien connues analgésiques et antipyrétiques (25).

L'ingestion chronique de paracétamol pourrait :

- améliorer la régulation de la glycémie chez le patient âgé et/ou diabétique,
- améliorer les fonctions et structure musculaires chez le patient âgé
- avoir des effets protecteurs cardiaques et neuronaux.

1.2.3. Effets secondaires

Les effets secondaires du paracétamol sont généralement rares et bénins. En effet, à doses thérapeutiques il est parmi les antalgiques couramment utilisés, l'un des mieux tolérés.

Des rashes cutanés ou autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir auquel cas le paracétamol seul ou associé devra être exclu.

Des réactions hématologiques telles qu'une neutropénie, une thrombocytopénie ou une leucopénie ont été signalées suite à la prise de paracétamol.

Des ulcérations rectales par prise de paracétamol uniquement sous forme suppositoire peuvent survenir (18, 26, 27).

1.2.4. Conditions de délivrance et date de péremption

Le paracétamol est délivré en pharmacie avec ou sans ordonnance (23).

Le paracétamol reste stable en solution aqueuse et à l'état sec, pendant 5 ans dans les conditions normales de stockage :

- A une température doit être comprise entre 15°C et 25°C,
- à l'abri de la lumière.

Au delà de ce délai le paracétamol se dégrade en para-aminophénol (PAP) par une hydrolyse, lui-même susceptible de donner des produits de dégradation secondaires quinone-imine. Ces molécules et en particulier la N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPQI) sont hépatotoxiques.

La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation de la température et à la lumière. Aussi le paracétamol doit être conservé à l'abri de l'air, afin d'éviter tout contact avec l'humidité de l'air ambiant. Il doit être conservé dans le respect des délais de péremption (19).

1.3. Pharmacocinétique du paracétamol

1.3.1. Absorption du paracétamol

Par voie orale

Par voie orale, le pic plasmatique du paracétamol est obtenu au bout de 15 minutes

à 2 heures après ingestion selon les formes pharmaceutiques (23) :

- en 15 minutes pour les comprimés effervescents et les sirops
- en 1 à 2 heures pour les comprimés et poudres.

L'absorption est plus importante au niveau de l'intestin grêle que de l'estomac, ce qui explique que l'absorption dépende directement du temps de vidange gastrique (28).

Par voie rectale

Par voie rectale, le pic plasmatique du paracétamol est moins élevé et est obtenu plus tardivement que par voie orale. Les concentrations maximales sont enregistrées au bout de 2 heures après ingestion. L'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un individu à un autre, d'une prise à l'autre chez un même individu (29).

Par voie intraveineuse

Par voie intraveineuse, le pic plasmatique est atteint dès la fin de la perfusion soit au bout de 15 minutes. Les concentrations plasmatiques maximales obtenues seront jusqu'à 2 fois supérieures à celles obtenues après la prise d'une même dose par voie orale.

Au bout d'1 heure, les formes orales et intraveineuses montrent des concentrations plasmatiques identiques.

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 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 (18).

L'absorption est diminuée par la prise d'aliments mais aussi par la position allongée ou le sommeil (28).

1.3.2. Distribution du paracétamol

Le paracétamol présente un volume de distribution de 0,9L/Kg.

En cas de surdosage, l'absorption et la distribution complète du paracétamol sont obtenus au bout de quatre heures pour les comprimés et poudre et au bout de deux heures pour les sirops (30).

1.3.3. Métabolisme du paracétamol

Le foie est le site essentiel de la métabolisation du paracétamol (31).

1.3.3.1. La métabolisation hépatique

Le foie est caractérisé par un équipement enzymatique très important nécessaire à la biotransformation des médicaments. Les microsomes hépatiques isolés des différents réticulum endoplasmiques lisses et rugueux sont le siège de ces réactions enzymatiques. Ils assurent le processus de biotransformation des xénobiotiques liposolubles en métabolites plus polaires, hydrosolubles qui seront alors plus facilement éliminables par les émonctoires habituels (vésicule biliaire, rein, poumon, vessie), ce qui diminue leur demi-vie d'élimination. Ces biotransformations sont assurées par deux types de réactions enzymatiques : les réactions de fonctionnalisation et les réactions de conjugaison. Elles agissent de façons indépendantes ou couplées (31, 32, 33, 34).

1.3.3.1.1. Les réactions de fonctionnalisation

Les réactions de fonctionnalisation sont caractérisées par l'ajout ou la modification d'un groupement réactif sur le xénobiotique par oxydation, par réduction ou par hydrolyse. La plupart des réactions de fonctionnalisation se font par oxydation, les réactions de réductions et d'hydrolyse restent peu fréquentes.

Les réactions d'hydrolyse sont effectuées par des estérases, amidases et peptidases.

Le principal système enzymatique oxydatif et réducteur mis en évidence est lié à une famille d'enzymes non spécifiques monooxygénases : le cytochrome P450 (CYP) que nous développerons par la suite.

À l'issue de cette étape, certains métabolites peuvent être éliminés directement par la bile puis par les voies rénales ayant atteint un degré d'hydrosolubilité suffisant. Dans le cas contraire, ils devront être conjugués (31, 32, 33, 34, 35).

1.3.3.1.2. Les réactions de conjugaison

Les réactions de conjugaison représentent la seconde étape de métabolisation faisant suite aux réactions de fonctionnalisation au cours desquelles les métabolites obtenus auraient été insuffisamment hydrosolubles pour être éliminés.

Les réactions de conjugaison vont permettre le transfert d'un groupe fonctionnel polaire : glucuronide, sulfate, acétyl, méthyl ou la conjugaison à du glutathion sur le xénobiotique pour le rendre soluble dans le cytosol de l'hépatocyte (31, 32, 33, 34, 35).

1.3.3.2. Le cytochrome P450 (CYP)

1.3.3.2.1. Généralités

Les CYP sont des hémoprotéines qui participent au métabolisme oxydatif de nombreux médicaments. En fonction de la protéine fixée à l'hème, différentes familles et sous-familles ont été identifiées chez l'Homme.

1.3.3.2.2. Les principales isoformes hépatiques

Les principales isoformes de cytochromes P450 principalement impliqués dans le métabolisme hépatique sont CYP 1A1, CYP 1A2, CYP1A3, CYP 2E1 et CYP 3A4.

Les CYP 1A1 et CYP 1A2 ont une expression hépatique de 13%. Ils sont induits par les hydrocarbures polycycliques présents dans la fumée de tabac.

Les CYP 2E1 ont une expression hépatique de 7%. Ces isoenzymes (ainsi que 1A3 et 3A4) sont de loin les plus importants impliqués dans la biotransformation de substances chimiques de faible poids moléculaire telles que l'alcool ou le paracétamol. Ils sont induits par le jeûne et la consommation chronique d'alcool. En revanche, une dose aiguë d'alcool entraîne leur inhibition.

Les CYP 3A4 sont les isoenzymes les plus exprimés au niveau du foie (34%) et les plus impliqués dans l'oxydation des médicaments. En effet, 50% des médicaments sont catalysés par ces isoenzymes (31, 32, 33, 34, 35).

1.3.3.2.3. Modulation qualitative et quantitative des CYP

L'activité des différents isoenzymes du cytochrome P450 peut être modulée par la phosphorylation de protéines kinases. Leur quantité est facilement modulable par des phénomènes d'induction ou d'inhibition.

Quelques substances telles que la rifampicine, les glucocorticoïdes, le phénobarbital, le carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis, la primidone et la fumée de tabac sont capables d'induire les cytochromes P450.

Les substances capables d'inhiber les cytochromes P450 sont : la cimétidine, le chloramphénicol, les antifongiques azolés, les antibiotiques macrolides, les antagonistes du calcium, les fluoroquinolones et les antiprotéases (31, 32, 33, 34, 35).

La quantité des CYP est aussi variable selon d'autres paramètres tels que :

- l'âge : la quantité d'isoenzymes matures augmente à partir de la deuxième semaine de vie jusqu'à l'âge adulte,
- les caractéristiques génétiques : en fonction du type et du nombre d'allèles, il existe des métaboliseurs lents et d'autres rapides,
- et les composantes de l'environnement de l'individu : les polluants, les médicaments, les plantes (exemple du millepertuis) et les aliments (exemple du pamplemousse) ont un impact inhibiteur ou inducteur sur les cytochromes P450.

Les enzymes du cytochrome P450 sont considérées comme des enzymes de détoxification mais parfois en cas d'excès, ou de dysfonctionnement elles peuvent entraîner des métabolites plus toxiques que les composés parentaux (31, 32, 33, 34, 35).

1.3.3.3. La métabolisation du paracétamol

La biotransformation du paracétamol est réalisée en deux principales étapes (31, 32, 33, 34, 35) :

- la réaction de fonctionnalisation oxydative des CYP va le transformer en hydroxyparacétamol,
- et la réaction de conjugaison va permettre le transfert d'un groupe fonctionnel polaire sulfate ou glucuronide pour le rendre suffisamment hydrosoluble et susceptible d'être éliminé.

À doses thérapeutiques, 90 % du paracétamol sera ainsi transformé en métabolites non toxiques : paracétamol-O-glucuronide et paracétamol-O-sulfate.

Ces réactions sont catalysées par des UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) et des sulfotransférases.

Les UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) permettent le transfert de l'acide UDP-glucuronique sur le N-hydroxyparacétamol pour obtenir un paracétamol-O-glucuronide.

Les sulfotransférases transfèrent par addition un groupement sulfate à partir du 3'-phospho adénosine-5'-phosphosulfate (PAPS) sur le N-hydroxyparacétamol.

Le facteur limitant est la quantité de groupes fonctionnels glucuronide ou sulfate disponible.

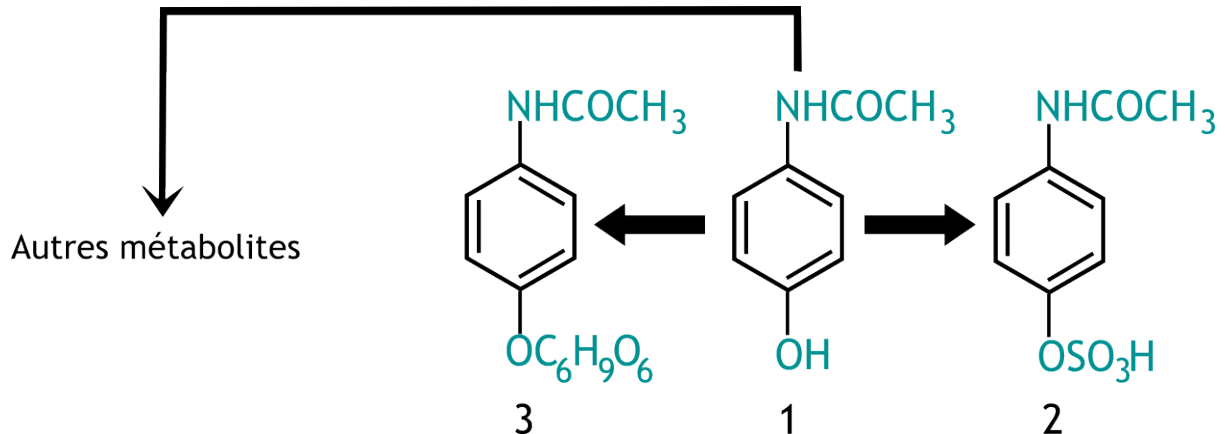


Figure 18 : Les principaux métabolites issus de la métabolisation du paracétamol (36)

Légende :

Le groupe hydroxyl (1) de l'hydroxyparacétamol peut être conjugué :

- à 1 groupement sulfate et produire du paracétamol-O-sulfate (2)
- à 1 groupement glucuronide et produire du paracétamol-O-glucuronide (3)

Les 10 % restants seront oxydés par des monooxygénases à cytochrome P450, principalement par les cytochromes P450 2E1, 1A2, 3A4, 2A6, et aboutiront à un

métabolite réactif N-acétyl-parabenzoquinone imine (NAPQI) très toxique pour le foie. La NAPQI est capable de stimuler la réduction de l'oxygène par les cytochromes P450 entraînant la formation d'anion superoxyde et de radicaux hydroxyles OH^* potentiellement très toxiques pour les hépatocytes. À doses thérapeutiques de paracétamol, ce métabolite cytotoxique est rapidement détoxifié en se conjuguant au glutathion et devient un métabolite inactif éliminé par les urines conjugué à l'acide mercapturique et à la cystéine.

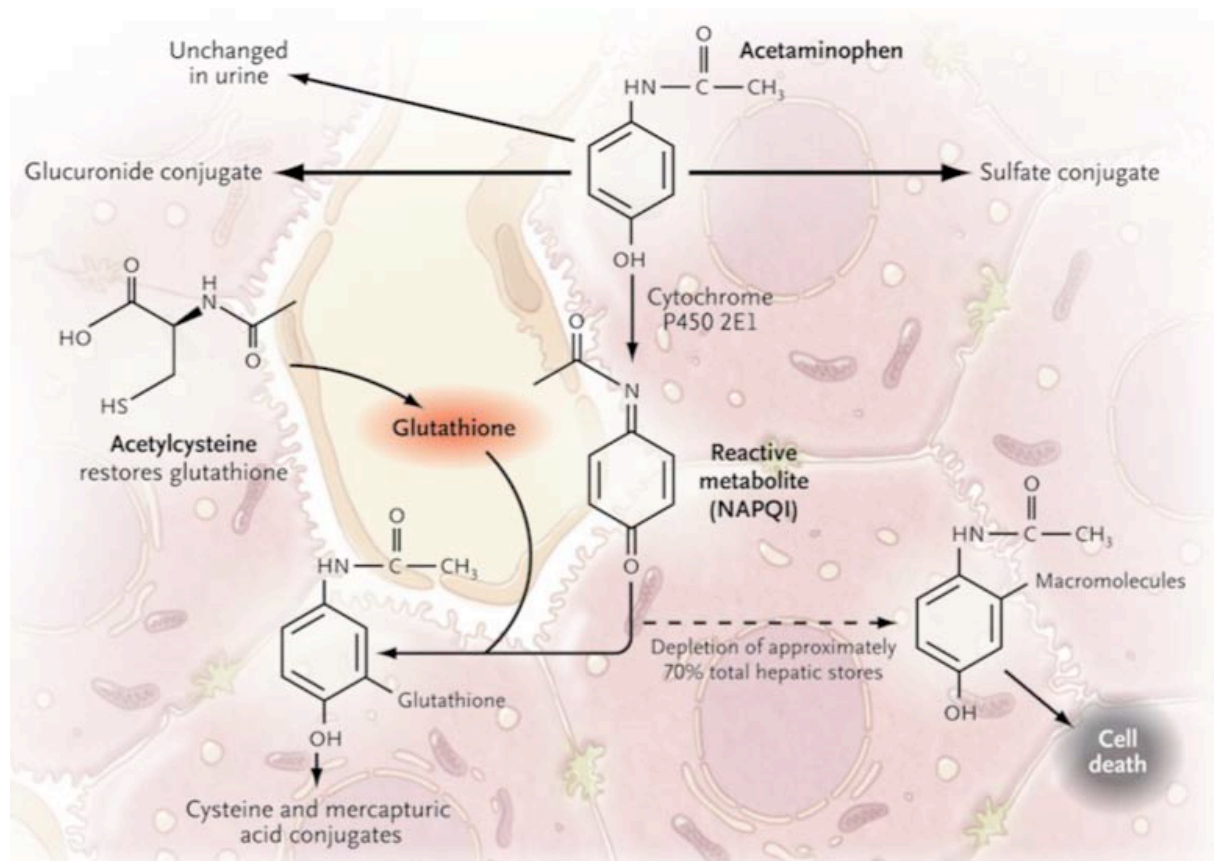


Figure 19 : Schéma récapitulatif de la métabolisation du paracétamol (37)

La métabolisation du paracétamol entraîne donc :

- la production de métabolites pharmacologiquement et chimiquement inactifs : du paracétamol-O-glucuronide et du paracétamol-O-sulfate,
- et la production de métabolites chimiquement instables : des espèces réactives de l'oxygène et des radicaux libres et ayant un effet potentiellement toxique.

À doses thérapeutiques, environ 90% est directement transformé en métabolites éliminés par voie rénale sous formes O-sulfate et O-glucuronide. Les 10% restants sont des métabolites « réactifs » NAPQI normalement réduits (détoxifiés) par leur conjugaison avec du glutathion. La quantité de glutathion hépatique est limitée et lorsque le stock est consommé, ces métabolites réactifs peuvent induire une hépatite cytolytique dite médicamenteuse.

1.3.4. Élimination du paracétamol

L'élimination du paracétamol se fait par voie rénale :

- 5% sous forme inchangée,
- 90% sous forme de dérivés sulfo ou glucoconjugués,
- 5% sous forme de dérivés N-hydroxylés avec la cystéine ou l'acide mercapturique.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée (18, 19).

1.3.5. Posologie

Le paracétamol est considéré comme un antalgique et un antipyrétique efficace et anodin. C'est effectivement le cas lorsqu'il est pris à doses thérapeutiques. À doses supra thérapeutiques, en revanche, il peut induire des atteintes hépatiques sévères. (38).

La dose seuil thérapeutique/toxique n'est pas la même pour tous les patients.

Il sera contre-indiqué chez le patient insuffisant hépatique sévère et en cas d'allergie au paracétamol (rare).

La posologie usuelle recommandée d'un médicament est la dose et la fréquence de médicament à administrer pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. La concentration plasmatique obtenue se situe alors dans la marge dite thérapeutique. Elle permet d'obtenir l'effet physiologique attendu avec un risque minimum d'apparition d'effets secondaires et indésirables (39).

1.3.5.1. La posologie usuelle chez le patient adulte sain

La posologie usuelle recommandée par le Centre National de Ressources de lutte contre la douleur (CNRD) et par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est de :

- **15mg/Kg toutes les 6 heures,**
- **1g par prise et 4g par 24 heures** sachant que le délai entre deux prises est de 4 à 6 heures.

La dose maximale est de :

- **80 mg/Kg/ 24h** chez l'adulte de plus de 38 Kg,
- **60 mg/Kg/ 24h** chez l'adulte de moins de 38 Kg.

1.3.5.2. La posologie usuelle chez les patients à risque et l'enfant

La posologie usuelle recommandée est de :

- **1g par prise et 3g par 24 heures** toutes les 6 heures.

La posologie maximale est de :

- **60mg/Kg/24h** chez l'enfant et le patient à risque,
- **40 mg/Kg** chez le nouveau-né de terme inférieur à 32 SA.

L'intervalle de temps entre chaque prise est de 6h mais peut être rapporté à 4 heures au besoin (23, 38).

Le tableau 1 résume les posologies usuelles et maximales du paracétamol :

	Adulte sain (>38 Kg)	Adulte sain (<38 Kg)	Enfant et patient à risque hépatotoxique	Nouveau-né de terme inférieur à 32 SA
Posologie usuelle	15 mg/Kg/6h 4 g/j	10 mg/Kg/j 3 g/j	10 mg/Kg/j 3 g/j	
Posologie thérapeutique maximale	80 mg/Kg/j	60 mg/Kg/j	60 mg/Kg/j	40 mg/Kg/j

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des doses usuelles et maximales de paracétamol

1.3.5.3. Biologie

Les valeurs normales chez des patients sous traitement par paracétamol (30, 40, 41) :

- la concentration sanguine en paracétamol doit être :
 - o inférieure à 130 µmol/L de sang, soit 20 mg/ L de sang,
- le bilan hépatique doit être caractérisé par des concentrations en :
 - o gamma glutamyl transférase (γGT) inférieures à 26 UI/L ;
 - o phosphatases alcalines comprises entre 20 et 80 UI/L ;
 - o transaminases : alanine aminotransférases (ALAT) et aspartate aminotransférases (ASAT) marqueurs de la souffrance hépatique inférieures à 30-50 UI/L
- le bilan rénal doit être caractérisé par des concentrations en :
 - o créatinine de 5 à 12 mg/L et de 45 à 106 µmol/L pour les femmes
 - o créatinine de 7 à 13,5 mg/L et de 60 à 120 µmol/L pour les hommes
 - o urée de 0,1 à 0,5g/L et de 1,6 à 8,25 mmol/L
- la clairance rénale doit être comprise entre 90 et 120mL/min.

2. Intoxication au paracétamol : mécanisme et facteurs de risque

2.1. Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol

Le paracétamol peut potentiellement induire des nécroses centrolobulaires hépatiques en condition de surdosage. Le paracétamol est métabolisé par diverses enzymes en métabolites inactifs (glucuro et sulfato conjugués) et en métabolites réactifs : N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) par une voie métabolique moins importante catalysée par des enzymes du cytochrome P450.

En deçà des doses toxiques, il est détoxifié par sa conjugaison au glutathion hépatique.

À doses toxiques, il va se lier de façon covalente aux protéines cytosoliques et mitochondriales hépatiques et entraîner une toxicité hépatique par l'association de plusieurs mécanismes.

2.1.1. La déplétion en glutathion

Le glutathion est la pierre angulaire de la détoxification du paracétamol.

2.1.1.1. Généralités et synthèse du glutathion

Le glutathion est un tripeptide composé de glutamine, cystéine et de glycine. Il est présent dans toutes les cellules et le foie en est la source principale. La glutamine et la cystéine sont présents en quantités abondantes dans le foie. Une concentration importante en cystéine est indispensable à la synthèse de glutathion. Il est à noter que la cystéine seule est mal absorbée par administration orale, alors que l'acétylcystéine est bien et rapidement absorbée et est hydrolysée en cystéine.

L'acétylcystéine permet l'apport indispensable à la synthèse de glutathion : la cystéine, facteur limitant la synthèse de glutathion (37).

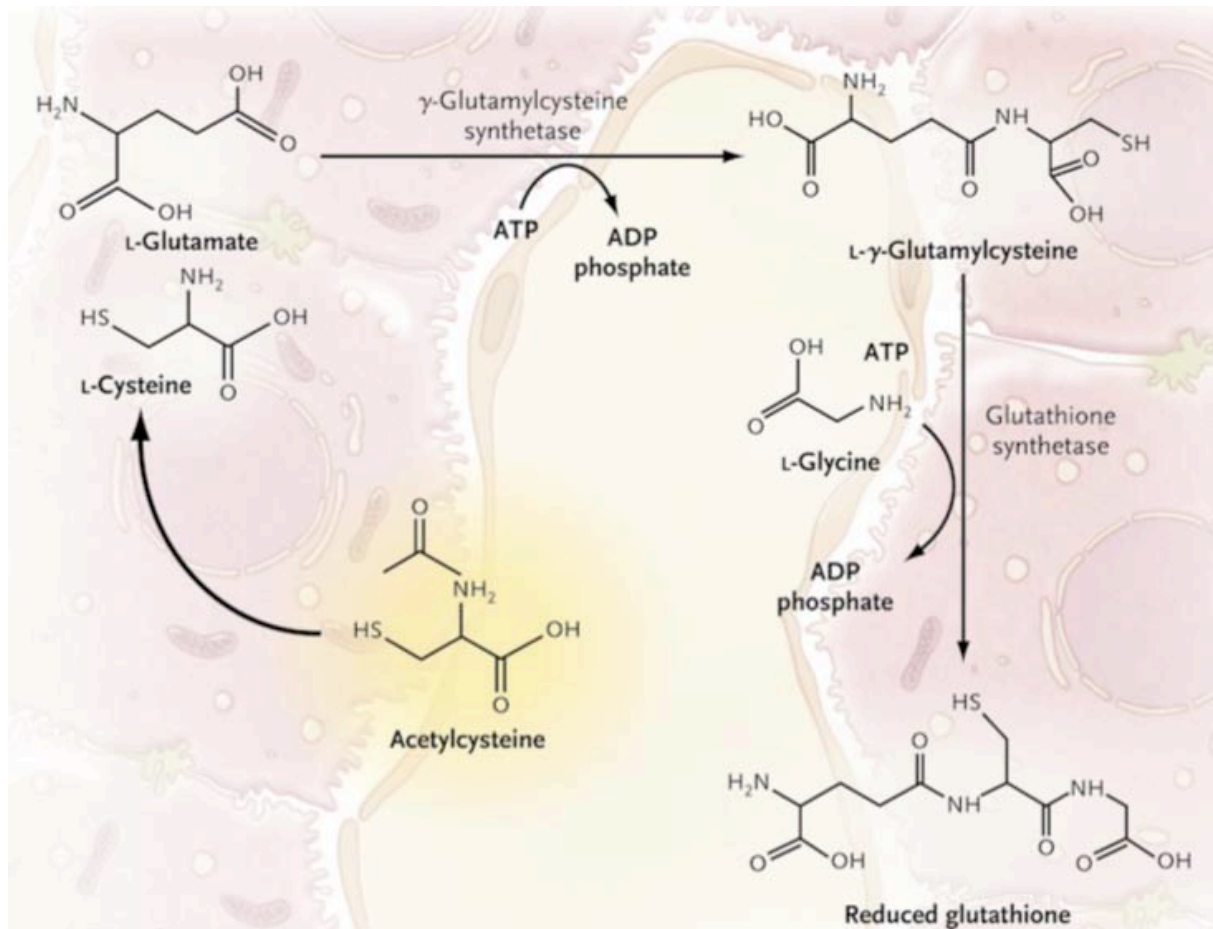


Figure 20 : la synthèse du glutathion (37)

2.1.1.2. Le rôle antioxydant du glutathion

Il est le thiol le plus répandu, agissant comme co-facteur de plusieurs enzymes cytoplasmiques. Il existe sous forme réduite (GSH) ou oxydée (GSSG) et le rapport entre GSH/GSSG joue un rôle principal dans le maintien de l'homéostasie antioxydante. Le glutathion sous sa forme réduite (GSH) constitue la plus importante des défenses anti-oxydantes en quantité et probablement en qualité.

Les concentrations intracellulaires de glutathion sont élevées, de l'ordre de 4mmol/L dont 98% est sous forme réduite (GSH). Sous sa forme réduite GSH, il agit comme un anti oxydant et intervient dans la détoxication des métabolites des xénobiotiques comme le paracétamol.

Il est également actif dans la réduction d'autres réactions telles que la réduction des ribonucléotides en désoxyribonucléotides, dans l'expression de certaines protéines dépendantes d'échange thiol-disulfide ainsi que d'autres réactions cellulaires. Le GSH est un composé piègeur pouvant réagir avec des radicaux hydroxyles ou peroxydes pour donner un radical thyl (GS) pouvant lui même réagir avec l'oxygène et entraîner une série de réactions. La formation d'adduits entre le glutathion disulfide (GSSG) et les radicaux formés permet de stopper la réaction radicalaire en chaîne. Le glutathion oxydé (GSSG) catalysé par une glutathion peroxydase va être réduit en glutathion réduit (GSH) par un glutathion réductase en présence de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) (37, 42).

2.1.1.3. Le rôle piègeur du glutathion : conjugaison entre la NAPQI et le glutathion

La cystéine du glutathion agit comme un nucléophile et confère au GSH ses propriétés électrophiles.

Le GSH, très bon électrophile sert à piéger les métabolites électrophiles formés au cours du métabolisme. Il est capable de se conjuguer aux substances électrophiles comme le NAPQI par l'intermédiaire de glutathion-S-transférases (GSTs) présentes dans le cytosol ou le réticulum endoplasmique.

La vitesse de réaction est inversement proportionnelle à la concentration en glutathion totale.

Le N-acétyl-parabenzoinone imine-O-glutathion sera ensuite transporté hors de l'hépatocyte où gammaglutamyl-transférase (γ GT) et cystéinyglycinase (CG) catalyseront l'enlèvement séquentiel de l'acide glutamique et de la glycine. Le conjugué avec la cystéine ainsi formé est ensuite réabsorbé par certaines cellules spécifiques où il est acétylé par des N-acétyltransférases pour former de l'acide mercapturique. L'acide mercapturique est soit conjugué avec la N-acétyl-cystéine soit directement relargué dans la circulation pour être éliminé par voie urinaire. La conjugaison entre NAPQI et le glutathion est réalisable dans les limites du pool de glutathion disponible.

Ces réactions ne seront possibles qu'en cas d'intégrité fonctionnelle et anatomique des organes sièges des réactions.

Lorsque la concentration cellulaire en glutathion diminue et atteint moins de 10% du taux normal, le glutathion piège insuffisamment le NAPQI, d'où la formation d'adduits de paracétamol.

Bien que la synthèse de glutathion soit stimulée lorsque sa concentration sérique décroît, la cystéine peut constituer le facteur limitant. L'administration de précurseurs de la cystéine comme la N-acétyl-cystéine ou la méthionine permet de corriger ou de prévenir toute carence.

La quantité de NAPQI néoformée va épuiser les réserves de glutathion hépatique. Cette déplétion engendre des modifications vasculaires hépatiques, une majoration du stress oxydatif qui est à l'origine de modifications de l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires et de l'augmentation du stress oxydant et nitrosant ce qui conditionnera en partie l'hépatotoxicité.

La déplétion en glutathion entraîne un déséquilibre de ces réactions d'oxydo-réductions et semble jouer un rôle important dans l'hépatotoxicité consécutive à une intoxication au paracétamol.

2.1.2. La formation d'adduits protéiniques

On peut corréliser la toxicité à la formation d'adduits protéiniques résultant de liaisons covalentes entre le métabolite réactif N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) et les groupements cystéines des protéines cytosoliques et mitochondriales.

Ces liaisons entraîneraient des modifications fonctionnelles de ces protéines comme une diminution de l'activité de certaines enzymes impliquées dans des réactions visant à limiter la toxicité cellulaire.

Parmi elles, deux enzymes ont été isolées (34) :

- La première, une enzyme cytosolique, la N-10-formyltétrahydrofolate déhydrogénase a une activité diminuée de 20% deux heures après un excès en paracétamol. Elle est impliquée dans l'oxydation du 10-formyltétrahydrofolate en dioxyde de carbone et en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate est un facteur limitant dans la vitesse d'oxydation de l'acide

formique en dioxyde de carbone. Sachant que le dioxyde de carbone est un toxique cellulaire, la diminution de l'activité des enzymes capables de diminuer sa production entraîne une augmentation de sa toxicité cellulaire.

- La seconde, une enzyme mitochondriale, la glutamate déhydrogénase aurait une activité réduite de 20% deux heures après ingestion d'une surdose de paracétamol. Elle catalyse la réaction de transformation de glutamate en α -cétoglutarate et ammonium et inversement. L'enzyme glutamate déhydrogénase aurait un rôle dans l'assimilation de l'ammonium dans des conditions de stress et participerait à la détoxification cellulaire. Une diminution de l'action de cette enzyme engendre donc une augmentation de la toxicité cellulaire.

Le taux de réactifs conjugués aux protéines est fortement corrélé à l'hépatotoxicité. En effet, toutes les cellules nécrotiques contiennent des adduits après un surdosage, et la grande majorité des cellules contenant des adduits sont celles qui vont se nécroser.

Des hépatites peuvent être diagnostiquées sans que le lien avec une consommation excessive en paracétamol puisse être établi à cause :

- de l'absence de symptômes d'intoxication,
- de concentration en transaminases et de concentration en paracétamol non évocatrices d'une intoxication au paracétamol.

Le dosage des adduits protéiques pourrait être une méthode sensible et spécifique pour confirmer ou infirmer le rôle du paracétamol dans les cas d'atteinte hépatique aiguë et notamment dans les situations où ni l'interrogatoire du patient ni les résultats de paracétamolémie ne permettent d'évoquer le rôle du paracétamol (43). L'étude de KHANDELWAL *et al* (44) menée en 2011 a par ailleurs permis de montrer que des adduits protéiques ont pu être retrouvés chez 95% des patients intoxiqués au paracétamol, alors que la moitié d'entre eux avaient été classés dans les hépatites d'origine inconnue au vue des marqueurs biologiques courants (transaminases, bilirubine).

Les adduits protéiques permettraient une identification spécifique du surdosage en paracétamol en particulier pour des surdosages supérieurs à 24 heures où le dosage des transaminases ne serait pas forcément représentatif (45).

Le dosage des adduits protéiques pourrait être un moyen d'identifier une intoxication au paracétamol et peut être utilisé lors des tests diagnostiques en cas de manque d'informations sur l'origine de l'intoxication du patient.

2.1.3. Le dysfonctionnement mitochondriale

Le dysfonctionnement des activités enzymatiques nucléaires et mitochondriales entraînerait une diminution des concentrations cytosoliques et mitochondriales en calcium, l'activation de l'activité des protéases et endonucléases, ainsi que la rupture des brins d'ADN : ces altérations conduisant à l'inhibition de la respiration mitochondriale.

Le mécanisme de transition de perméabilité mitochondriale provoque une diminution de la synthèse d'ATP, un auto entretien de la production d'espèces réactives de l'oxygène et participe ainsi à la mort cellulaire par nécrose (34).

2.1.4. Le stress oxydatif

2.1.4.1. Le peroxyde d'hydrogène

Le stress oxydatif provoqué en présence de la NAPQI stimule les réactions de réduction de l'oxygène. Les formes radicalaires de l'oxygène occupent une place importante dans les mécanismes d'intoxication au paracétamol. En effet, l'oxygène peut être facilement réduit successivement en intermédiaires radicalaires réactionnels.

Sous l'influence du stress oxydatif, l'oxygène sera réduit en anion superoxyde qui sera lui même réduit en peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est inactivé par la glutathion peroxydase qui va l'oxyder en présence de glutathion réduit (GSH) et ainsi formé du glutathion oxydé (GSSG) et de l'eau. La présence de glutathion réduit (GSH) est indispensable à cette réaction. En cas de déplétion de GSH la glutathion peroxydase sera inefficace. Or, l'accumulation de NAPQI entraîne la déplétion de GSH ce qui favorise l'accumulation de peroxyde d'hydrogène à l'origine

d'espèces plus toxiques.

En échappant aux mécanismes de détoxification, le peroxyde d'hydrogène peut donner naissance à des radicaux hydroxyles grâce à une réaction catalysée par le fer ferreux et engendrer de nombreux dommages tissulaires par peroxydation lipidique et l'oxydation de protéines et d'acides nucléiques, il s'agit de la réaction d'Haber-Weiss.

La formation d'un adduit entre la NAPQI et GSH est très rapide, de l'ordre de $3,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, donc la formation de peroxyde d'hydrogène sera possible seulement en cas d'accumulation de la NAPQI et d'une concentration en GSH hépatocytaire très basse.

Le fer catalysant la réaction de Haber-Weiss jouerait un rôle dans le stress oxydant et le développement des lésions hépatocytaires. En effet, en présence d'un chélateur du fer, la déféroxamine, empêcherait le développement de l'hépatotoxicité à la suite d'un surdosage en paracétamol (34, 35).

2.1.4.2. La nitration

Des analyses immunochimiques chez la souris ont montré qu'il y a avait des réactions de nitration seulement dans les cellules centrolobulaires qui contiennent des adduits de paracétamol et qui développent une nécrose. Le monoxyde d'azote (NO) et le superoxyde, produits suite au stress oxydatif, réagissent pour produire du peroxyde nitrique (ONOO-) par une réaction catalysée par la monoxyde d'azote synthase (NOS).

En présence de paracétamol, on observe une induction des monoxydes d'azote synthases inductibles (iNOS) hépatique. Ce qui entraîne une augmentation de la concentration en peroxyde nitrique (ONOO-), oxydant potentiel capable d'attaquer de nombreuses cibles biologiques. En effet, il peut oxyder les lipides, les protéines et les bases nucléiques de l'ADN. Il est normalement détoxifié par la GSH peroxydase en présence de GSH, mais il y a déplétion de GSH quand il y a intoxication au paracétamol.

La GSH peroxydase est une enzyme clé dans les mécanismes de détoxification.

Les hépatocytes développant une nécrose hépatocytaire sont ceux où le stress oxydatif est le plus prononcé, et de nombreux arguments suggèrent l'implication des espèces réactives oxygénées et nitrées dans la survenue d'une hépatotoxicité liée au paracétamol.

En l'absence de monoxyde d'azote (NO) les superoxydes formés suite au stress oxydatif vont induire une peroxydation lipidique. En présence de NO, les superoxydes réagiront pour synthétiser du peroxyde nitrique (34).

2.1.5. L'inflammation : rôle des cellules de Kupffer

Les cellules de Kupffer, macrophages hépatiques, seraient impliquées dans le processus inflammatoire de l'intoxication au paracétamol. L'activation serait responsable des modifications de l'homéostasie immunitaire via des réponses cytokiniques pro- et anti-inflammatoires, impliquées dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort cellulaire. Parmi ces cytokines, les taux de TNF- α sont augmentés dans l'intoxication au paracétamol. Cette cytokine active le recrutement des cellules de l'inflammation et induit une augmentation du stress oxydatif. L'inflammation est caractérisée par la libération d'enzymes hydrolytiques, d'eicosanoïdes, d'oxyde nitrique et d'ions superoxydes. Les cellules de Kupffer peuvent donc libérer des cytokines inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α . Dans des conditions de surdosage en paracétamol l'activation des cellules de Kupffer alimenterait l'inflammation hépatocytaire et donc l'hépatotoxicité (34).

Il existerait une relation entre les cellules de Kupffer et l'hépatotoxicité à la suite d'une intoxication au paracétamol.

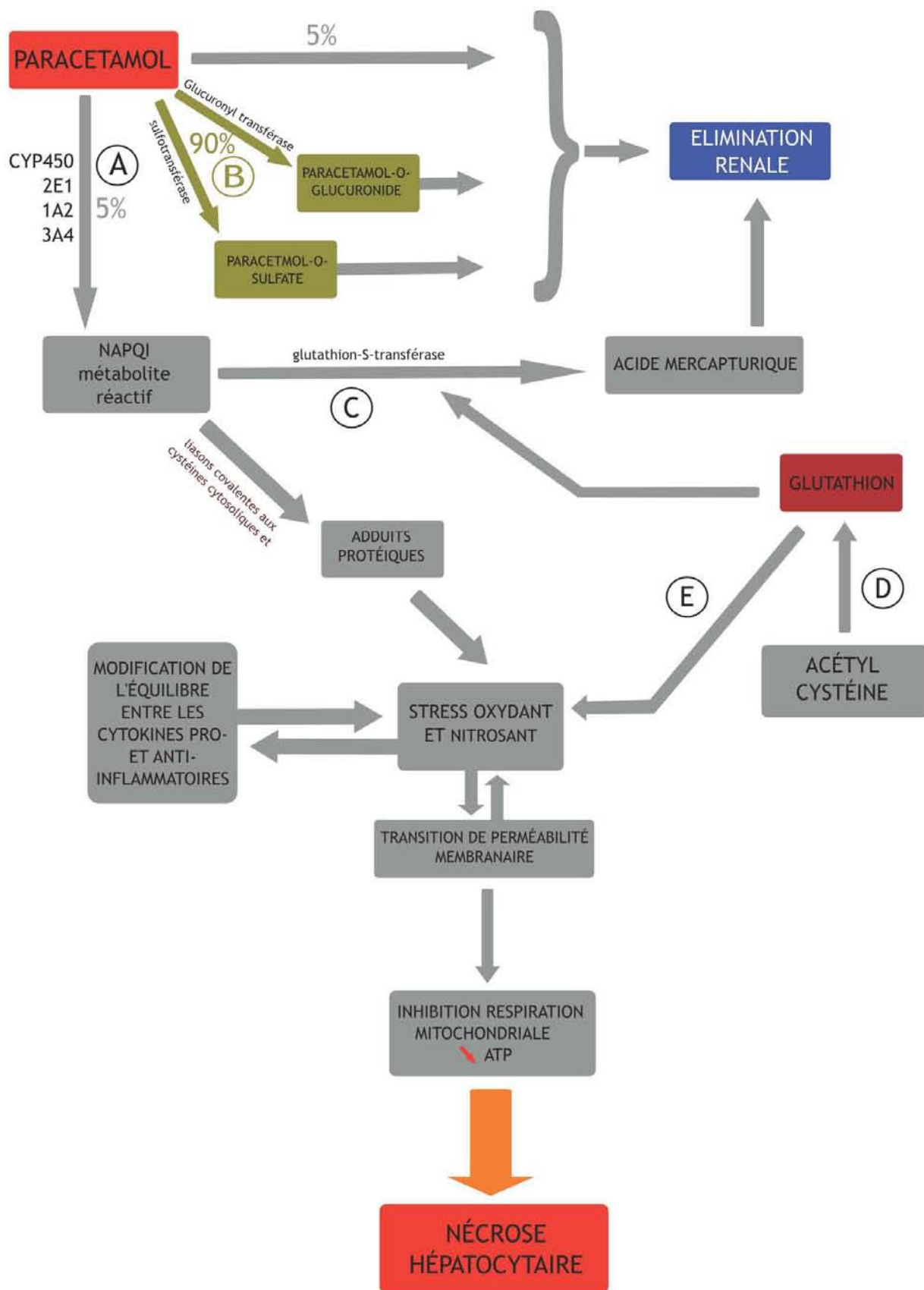


Figure 21 : Mécanisme cellulaire de l'intoxication au paracétamol

Légende :

A : Induction liée à :

- l'augmentation doses de paracétamol
- à l'éthylisme chronique
- au tabagisme
- à certains médicaments (antiépileptique, anti rétroviraux, anticoagulants)

B : Expression diminuée par le jeûne

C : Expression inhibée par un déficit en glutathion, le jeûne et l'éthylisme chronique

D : Apport de cystéine : indispensable à la néosynthèse du glutathion

E : Glutathion réduit (GSH) : défense antioxydante

2.2. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité

Le métabolisme est influencé par certaines caractéristiques physiologiques et pathologiques de l'individu, ainsi que par son traitement médicamenteux (32).

Le praticien doit prendre en considération toutes ces caractéristiques pour adapter la posologie des médicaments prescrits afin d'optimiser leur activité thérapeutique, de limiter leurs effets indésirables ou leur toxicité (27).

2.2.1. Les variations intraindividuelles

2.2.1.1. L'âge

L'efficacité des systèmes enzymatiques est variable selon l'âge des patients. De nombreux systèmes enzymatiques apparaissent déficients chez le nouveau né. On constate alors un ralentissement du processus de biotransformation, donc un ralentissement de l'apparition de métabolites plus polaires, et par conséquent un ralentissement de l'élimination rénale majorée par une hypo maturité des fonctions rénales.

Les symptômes d'une toxicité hépatique sont plus graves et les troubles fonctionnels hépatiques sont prolongés chez l'adolescent. En revanche, chez l'enfant de un à huit ans, on observe quelquefois une stimulation du métabolisme des médicaments. Il convient de différencier le métabolisme hépatique du paracétamol avant et après 6 ans surtout en ce qui concerne la prise en charge en cas de surdosage.

Chez la personne âgée, on constate une tendance à une moindre activité

métabolique (32).

2.2.1.2. La grossesse

La grossesse est une situation physiologique évolutive, il est donc difficile de quantifier exactement les modifications métaboliques. Les capacités de synthèse du glutathion sont diminuées chez la femme enceinte ce qui l'expose à un risque accru d'hépatotoxicité. En effet, il y aurait une mortalité et un taux de nécrose supérieur chez les souris gravides par rapport aux souris témoins. La voie métabolique par sulfoconjugaison serait privilégiée par rapport à la glucuroconjugaison sans conséquence notable. Il faut aussi prendre en considération que tout médicament administré à la mère sera susceptible de traverser la barrière foeto-placentaire. Le paracétamol n'est pas tératogène mais une intoxication non traitée risque de provoquer une hépatotoxicité chez la mère et le fœtus. Le processus antidotique reste le même chez la femme enceinte (17, 32, 46, 47).

Le sexe, l'état de veille ou de sommeil, la position assise ou debout et le stress sont d'autres caractéristiques physiologiques capables d'influencer le métabolisme du paracétamol.

2.2.1.3. L'hygiène de vie

2.2.1.3.1. L'alimentation

Un apport énergétique suffisant est nécessaire à la synthèse des protéines à partir des acides aminés. En effet, la diète provoque une diminution des réserves hépatocytaires en hydrates de carbone qui sont nécessaires aux processus de sulfo- et glucuroconjugaison. Auquel cas la seule voie de métabolisation restante serait l'oxydation par les enzymes du cytochrome P450 ce qui favoriserait l'accumulation de NAPQI. De plus, le jeûne prolongé induirait les enzymes du cytochrome P450. Ceci s'accompagne d'une élévation des isoenzymes du cytochrome P450. Dans les mêmes conditions, la sulfoconjugaison est diminuée, et la glucuroconjugaison est un peu modifiée. Et en parallèle, la dénutrition chronique ou le jeûne serait responsable d'une diminution des réserves de glutathion.

Donc, le jeûne ou la diète entraîne une augmentation de la métabolisation du paracétamol en métabolites toxiques tout en diminuant le stock de glutathion indispensable à la détoxification. Par conséquent, le jeûne potentialise fortement la toxicité du paracétamol.

De plus, le jeûne ou la dénutrition sévère diminuerait le débit cardiaque entraînant une hypoxie hépatique.

La dénutrition apparaît fréquemment comme facteur de risque à une hépatotoxicité combiné à une consommation régulière excessive d'alcool (47, 48, 49, 50, 51).

2.2.1.3.2. L'alcool

Chez les buveurs excessifs, la synergie délétère de l'alcool et du paracétamol pourrait conduire à des lésions hépatiques sévères voire entraîner la mort, et cela même avec des doses thérapeutiques de paracétamol. On parle alors de « mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif ». Un sujet est considéré comme alcoolique chronique à partir de plus de trois verres d'alcool par jour (47, 52).

La métabolisation de l'alcool (éthanol) a lieu dans le foie. L'éthanol sera oxydé en acétaldéhyde soit par l'alcool déshydrogénase soit le cytochrome P450 2E1. L'ingestion chronique d'alcool va induire :

- la synthèse de cytochrome P 450 2E1 par stabilisation des ARN messagers. Leur production sera multipliée par un facteur allant de quatre à dix et ;
- une stabilisation de la protéine P450 2E1 par liaison de l'éthanol au site actif du cytochrome ;

L'induction et la stabilisation du cytochrome P450 est corrélée à la dose d'éthanol ingérée. En cas d'absence ou d'inefficacité des cytochromes P450 2E1, l'éthanol serait capable d'induire la synthèse d'autres cytochromes P450 tels que le 3A majoritairement mais aussi le 2A12, le 1A et le 2B.

Par ailleurs, l'alcoolisme entraîne une déplétion mitochondriale du glutathion.

L'éthanol inhiberait le transfert de glutathion du cytoplasme vers la mitochondrie et entraînerait un défaut d'expression d'un récepteur du glutathion. Comme nous l'avons précisé au préalable, le stock de glutathion peut être affecté indirectement

par une dénutrition souvent associée à l'alcoolisme chronique.

Les hépatocytes normalement résistants aux effets cytotoxiques de $TNF\alpha$ deviendraient sensibles à la toxicité cellulaire après déplétion de glutathion.

L'ingestion chronique d'alcool induit une prolifération du réticulum endoplasmique qui est le siège des réactions enzymatiques hépatiques, une augmentation de la concentration en protéines microsomales et en cytochrome P450 ayant pour conséquence une activation du métabolisme hépatique.

Des mécanismes secondaires ne représentant pas un rôle prépondérant dans l'exacerbation de l'hépatotoxicité chez le buveur chronique ont été décrit (47) :

- une diminution de la sécrétion biliaire du paracétamol,
- une fragilisation des membranes hépatocytaires augmentant la susceptibilité aux agressions toxiques,
- une augmentation de la liaison des métabolites réactifs du paracétamol aux protéines hépatocytaires.

Chez certains buveurs excessifs, la synergie délétère de l'alcool et du paracétamol pourrait conduire après absorption de doses thérapeutiques de paracétamol à l'accumulation de métabolites réactifs de ce dernier pouvant atteindre les taux observés après absorption de doses toxiques à visée suicidaire.

L'alcool et le paracétamol font intervenir les mêmes moyens de métabolisation. Par conséquent, la prise concomitante d'alcool et de paracétamol entraîne un phénomène de compétition de substrats sur le site enzymatique du cytochrome P450 2E1. En présence d'alcool, la fixation du cytochrome P450 2E1 à d'autres substrats est bloquée.

En revanche l'administration aiguë d'alcool ou « binge drinking » n'entraîne pas de déplétion de glutathion, celui ci joue donc son rôle détoxicateur. L'alcoolisation aiguë aurait même un effet protecteur transitoire par défaut de production de NAPQI. L'administration aiguë d'alcool est responsable d'effets diamétralement opposés à ceux de l'alcoolisation chronique (47, 48, 50, 52, 53).

Le risque hépatotoxique est majoré de façon proportionnelle par l'association de différents facteurs : la chronicité de la consommation d'alcool et de paracétamol, une dénutrition et l'augmentation de l'âge (50, 53).

2.2.1.4. Les interactions médicamenteuses

Il est important de connaître l'ensemble des médicaments pris par le patient pour savoir s'ils contiennent du paracétamol ou s'ils agissent comme inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (31, 38, 54).

2.2.1.4.1. Les différents médicaments contenant du paracétamol

Le paracétamol est particulièrement bien toléré c'est pourquoi on le retrouve associé à de nombreux autres antalgiques (54).

Les effets recherchés de ces associations sont l'augmentation de l'efficacité globale de l'antalgique, l'optimisation du rapport bénéfice/risque. En effet, la caféine à faible dose (30mg) associée au paracétamol (300mg) aurait un effet potentialisateur. Une étude faite sur 10000 patients a montré que l'ajout de caféine augmenterait l'activité antalgique de 40% et procurerait une sensation de « mieux être » général grâce à son effet de stimulateur cérébral (55).

Pour optimiser le rapport bénéfice/risque on joue sur plusieurs paramètres (54):

- Une diminution des posologies ;
- Une augmentation de la durée d'action et une diminution du délai d'action ;
- Une augmentation du spectre d'action : les différents antalgiques auront chacun une cible effective ;
- Une diminution de l'accoutumance,
- Une minimisation du risque d'usage détourné dans le cas d'association à des molécules morphiniques.
- Une amélioration de la tolérance.

Le tableau 2 regroupe l'ensemble des médicaments comprenant du paracétamol sans que le nom ne fasse apparaître le fait qu'ils en contiennent est (54) :

Médicament	Dose de paracétamol
Actifed (actifed états grippaux, actifed rhume, actifed jour et nuit, actifesign)	500 mg paracétamol
Actron	133 mg paracétamol, 267 mg acide acétylsalicylique, 40mg caféine
Algicalm	400mg paracétamol, 18,4 mg codéine
Algisedal	400 mg paracétamol, 25 mg codéine
Algodol	500 mg paracétamol
Algodol caféine	500 mg paracétamol, 50mg caféine
Algotropyl suppositoire	200 mg paracétamol
Cefaline	500 mg paracétamol, 50 mg caféine
Claradol	500 mg paracétamol
claradol caféine	500 mg paracétamol, 50 mg caféine
claradol codéine	500 mg paracétamol, 20 mg codéine
Codoliprane	400 mg paracétamol, 20 mg codéine
Compralgyl	400 mg paracétamol, 20 mg codéine
Coquelusedal paracétamol 100, 250, 500 suppositoires	100 mg paracétamol, 250 mg paracétamol, 500 mg paracétamol
Dafalgan	De 80 mg à 1000 mg de paracétamol
Dafalgan codéiné	500 mg de paracétamol, 30 mg codéine
Dafalgan pédiatrique	60 mg paracétamol / dose (=4Kg)
Dafalganhop	1000 mg paracétamol
Doliprane,	De 100 mg à 1000 mg paracétamol
Doliprane sans sucre	15mg paracétamol / dose (=1Kg)
Dolipranelib, dolipraneoro et dolipranevitaminec	500 mg paracétamol
Dolko	De 60 mg à 1000 mg paracétamol
Efferalgan (efferalganodis, efferalgantab, efferalganvitaminec)	500 mg et 1000 mg paracétamol
Fervex et fervex sans sucre	500 mg paracétamol
Fervex enfant	280 mg paracétamol

Gaosedal codéiné	500 mg paracétamol, 20 mg codéine
Geluprane	500 mg paracétamol
Humex (humex état grippal, humex rhume)	500 mg paracétamol
Ixprim	325 mg paracétamol, 37,5 mg tramadol
Klipal codéiné	600 mg paracétamol, 50 mg codéine ou 300 mg paracétamol, 25 mg codéine
Lamaline	300 mg paracétamol, 1mg morphine, 30 mg caféine
Lindilane	400 mg paracétamol, 18,4 mg codéine
Migralgine	400 mg paracétamol, 20 mg codéine, 62,5 mg caféine
Novacétol,	250 mg paracétamol, 300 mg acide acétylsalicylique, 10 mg codéine
Panadol	500 mg paracétamol
Paralyoc	250 mg ou 500 mg paracétamol
Paratabs	500 mg paracétamol
Perfalgan	10 mg paracétamol / 100ml
Prontalgine	400 mg paracétamol, 25 mg codéine, 50 mg caféine
Rhumagrip	500 mg paracétamol
Theinol	405 mg paracétamol, 39,9 mg caféine
Trophires	300 mg ou 450 mg paracétamol
Zaldiar	325 mg paracétamol, 37,5 mg tramadol

Tableau 2 : Tableau de la liste exhaustive de l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol sans en avoir l'appellation

De nombreuses préparations combinées associant paracétamol et opiacés sont arrivées sur le marché ces dernières années pour traiter les douleurs d'intensité modérée à sévère. Le risque de surdosage en paracétamol est principalement dû au manque d'information et à la méconnaissance du patient à propos de la présence de paracétamol dans les médicaments prescrits (49).

2.2.1.4.2. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques

Il existe plusieurs mécanismes d'interactions médicamenteuses : l'induction enzymatique, la compétition enzymatique et l'inhibition enzymatique.

Comme nous l'avons vu précédemment, deux systèmes enzymatiques principaux métabolisent le paracétamol en métabolites.

Les substances inductrices enzymatiques ont la propriété de stimuler les systèmes enzymatiques. Selon que le médicament donne naissance à des métabolites actifs, inactifs ou potentiellement toxiques, l'induction observée conduit à une augmentation de l'effet, à sa baisse ou à un risque de toxicité. L'augmentation de l'activité enzymatique peut avoir des effets nocifs ou bénéfiques. En effet, l'induction d'une voie métabolique va limiter l'efficacité de l'autre système enzymatique. Il est donc conseillé de vérifier l'éventuel potentiel inducteur de la prescription, afin de ne pas déséquilibrer les traitements en cours.

L'induction enzymatique des cytochromes P450 est en particulier faite par les hydrocarbures polycycliques de la fumée de cigarette, le millepertuis et les anti retro viraux. Les médicaments anticonvulsivants comme la phénytoïne, les antibiotiques comme la rifampicine et l'isoniazide sont aussi des inducteurs enzymatiques du métabolisme oxydatif du paracétamol. L'induction enzymatique a pour conséquence une augmentation de production de métabolites réactifs toxiques (47, 52).

Des syndromes hépatotoxiques ont été rapportés chez une femme de cinquante cinq ans traitée par des médicaments anti épileptique (la phénytoïne) ayant pris entre 1300 et 6200 milligrammes de paracétamol par jour pendant dix jours. La phénytoïne induit les cytochromes P450 2C et 3A4. Bien qu'ils ne soient pas les principaux cytochromes P450 acteurs de la métabolisation du paracétamol en métabolites réactifs ils vont néanmoins en augmenter la production (52).

Une femme de trente deux ans ingérait deux à quatre grammes de paracétamol par jour depuis plusieurs semaines. Après deux jours de traitement par de la rifampicine elle développe des symptômes d'agitation et de confusion. La rifampicine aurait induit les cytochromes P450 3A4 et ainsi augmenté la production de la NAPQI (52).

La compétition enzymatique peut survenir lorsque deux médicaments se trouvent

métabolisés par le même système enzymatique. Comme par exemple le paracétamol qui utilise la même voie microsomale d'oxydation catalysée par le cytochrome P450 que l'éthanol, la caféine ou les agents anesthésiques halogénés. Le cytochrome P450 est impliqué dans le métabolisme de plus de la moitié des médicaments connus donc le nombre de molécules potentiellement compétitives est grand.

La métabolisation de certains anticoagulants oraux met en jeu les cytochromes P450, donc il y aura compétition entre les deux spécialités. Il existe deux isomères de la warfarine (coumadine®):

- la S-warfarine, la plus puissante ;
- la R-warfarine qui est cinq fois moins puissante que la S-warfarine. Elle est métabolisée par le cytochrome P450 1A2 qui est aussi partiellement impliqué dans le métabolisme du paracétamol.

L'ingestion de paracétamol, surtout à forte dose, impliquerait une compétition avec la R-warfarine. Le paracétamol inhiberait ainsi le métabolisme de la R-warfarine. La concentration sanguine de warfarine serait augmentée par deux ou trois. Ceci impliquerait une augmentation de l'International Normalized Ratio (INR) et augmenterait le risque hémorragique. Les études à ce sujet restent à développer, il faut malgré tout considérer l'existence d'une interaction entre le paracétamol et la warfarine et rester vigilant à l'égard des patients sous warfarine au long cours (52).

Certaines substances médicamenteuses ont la capacité de diminuer l'activité de systèmes enzymatiques et ainsi d'empêcher le métabolisme d'autres molécules, c'est le principe de l'inhibition enzymatique. L'UDP-glucuronosyltransférase est ainsi inhibée par les antiépileptiques. En effet, le phénobarbital et la phénytoïne inhiberaient la glucuroconjugaison et ainsi favoriseraient le métabolisme du paracétamol par la voie oxydative catalysée par les enzymes du cytochrome P450 induisant une augmentation des NAPQI.

Certains traitements antirétroviraux auraient aussi une action sur la métabolisation du paracétamol. En effet, la zidovudine est un traitement antirétroviral utilisé dans le traitement du sida. Elle inhiberait l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase empêcherait donc la forme gluco-conjuguée du paracétamol.

À dose thérapeutique, seulement 10% du paracétamol ingéré n'est pas conjugué au sulfate ou au glucuronide. Ces 10% non-conjugués vont être oxydés par des cytochromes P450 en métabolites réactifs potentiellement toxiques s'ils ne sont pas

liés au glutathion hépatocytaire. Les réserves de glutathion sont limitées. Le fait de diminuer le nombre de paracétamol conjugué augmente le risque de dépasser les réserves de glutathion et d'induire une nécrose hépatocytaire même pour des doses thérapeutiques de paracétamol (52).

2.2.1.5. Consommateur régulier de paracétamol

2.2.1.5.1. À doses thérapeutiques

Une consommation régulière de paracétamol peut induire un déclin régulier et asymptomatique, du stock de glutathion hépatique. Celui-ci, en dessous d'un seuil critique, perdra sa capacité à inactiver la NAPQI. L'ingestion chronique de doses thérapeutiques de paracétamol doit être envisagée dans le diagnostic différentiel d'une élévation persistante des transaminases, alors même que la concentration sérique du paracétamol est jugée thérapeutique (48).

Une étude de WATKINS *et al*, réalisée, en 2006 y fait référence (56). L'objectif de cette étude était de caractériser l'incidence et l'amplitude de l'élévation des transaminases dans une population traitée par du paracétamol, à doses thérapeutiques, seul ou en association avec d'autres antalgiques.

Cet essai contrôlé randomisé en simple aveugle, mené chez 145 patients volontaires sans antécédents médicaux, dont la prise thérapeutique de paracétamol dans le groupe témoin était de 4g par jour pendant 14 jours, distinguait trois groupes de patients :

- un groupe « placebo » (N = 39),
- deux groupes tests :
 - o le groupe « paracétamol seul » (N = 26),
 - o le groupe « combinaison opioïde-paracétamol » (N = 80) :
 - morphine (N = 26),
 - hydromorphone (N = 27),
 - oxycodone (N = 27).

Des bilans hépatiques quotidiens ont été réalisés la première semaine puis tous les

deux jours la seconde semaine. Aucune élévation du taux de transaminases n'est apparue avant le troisième jour de traitement. Le traitement était interrompu si les patients présentaient une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la normale. Le régime alimentaire des participants était contrôlé.

Aucune modification du bilan hépatique n'a été observée chez les patients traités par placebo. En revanche, chez les patients ayant consommé une spécialité contenant du paracétamol (seul ou en association) :

- 39 % ont présenté une élévation des transaminases supérieure à 3N,
- 25% une élévation des transaminases supérieure à 5N,
- 8 % une élévation des transaminases supérieure à 8N.

Chez les patients dont les transaminases furent supérieures à 3N, celles-ci augmentèrent pendant 2 jours après l'arrêt du traitement et restèrent supérieures à 3N en moyenne pendant 6,5 jours.

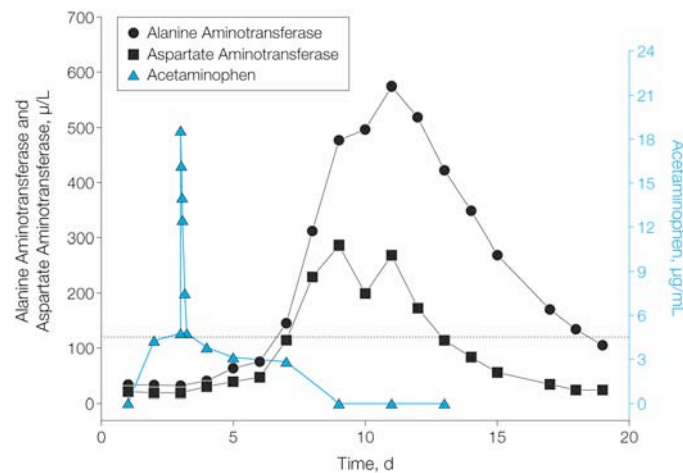


Figure 22 : Concentration en paracétamol et taux de transaminases mesurés suite à l'ingestion de 4g de paracétamol par jour répétée sur 14 jours (d'après WATKINS *et al*, 2006)

Cette étude remet ainsi en cause la sécurité des doses thérapeutiques de paracétamol : l'élévation des transaminases 3 à 8 fois supérieures aux valeurs normales supérieures dans le groupe test, **témoigne d'une toxicité hépatique**, versus 0% dans le groupe placebo.

2.2.1.5.2. À doses supra thérapeutiques

Chez le consommateur régulier de paracétamol à doses thérapeutiques élevées, des cas d'hépatites sévères et de décès ont pu être constatés (57).

L'ingestion répétée de paracétamol à fortes doses engendrerait un risque d'hépatotoxicité et de mort plus important que l'ingestion unique d'une dose toxique.

L'étude prospective de DALY *et al* (2004) (58) menée par les centres anti poisons américains de Denver et l'Hôpital Universitaire de Perth en Australie relève que parmi les 249 patients répondant aux critères d'inclusion, **6 patients consommateurs chroniques en paracétamol sont décédés ou ont eu recours à une greffe hépatique suite à ce type de surdosage.**

Il est à noter que le nomogramme de Rumack-Matthew (qui sera décrit chapitre 3.2.3.3.2. de cette partie) ne peut être utilisé pour l'interprétation des concentrations plasmatiques dans ces types d'intoxications par ingestions répétées.

Il a été constaté qu'il existait une relation de proportionnalité entre l'importance de l'hépatotoxicité, la dose ingérée et la durée du traitement (58).

2.2.2. Les variations interindividuelles

Certains paramètres dépendent de facteurs génétiques et sont bien souvent de découverte fortuite, comme le sont certaines réactions enzymatiques.

Ainsi au sein de la population européenne, il existe deux types d'individus : les hydroxyleurs ou des acétyleurs lents et les rapides. Dans tous les cas, la proportion respective de chacun des groupes peut varier selon l'origine ethnique des individus (31).

Il existe différentes isoformes de l'enzyme responsable de la glucuronidation appelée UDP-glucuronosyltransférases (UGT). 52 à 57% du paracétamol ingéré sera éliminé sous forme O-glucuronide par ces enzymes. Trois isoformes de UDP-glucuronosyltransférases (UGT) sont principalement responsables de cette dégradation :

- **UGT1A9** : enzyme présentant la plus faible affinité et la meilleure capacité de conjugaison au paracétamol,
- **UGT1A6** : enzyme la plus active pour des doses faibles de paracétamol et présentant la plus faible capacité de conjugaison au paracétamol,
- **UGT1A1** : enzyme la plus active pour des doses supra thérapeutiques de paracétamol. Avec une affinité pour le paracétamol et une capacité de conjugaison au paracétamol intermédiaire par rapport à UGT1A9 et UGT1A6, elle serait la principale sollicitée en cas de surdosage en paracétamol.

Les patients souffrant du syndrome de Gilbert ont une diminution de l'activité des UGT1A1. Une étude de COURT (2001) montre que ces patients auraient 31 % de forme O-glucuronide en moins en comparaison aux patients sains (59).

3. Les différents types d'intoxications au paracétamol

3.1. Les manifestations cliniques de l'intoxication aigüe

On peut diviser l'évolution de l'intoxication en quatre phases (26, 40) :

- la phase 1 : premières 24 heures suivant le surdosage,
- la phase 2 : entre 24 et 72 heures après le surdosage,
- la phase 3 : vers le 3^{ème} et 4^{ème} jour après le surdosage,
- la phase 4 : entre 4 et 11 jours après l'intoxication.

3.1.1. La phase 1

Dans les premières 24 heures, peu ou pas de symptômes sont observés même chez les patients ayant ingérés de grandes quantités de paracétamol. Les signes sont peu spécifiques. Les premiers symptômes seront d'ordre digestif : nausée, perte d'appétit, vomissements, pâleur, fatigue et sudation.

Le patient n'est pas considéré comme malade, les résultats d'un bilan sanguin seraient normaux (26, 40).

3.1.2. La phase 2

À partir de 24 heures après l'intoxication les symptômes digestifs sont plus affirmés. Une douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et dans l'hypochondre droit apparaît. Les premiers indices de lésions hépatiques sont quantifiés grâce à un bilan enzymatique, on observe alors :

- une augmentation des concentrations sériques des alanines et aspartates aminotransférases, reflet de nécroses hépatocytaires ;
- une diminution des facteurs de coagulation ;
- une augmentation du temps de thrombine ;
- une augmentation de la bilirubinémie.

Les fonctions rénales peuvent être atteintes sans pour autant que cela soit remarquable lors d'un bilan sanguin (26, 40).

3.1.3. La phase 3

À partir du troisième jour, les symptômes d'insuffisance hépatique surviennent. Sont relatés :

- ictère,
- acidose métabolique,
- hypoglycémie,
- œdème cérébral,
- hypotension,
- hémorragies,
- encéphalopathie hépatique.

Des cas d'insuffisance rénale ont été décrits. Des cas isolés d'insuffisance rénale en l'absence d'insuffisance hépatique ont été rapportés. Les symptômes digestifs sont toujours présents et leur tableau clinique s'accroît (26, 40).

3.1.4. La phase 4

Entre 4 et 11 jours, soit les fonctions hépatiques sont rétablies, soit des nécroses hépatiques foudroyantes peuvent survenir. Dans les cas graves, des convulsions, une défaillance cardio-vasculaire, une dépression respiratoire, un coma profond peuvent précéder le décès (26, 40).

3.2. Intoxication aiguë

3.2.1. Fréquence

De nombreux patients se présentant aux urgences sont en surdosage antalgique. Ce constat a conduit plusieurs centres hospitaliers à réaliser des études pour quantifier ce problème et trouver des solutions.

De nombreuses tentatives de suicide ont lieu avec du paracétamol seul ou associé à d'autres molécules. En l'absence de registre répertoriant les intoxications volontaires leur fréquence est difficile à établir (40).

Toutefois, selon HAWTON *et al* (2003) et sur la base des données nationales relatives au suicide en Angleterre et au Pays de Galles entre 1997 et 1999, **le suicide au paracétamol représenterait 9% des suicides médicamenteux** (60).

D'après une étude réalisée au Centre Médical Universitaire de Nassau (Etats-Unis), entre janvier 1996 et avril 1999 (61), **13 % des patients étaient intoxiqués au paracétamol l'étaient à la suite d'une tentative de suicide.**

100 patients ont présenté un surdosage au paracétamol sur la période de l'étude : 93 ont été inclus selon des critères précis :

- concentration en paracétamol supérieure à 10mg/L,
- taux de transaminases supérieur à 1000 UI/L,
- confirmation par le patient de l'ingestion de paracétamol.

Parmi ces 93 patients :

- 13 % ont été classés parmi les « suicides par overdose » comme nous l'avons vu à la suite d'une évaluation psychiatrique,
- 66 % ont été classés dans les « overdoses accidentelles » à la suite de douleurs.

Les patients victimes d'une intoxication volontaire sont :

- en moyenne plus jeunes que ceux intoxiqués de façon accidentelle :
 - o l'âge moyen est de 35,4 ans pour les intoxications involontaires
 - o l'âge moyen est de 27 ans pour les intoxications volontaires
- de sexe féminin pour un ratio de 2 sur 1.

	Intoxication accidentelle	Intoxication volontaire	Remarques
Concentration moyenne en paracétamol (en mg/L) *	64,5 +/- 61,8	121,7 +/- 97,0	La dose moyenne ingérée de paracétamol est plus importante en cas d'intoxication volontaire
Pourcentage d'individus présentant une concentration en paracétamol <10 mg/L (NS)	38 %	10 %	Cette différence est probablement due au fait que les patients intoxiqués de façon accidentelle se présentent tard dans un service médical, et ont ingéré de petites doses sur une longue période
Pourcentage d'individus présentant un taux de transaminases >1000 UI/L	39 % (*)	12 %	
Consommation chronique d'alcool	39 %	18 %	Création d'un biais dans la prise en charge du patient (biais dans l'interprétation des résultats des transaminases, rétention d'information, informations douteuses)
Administration de NAC (NS)	62 %	73 %	Le critère principal de l'indication de NAC porte sur la concentration en paracétamol qui n'est pas assez représentative de l'intensité de l'intoxication
Coma hépatique	15 % (*)	0	Les patients intoxiqués intentionnellement se présentent plus tôt aux urgences et le diagnostic est posé
Décès	15 % (*)	0	immédiatement

(*) p<0,05 ; NS = non significatif

Tableau 3 : Tableau regroupant les informations cliniques des patients victimes d'une intoxication volontaire en comparaison de ceux victimes d'une intoxication accidentelle, d'après GYAMLANI et PARIKH (2002)

3.2.2. Dose

La dose toxique de paracétamol est différente chez les individus de moins de 6 ans et de plus de 6 ans (26, 62) :

	Patient sain de moins de 6 ans	Patient sain de plus de 6 ans	Patient à risque hépatotoxique
Dose toxique sur 24h	200 mg/Kg/j	200 mg/Kg/j	100 mg/Kg/j
Dose toxique sur une durée supérieure à 24h	150 mg/Kg/j	150 mg/Kg/j 6g/ j /48h	100 mg/Kg/j
Dose toxique unique		10 à 12 g 125 à 150 mg / Kg	4 g
Dose létale en prise unique	2 à 8 g 0,5 g chez le nourrisson	10 à 15 g	

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des doses toxiques de paracétamol d'après DART *et al.*

3.2.3. Prise en charge

3.2.3.1. L'examen clinique

Dès la moindre suspicion de surdosage en paracétamol même asymptomatique, les patients doivent être admis à l'hôpital pour être traités le plus rapidement possible (26, 30).

Un examen clinique minutieux doit être entrepris.

Il débutera par l'anamnèse :

- Questionnaire sur les antécédents médicaux du patient et des traitements

médicamenteux en cours,

- Questionnaire précis sur la nature du toxique, la forme galénique, la quantité prise estimée et les heures d'ingestion.

L'examen clinique constitue la clé de voûte de la démarche d'identification de l'intoxication et de sa gravité. Il permet ensuite d'orienter vers des examens complémentaires.

La confirmation d'une intoxication repose sur l'analyse des manifestations cliniques observées par rapport à celles attendues en cas d'intoxication au paracétamol. La réciprocity doit être parfaite. Dans le cas contraire, le diagnostic devra être remis en cause (63).

3.2.3.2. Les examens complémentaires

De nombreux examens complémentaires peuvent être effectués pour établir le degré d'atteinte hépatocellulaire. En effet, de nombreux biomarqueurs ont une concentration corrélée à l'état des organes en cas d'intoxication.

Le bilan biologique demandé concernera le bilan hépatique, le bilan rénal et la concentration en paracétamol.

- **Le bilan hépatique :**

Il vérifie les concentrations plasmatiques en gamma glutamyl transférase (γ GT), en phosphatases alcalines et en alanine aminotransférases (ALAT) et aspartate aminotransférases (ASAT). ALAT et ASAT sont les principaux marqueurs de la souffrance hépatocellulaire. L'ALAT est localisée au niveau du cytosol et sera le principal marqueur de référence, car l'ASAT se situe essentiellement au sein des mitochondries. Lors d'une intoxication aiguë au paracétamol, il y a rupture des membranes plasmiques et ALAT et ASAT se retrouvent dans le flot sanguin, ce qui explique l'augmentation de leurs concentrations sériques. Le pic de concentration sera maximal 2 à 4 jours après l'intoxication, donc leur dosage s'effectue tous les 2 jours pour évaluer l'évolution de l'atteinte hépatique. Leur concentration peut être augmentée allant jusqu'à plus 12000UI/L.

- **Le bilan rénal :**

Il vérifie les concentrations en créatinine et en urée.

- **Le dosage sanguin du paracétamol :**

La paracétamolémie sera réalisée seulement à partir de la quatrième heure après ingestion ce qui correspond au délai nécessaire pour que le paracétamol soit entièrement distribué dans l'organisme (40, 64).

3.2.3.3. Évaluation du risque hépatotoxique

3.2.3.3.1. Le nomogramme de Prescott

Cet outil est une échelle semi-logarithmique qui permet de déterminer le risque d'hépatotoxicité en fonction de la concentration en paracétamol rapportée au délai entre l'ingestion et la réalisation du prélèvement (26).

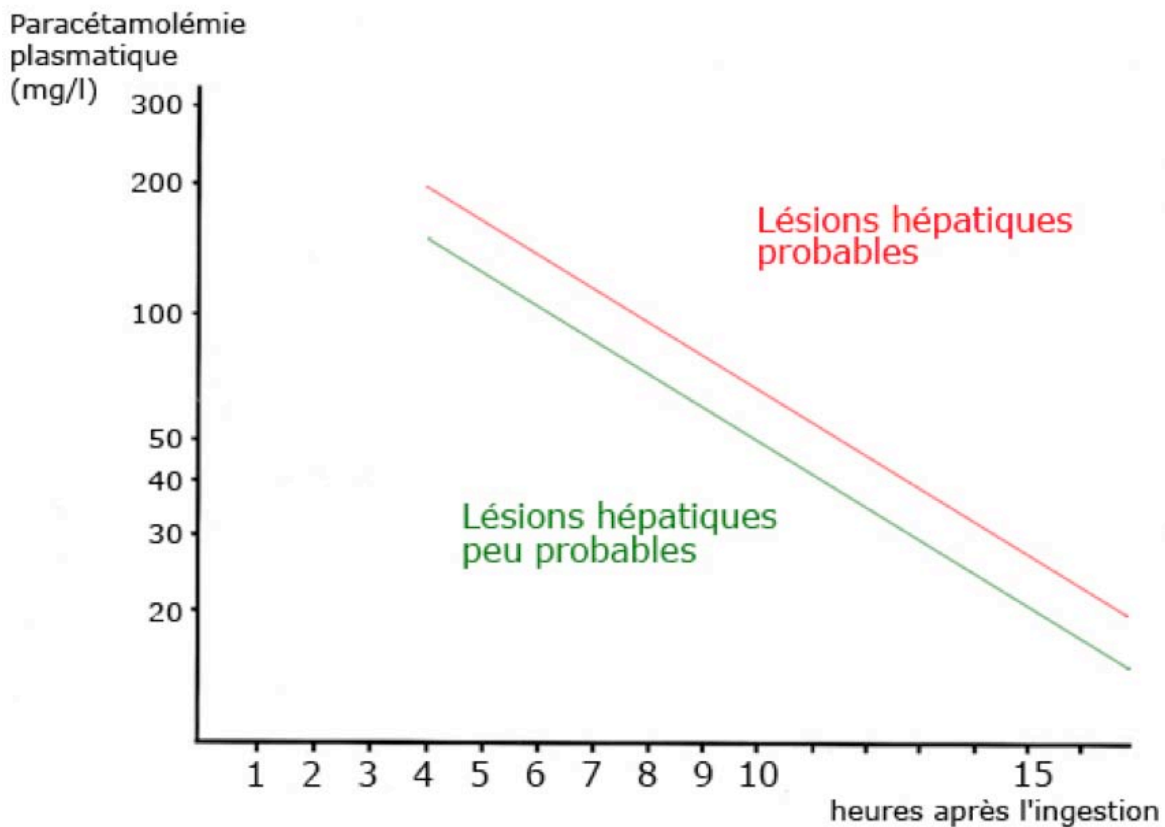


Figure 23 : Diagramme de Prescott (65)

Il est composé de deux tracés :

- Pour des concentrations au-dessus du tracé supérieur (rouge) :
 - supérieures à 200 mg/L à la 4^{ème} heure ou
 - supérieures à 30 mg/L à la 15^{ème} heure

le risque de lésions hépatiques est probable.

- Pour des concentrations en-dessous du tracé inférieur (vert) :
 - o Inférieures à 150 mg/L à la 4^{ème} heure ou
 - o Inférieures à 25 mg/L à la 15^{ème} heure

le risque d'atteinte hépatique est peu probable.

Le risque serait considéré comme incertain entre les deux courbes (26).

3.2.3.3.2. Le nomogramme de Rumack-Matthew

Ce nomogramme est une courbe semi-logarithmique des taux de paracétamol en fonction des heures d'ingestion. Il est utilisé pour déterminer facilement le risque d'hépatotoxicité lors d'ingestion aiguës en paracétamol.

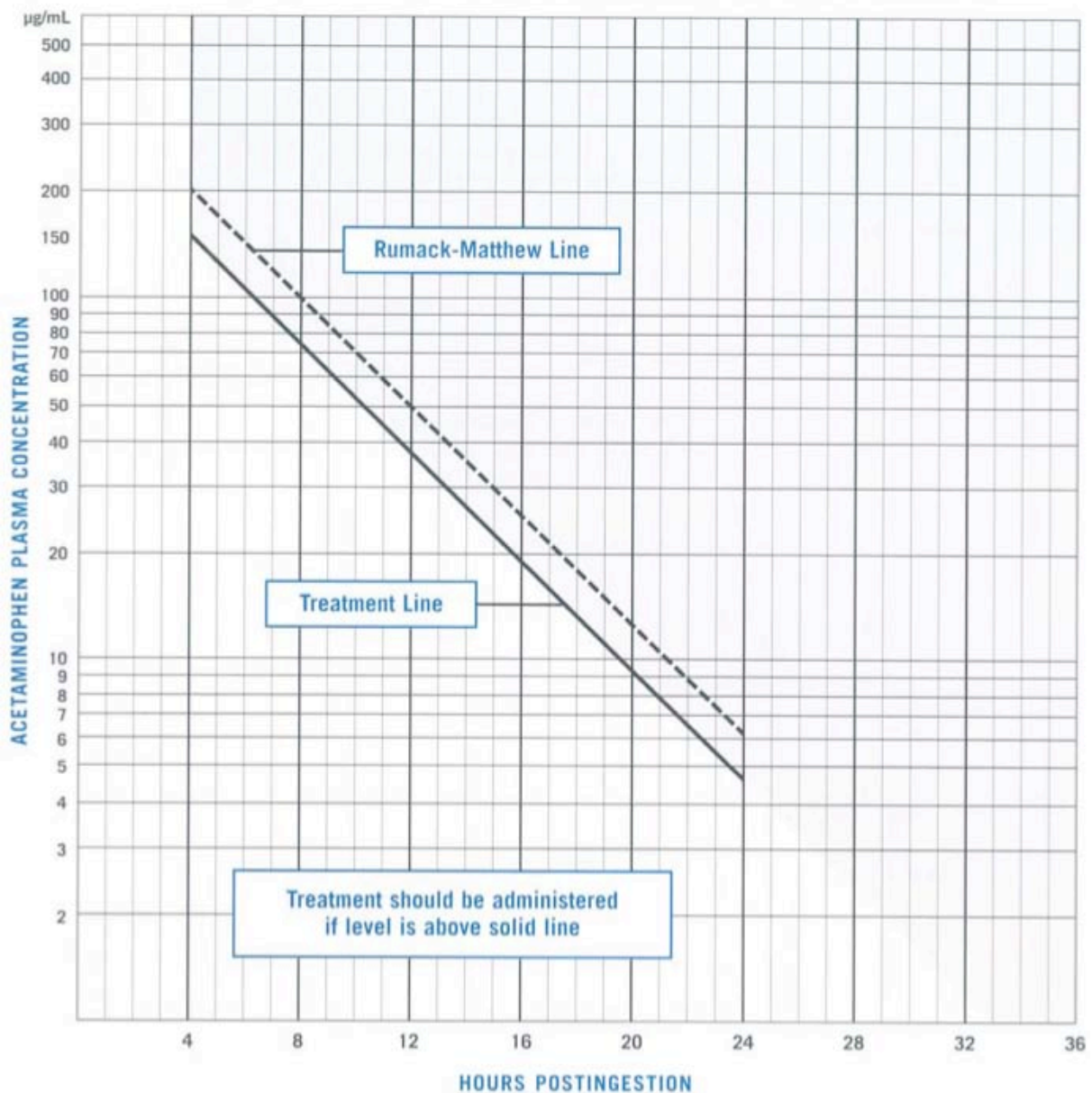


Figure 24 : Le nomogramme de Rumack-Matthew, d'après TEMPLE ET BAGGISH (2005)

Le tracé commence à partir de la 4^{ème} heure après ingestion supposée car en-deçà les taux ne peuvent pas correspondre aux taux maximum.

À la demande de la Food and Drug Administration (FDA), le seuil à partir duquel le traitement devra être administré a été abaissé de 25 % par rapport aux données initialement établies pour tenir compte des erreurs possibles, raison pour laquelle deux tracés sont représentés sur ce nomogramme :

- le tracé supérieur « Rumack-Matthew Line » désigne la limite à partir de laquelle le traitement devrait être administré, soit 200 µg /mL à 4 heures et à 50 µg/mL à 12 heures,
- le tracé inférieur « treatment Line » désigne la limite à partir de laquelle le traitement devrait être administré en tenant compte des erreurs possibles des dosages plasmatiques du paracétamol et dans l'estimation de l'heure de l'ingestion de la dose excessive, soit 150 µg /mL à 4 heures post ingestion.

Une troisième ligne est ajoutée dans certains pays passant par 100 µg/mL à 4 heures, parallèle aux deux lignes précédentes. Elle concerne les patients traités par inducteurs enzymatiques, les patients dénutris et les patients éthyliques chroniques.

Le traitement sera administré si le taux plasmatique est supérieur à la ligne continue « treatment Line ».

Si le taux plasmatique de paracétamol est inférieur à ce tracé et qu'aucun symptôme d'intoxication n'est à signaler aucun traitement ne sera administré.

Ce nomogramme n'est pas utile pour évaluer le risque d'hépatotoxicité à la suite d'une intoxication chronique au paracétamol (26, 66).

3.2.3.3.3. Le nomogramme de Buckley

Ce nouveau nomogramme des taux de paracétamol en fonction des heures d'ingestion tiendrait compte des facteurs de risques et permettrait une prise de décision thérapeutique plus simple. Il débute à 150 mg/L de paracétamol (1000 µmol/L) à 4 heures. Il intègre d'emblée une marge d'erreur possible et le risque propre aux patients à risque (67).

3.2.3.3.4. Les nomogrammes complémentaires adaptés de SILVILOTTI *et al*

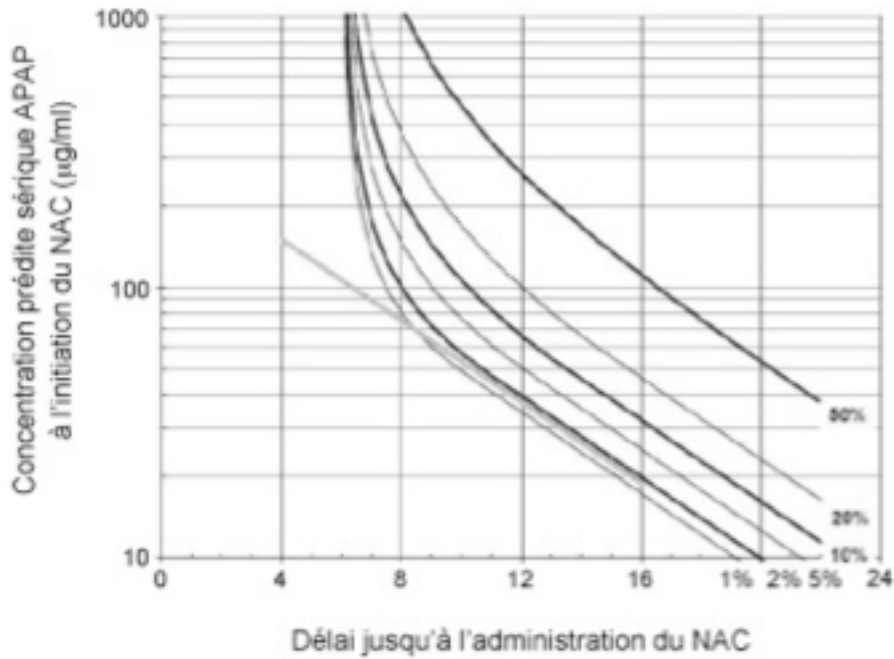


Figure 25 : Le nomogramme 1 adapté de SILVILOTTI *et al*, d'après TEMPLE ET BAGGISH (2005)

Ce nouvel outil quantifie le risque d'hépatotoxicité. Pour estimer ce risque, on doit tracer une ligne parallèle à la ligne originale du nomogramme de Rumack-Matthew (en gris) débutant au point de concentration initiale de paracétamol et se terminant au moment du début du traitement : l'endroit où se situe ce point fournit l'évaluation du risque d'hépatotoxicité.

Cet autre nomogramme adapté de SILVILOTTI *et al* calcul l'aire Ψ entre les concentrations en paracétamol à 4 heures et celles où la formation de la NAPQI a épuisé les réserves en glutathion en fonction du temps (65).

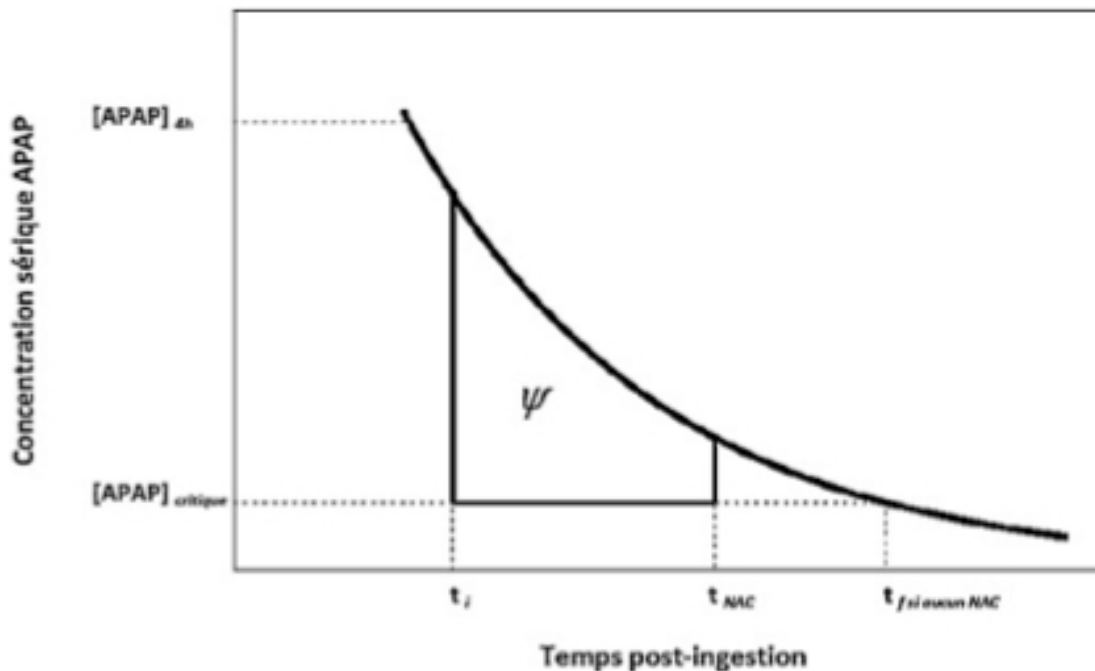


Figure 26 : Le nomogramme 2 adapté de SILVILOTTI *et al*, d'après TEMPLE ET BAGGISH (2005)

Légende :

- $(APAP)_{4h}$ = concentration prédite de paracétamol à 4 heures post-ingestion unique
- $(APAP)_{critique}$ = concentration sérique de paracétamol à laquelle la NAPQI est égal à son niveau de détoxification`
- t_i = temps nécessaire pour épuiser les réserves en glutathion
- t_f = moment où le traitement par N-Acétylcystéine (NAC) débute ou au moment où la concentration de paracétamol retourne sous le seuil critique

3.2.4. Traitement

3.2.4.1. La décontamination digestive

La décontamination digestive a pour but de diminuer l'absorption gastro-intestinale du paracétamol.

La décontamination digestive se fait avec du charbon actif. L'administration de charbon activé n'est effectuée que pour une intoxication vue dans les deux heures suivant l'ingestion.

Le charbon activé diminuerait l'absorption du paracétamol de 50 à 80%.

Il s'utilise par voie orale en une dose unique de 1g/Kg. La posologie habituelle est de 50g. Il est commercialisé sous forme de solution buvable en flacon de 50g sous le nom de Carbomix[®] ou Toxicarb[®].

Le charbon actif seul n'est pas efficace. Il diminuerait seulement l'incidence de l'hépatotoxicité. Si le patient a été traité avec du charbon actif le traitement médicamenteux ne devra pas être administré par voie orale pour éviter le risque d'une moindre absorption.

Les techniques de décontamination digestive par l'administration de sirop d'ipéca ou le lavage gastrique ont été abandonnées. Le sirop d'ipéca ne serait plus utilisé à cause de sa faible efficacité et de ses effets secondaires néfastes. Le lavage gastrique était une méthode trop invasive pour une efficacité jugée moindre que celle du charbon actif (26, 30, 68).

3.2.4.2. Le traitement médicamenteux par la N-acétylcystéine (NAC)

3.2.4.2.1. Présentation de la N-acétylcystéine (NAC)

La N-acétylcystéine (NAC) est un antidote efficace capable de prévenir l'hépatite induite par une intoxication aiguë au paracétamol. Elle apporte la cystéine indispensable à la néosynthèse de glutathion. Elle fournit le groupement thiol SH par l'intermédiaire duquel le glutathion réduit (GSH) se conjuguera à la NAPQI.

L'ingestion de la NAC dans les 10 heures suivant l'intoxication permet d'améliorer le pronostic du patient.

Il existe malgré tout, quelques difficultés de prise en charge chez les patients dits à risque hépatotoxique (patients dénutris, patients éthyliques chroniques, patients sous traitement inducteur enzymatique, patients insuffisants hépatiques).

La prise en charge est également plus difficile en cas :

- de manque d'information sur l'heure d'ingestion,
- d'administration tardive du traitement.

La NAC agirait contre le stress oxydatif, ce qui lui permettrait d'être un traitement « antitoxique » de choix contre l'intoxication à diverses substances (26, 37).

3.2.4.2.2. Administration de la N-acétylcystéine (NAC)

L'indication de l'administration de la NAC doit être posée en fonction de la concentration sérique de paracétamol. Ce dosage doit être effectué au plus vite et reporté sur le nomogramme de Prescott. Plus le délai entre l'ingestion de paracétamol et le traitement augmente, moindre est l'efficacité de celui-ci.

En parallèle, on effectue le dosage du taux de transaminases, de plaquettes et de créatinine, de l'International Normalised Ratio (INR) : informations complémentaires indispensables pour l'évaluation du risque de nécrose hépatique.

La NAC procure une protection complète contre la nécrose hépatique, l'insuffisance rénale aiguë et le décès, lorsqu'elle est administrée

- per os, dans les 8 heures
- par voie intra veineuse, dans les 12 heures

suyvant l'ingestion de paracétamol.

Si la dose supposée ingérée est

- soit supérieure à 8 grammes
- soit prise depuis plus de 8 heures
- soit d'heure inconnue ou imprécise

la NAC sera administrée immédiatement sans attendre les résultats du taux de paracétamol.

Si la dose supposée ingérée depuis moins de 8 heures est inférieure à 8g, l'administration se fera suivant les informations rassemblées et le plus précocement possible.

Le traitement sera systématiquement administré, dès que la concentration sérique en paracétamol sera :

- **chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :**
 - o supérieure à 150 mg/L à la 4^{ème} heure
 - o supérieure à 30 mg/L à la 12^{ème} heure,
- **chez l'enfant de moins de 6 ans :**
 - o supérieure à 200 mg/L à la 4^{ème} heure,
 - o supérieure à 40 mg/L à la 12^{ème} heure,
- **chez le patient à risque hépatotoxique :**
 - o supérieure à 100 mg/L à la 4^{ème} heure
 - o supérieure à 17 mg/L à la 12^{ème} heure.

En dessous de ces valeurs l'atteinte hépatique est peu probable.

Le risque d'hépatite sévère est en revanche important pour des concentrations :

- supérieures à 200 mg/L à la 4^{ème} heure,
- supérieure à 30 mg/L à la 15^{ème} heure.

Il faut toujours utiliser une marge de sécurité dans l'interprétation des résultats car le moment de l'ingestion n'est pas souvent connu avec précision.

En cas d'absence d'information sur l'heure d'ingestion, il faudra répéter le dosage sanguin du paracétamol deux fois à 2 heures d'intervalle pour apprécier la demi-vie plasmatique d'élimination. Aux vues de ces résultats, le traitement sera continué ou arrêté. Si le taux plasmatique est inférieur à la zone de risque indiquée sur le nomogramme, on arrêtera le traitement par la NAC (26, 65, 66, 67).

3.2.4.2.3. Posologie de la N-acétylcystéine (NAC)

Elle est administrée à tous les patients jugés à risque potentiel de développer une toxicité hépatique après une ingestion excessive de paracétamol) (26, 65, 66, 67).

Quand le traitement par la NAC est jugé nécessaire il est administré :

- soit en 3 perfusions successives,
- soit per os.

L'administration par perfusion :

- Elle se présente en flacon de 5 g/25mL,
- Elle s'utilise en solution diluée dans du glucose à 5% (G5%), du chlorure de sodium à 0,9% peut être utilisé si le glucose est inadéquat,
- Elle est commercialisée principalement sous le nom de Fluimucil®.

Le protocole d'administration par perfusion IV est composé de 3 étapes :

	Dose de NAC (en mg/Kg)	Quantité de G5% (en mL)	Temps (en h)
Perfusion 1	150	250	1
Perfusion 2	50	500	4
Perfusion 3	100	1000	16
TOTAL	300	1750	21

G5 : solution de glucose à 5%

Tableau 5 : Le protocole d'administration de NAC par IV, d'après DER SAHARIAN et NAHON (2009)

La première dose de charge est depuis peu administrée en 60 minutes au lieu de 15 minutes pour éviter d'éventuelles réactions anaphylactiques.

Le calcul de la dose de NAC se fait selon deux critères :

- le poids du sujet,
- le volume perfusé pour le maintien de l'hydratation.

Chaque erreur de calcul peut être fatale. Pour diminuer ce risque d'erreur le dosage de la NAC en fonction du poids est répertorié dans un tableau récapitulatif.

FLUIMUCIL® Poids	mg/kg				
	50	70	100	140	150
40 kg	2g = 10 mL	2.8g = 14ml	4g = 20ml	5.6g = 28ml	6g = 30ml
50 kg	2.5g = 12.5ml	3.5g = 17.5ml	5g = 25ml	7g = 35ml	7.5g = 37.5ml
60 kg	3g = 15ml	4.2g = 21ml	6g = 30ml	8.4g = 42ml	9g = 45ml
70 kg	3.5g = 17.5ml	4.9g = 24.5ml	7g = 35ml	9.8g = 49ml	10.5g = 52.5ml
80 kg	4g = 20ml	5.6g = 28ml	8g = 40ml	11.2g = 56ml	12g = 60ml
90 kg	4.5g = 22.5ml	6.3g = 31.5ml	9g = 45ml	12.6g = 63ml	13.5g = 67.5ml
100 kg	5g = 25ml	7g = 35ml	10g = 50ml	14g = 70ml	15g = 75ml
par 10 kg	0.5g = 2.5ml	0.7g = 3.5ml	1g = 5ml	1.4g = 7ml	1.5g = 7.5ml

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des doses de N-acétylcystéine (30)

L'administration de la NAC per os:

- Elle se présente sous forme de granulés pour solution buvable en sachets de 200mg/mL (solution à 20%),
- Les granulés de dilueront dans des sodas ou des jus de fruits avec une dilution de 1 pour 3. Du fait de son odeur déplaisante, la NAC se boit froide dans un récipient fermé à l'aide d'une paille,
- Elle est commercialisée principalement sous les noms : Mucomyst® et Flumucil®,
- Elle peut entraîner des troubles digestifs comme des vomissements,
- Il faut être plus vigilant si le patient a eu une décontamination digestive au préalable.

Le protocole de l'administration per os est :

- Une première dose « de charge » de 140 mg/Kg,
- Une dose de 70 mg/Kg toutes les 4 heures pendant 72 heures : 18 doses.

	Dose de NAC (en mg/Kg)	Heures d'ingestion (H)	Boisson froide
Dose 1 dite de « charge »	140	H=0	Dilution de 1 pour 3 doses de NAC
Dose 2	70	H+4	
Dose 3	70	H+8	
Dose 18	70	H+68	
Total	1330	72	

Tableau 7 : Le protocole d'administration de NAC per os d'après DER SAHARIAN et NAHON (2009)

Le choix de la voie d'administration, orale ou intraveineuse, dépend avant tout de l'existence ou non de vomissements. Le traitement par perfusion a été jugé plus efficace qu'en administration orale bien qu'il soit parfois accompagné de réactions anaphylactiques. Ces réactions allergiques surviennent le plus souvent au cours de la première heure du traitement. Dans ce cas, le traitement est suspendu et des antihistaminiques seront administrés. Une demi heure d'attente est normalement suffisante avant la reprise du traitement aux doses correspondantes à la seconde perfusion. Des réactions allergiques plus sévères incluant bronchospasme, angioedème et hypotension ont été rapportées. Elles requièrent l'interruption du traitement et l'administration d'adrénaline. En cas de « vraie » réaction allergique, un autre antidote peut être utilisé : la méthionine (58).

La méthionine substituée à l'acétylcystéine en cas d'intolérance est moins efficace et les lésions hépatiques plus fréquentes.

La dose habituelle chez l'adulte et les enfants de plus de 6 ans est de 2,5 g per os toutes les 4 heures à répéter 4 fois.

Ce traitement doit être commencé moins de 10 à 12 heures après le surdosage en paracétamol. Il est administré seulement si le patient n'a pas de nausées ni de régurgitations.

Le traitement pour les enfants de moins de 6 ans est de 1 g toutes les 4 heures à répéter 4 fois (26).

Il est parfois nécessaire d'administrer du plasma frais ou des facteurs de coagulation.

Malgré le traitement antidotique, les patients présentant une insuffisance hépatique sont souvent candidats à une transplantation hépatique (66).

Suite à une intoxication aigüe volontaire, une prise en charge psychothérapique ultérieure par une cure analytique est indispensable. Le psychothérapeute va devoir travailler avec le suicidant sur la construction d'une démystification du syndrome-suicide pour éviter de banaliser les faits et éviter une rationalisation hâtive. La prise en charge est indispensable car toute tentative de suicide est considérée comme un facteur de risque de suicide réussi.

3.3. Intoxication par ingestions répétées

Les intoxications par ingestions répétées de paracétamol bien que potentiellement mortelles sont peu décrites dans la littérature.

Il n'existe pas de protocole de prise en charge en cas d'intoxication chronique de paracétamol. L'administration de la NAC est fondée sur des nomogrammes dépendant de la concentration en paracétamol et du temps écoulé depuis le surdosage. Or, en cas d'intoxication par ingestions répétées (44, 45) :

- il n'y a pas d'augmentation de la concentration en paracétamol,
- il y a une augmentation des transaminases et des adduits protéiniques.

3.3.1. Fréquence

Les études menées par les centres anti poisons américains de Denver et de l'Hôpital Universitaire de Perth en Australie (DALY *et al* 2004) illustrent ce problème de santé publique (58).

Durant les 6 mois de l'étude, de mai 1998 à décembre 1999, 7298 cas de prises supra thérapeutiques de paracétamol ont été signalés : la plupart (96,2%) correspondant toutefois à des intoxications aigües.

Les patients étaient répertoriés en 3 groupes :

- **Groupe « ingestions supra thérapeutiques répétées »** : ingestion d'une dose cumulée de paracétamol supérieure à 4g dans une période de temps supérieure à 8h,

- **Groupe « intoxication aigüe »** : ingestion d'une dose de paracétamol supérieur à 4 g dans une période de temps inférieure à 8h,
- **Groupe « dose thérapeutique »** : ingestion d'une dose de paracétamol inférieur à 4 g/24h.

Le dosage des aspartate aminotransférases (ASAT) est :

- anormal s'il est supérieur à 50 UI/L,
- annonciateur d'un risque hépatotoxique s'il est supérieur à 1000 UI/L.

Parmi les 7298 patients intoxiqués au paracétamol pendant cette étude :

- 277 patients soit **3,8 % avaient ingéré du paracétamol à forte dose sur plusieurs jours**,
- 28 patients ne souhaitaient pas participer,
- 249 patients ont été inclus.

En fonction du dosage des ASAT, 4 groupes ont été constitués :

- **groupe 1** (126 patients)
 - o Taux des ASAT inférieur à 50 UI/L,
 - o Ces patients ne présentaient aucun symptôme d'intoxication.
 - o Le dosage a été effectué à nouveau quelques heures plus tard. Le taux d'ASAT était compris entre 60 et 97 UI/L chez la moitié de ces patients à qui on a administré de la NAC.
 - o L'ingestion moyenne de paracétamol était de : 10,6 g/24h sur 34 heures
 - o Le taux de paracétamol moyen était de 27 mg/L.
- **Groupe 2** (47 patients)
 - o Taux des ASAT compris entre 50 et 1000 UI/L,
 - o 15 % avaient développé une nécrose hépatique.
 - À partir d'un taux d'ASAT 293 UI/L il y avait nécrose hépatique
 - La dose moyenne en paracétamol était de 11,7 g/24h sur 48 heures.
 - La concentration moyenne en paracétamol était de 19 mg/L.
 - o 2 % sont décédés d'une hépatite fulminante. La prise de paracétamol était de 12g/24h sur 72 heures.
 - o tous les patients de ce groupe ont reçu d'emblée le traitement par la NAC après leur admission.

- **Groupe 3** (37 patients)
 - o Taux d'ASAT supérieur à 1000 UI/L,
 - o 14 % sont décédés et 1 patient a bénéficié d'une transplantation hépatique,
 - o La dose moyenne de paracétamol ingérée était de 12,6 g/24h sur 72 heures,
 - o La concentration moyenne en paracétamol était de 34 mg/L.
- **groupe 4** (39 patients)
 - o taux d'ASAT inchangé,
 - o La dose moyenne de paracétamol ingérée était de 7,6 g/24h sur 24 heures.

	Groupe 1 (126 patients)	Groupe 2 (47 patients)	Groupe 3 (37 patients)	Groupe 4 (39 patients)
Concentration en ASAT (en UI/L)	< 50	Entre 50 et 1000 NAC administrée d'emblée Dès ASAT > 50 UI/L	> 1000	inchangé
Manifestations cliniques	Aucun symptôme	- Nécrose hépatique (15%) - Décès (2 %)	• Décès (14 %) • Transplantation hépatique (1)	Aucun symptôme
Ingestions moyennes de paracétamol (en g/24h)	10,6	11,7	12,6	7,6
Durée de l'ingestion (en h)	34	48	72	24
Taux de paracétamol (en mg/L)	27	19	34	-

Tableau 8 : Tableau des variables cliniques chez les 4 groupes d'après l'étude de DALY *et al* (2004)

Parmi les raisons ayant motivé une prise supra thérapeutique répétée de paracétamol chez les patients répondant aux critères d'inclusion, notons que **les douleurs dentaires figuraient en première place (18%)**, devant les maux de tête (14%), la fièvre et la grippe (13%), les lombalgies (10%), les douleurs opératoires (7%).

L'intoxication au paracétamol consécutive à des ingestions à fortes doses répétées sur plusieurs jours peut être asymptomatique. De plus, la cinétique des ASAT en fait un biomarqueur peu fiable. Les études nous orientent plus vers le dosage des adduits protéiniques qui serait un biomarqueur spécifique de l'exposition au paracétamol et dont les concentrations varient avec le degré d'exposition. Ajouté à cela, la demi-vie sérique des adduits est de 1,72 jour (soit 41,3 heures) alors que la demi-vie sérique des ASAT est de 17 heures (45).

3.3.1.1. Le surdosage antalgique et l'automédication

En 2006, les travaux de HEARD *et al* révèlent qu'aux Etats-Unis, 6,2% des patients sont en surdosage médicamenteux dans le cadre de l'automédication antalgique prise dans les trois jours précédents la consultation aux urgences médicales (69).

En 2009, la situation du surdosage antalgique en automédication a été étudiée en France, au Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital Bichat de Paris par BERNARD *et al* (70).

Les 603 patients inclus dans cette étude ont été individualisés en deux groupes :

- 54,7% correspondent aux patients ayant pris des antalgiques dans les trois jours précédents la consultation aux urgences,
- 45,5% correspondent aux patients n'ayant rien pris avant la consultation aux urgences.

Chez les patients ayant pris des antalgiques, la consommation d'antalgiques se faisait majoritairement en automédication (67,6%) ou en double prise antalgique, c'est à dire en automédication associée à la prise d'antalgique prescrit.

Environ 4% des patients inclus étaient en surdosage antalgique, et 60,9% étaient des femmes.

Le surdosage concernait 5,8% des patients en automédication et 11,8% des patients ayant une prescription. Les patients en surdosage consommaient majoritairement du paracétamol (73,9%).

3.3.1.2. Cas particulier : les algies dentaires et le surdosage en paracétamol

Jusqu'à récemment, la littérature ne faisait état de cas de surdosage au paracétamol consécutif à des algies dentaires que de façon anecdotique.

Ainsi, en 1993, SIVALOGANATHAN et al (71), décrivent le cas d'un homme âgé de 21 ans souffrant d'une périodontite aiguë sur la dent numéro 38. Afin de résoudre son problème algique, le patient avait absorbé 60 comprimés de paracétamol (500 mg) et 20 de co-proxamol (association de 325 mg de paracétamol et de 32,5 mg de dextropropoxyphène), soit 36,5g en 4 jours, correspondant à une **dose quotidienne de 9,125 g par 24 heures**. 55 unités d'alcool par semaine étaient par ailleurs consommées. Après admission à l'hôpital local en raison d'un état confusionnel et de vomissements, le patient en hypotension, présentant une encéphalopathie hépatique de grade 1 fut transféré à l'Institut d'Etudes du Foie du King's College School of Medicine and Dentistry de Londres. Les investigations confirmèrent l'atteinte hépatique aiguë ainsi qu'une atteinte des fonctions rénales, La rapide mise en œuvre d'un traitement antidotique par la NAC, et d'une hémodialyse permirent la restauration des fonctions hépatique et rénale et d'éviter la transplantation.

En 2002, DODD et GRAHAM (72) décrivent trois cas de surdosage antalgique survenus au Département des Accidents et Urgences (A&E) de Glasgow (Ecosse), dont deux au paracétamol :

- Le premier cas est celui d'une femme âgée de 28 ans, ayant absorbé 11 g de paracétamol sur une période de 33 heures en raisons de douleurs dentaires (non précisées). Cette quantité associée à sa faible corpulence la classèrent

d'emblée dans la catégorie des patients à haut risque de surdosage : la NAC fut immédiatement administrée. Les taux de paracétamol et l'exploration des fonctions rénale et de coagulation furent recherchés et se révélèrent normales.

- Le second cas décrit est celui d'un homme âgé de 28 ans se présentant dans le même service en raison d'une violente douleur d'origine dentaire depuis 36 heures. Le médecin lui prescrit de l'ibuprofène 600 mg trois par jour et l'incite à consulter un chirurgien-dentiste rapidement. 11 heures plus tard, le patient se représente dans le même service pour douleur exacerbée: le questionnaire du patient révèle une prise de 2,4g d'ibuprofène depuis la dernière visite ainsi que 7 g de paracétamol dans les 7h précédant la soirée. Les signes décrits étaient ceux d'une pulpite irréversible au niveau d'une molaire supérieure droite. Le patient, malgré les conseils administrés avait tardé à contacter son praticien. Le week-end arrivé, il n'avait ensuite pu trouver de praticiens disponibles. Les examens en rapport avec une intoxication étant normaux, le patient fut adressé aux urgences dentaires de Glasgow.

En 2006, deux nouveaux cas de surdosage au paracétamol par automédication consécutifs à des algies dentaires ont été signalés au Département des Accidents et des Urgences (A&E) de Merthyr Tydfil (Pays de Galles).

Ces cas ont été rapportés dans une étude de THOMAS *et al* (73) :

- Le premier cas concerne une étudiante de 20 ans ayant consommé dans les 24 heures précédents son admission aux urgences :
 - o 16 comprimés de paracétamol,
 - o 16 comprimés d'ibuprofène,
 - o 2 comprimés de paracétamol codéiné.

Sachant que son poids était de 40 Kg, elle avait consommé en plusieurs prises :

- o 225 mg/Kg de paracétamol (la dose toxique est de 150mg/Kg/j),
- o 80 mg/Kg d'ibuprofène.

Ce traitement n'avait pas permis de stopper la douleur.

Avant même de recevoir les résultats de ses analyses sanguines, le traitement antidotique du surdosage en paracétamol par la N-Acétylcystéine (NAC) a été administré. Aucun traitement n'a été retenu pour la prise d'ibuprofène.

Son taux de paracétamol est passé de 35,5 µg/mL le jour de son admission à 12 µg/mL après 2 heures de traitement.

Ses maux de tête insupportables venaient d'une pulpite irréversible de la dent n°37. Une anesthésie tronculaire a immédiatement levé la douleur pour une durée limitée. Le lendemain, la douleur est réapparue, les symptômes de la douleur dentaire de la patiente ont été traités par l'extirpation pulpaire de 37. Puis un bilan dentaire global a été établi.

- Le second cas concernait un homme de 20 ans ayant consommé les 3 derniers jours avant son admission aux urgences :

- 10 comprimés de paracétamol la nuit précédant son arrivée
- environ 60 comprimés de paracétamol dans les dernières 72 heures.

Il aurait donc consommé 428 mg/Kg/j sur 3 jours (la dose toxique est de 150mg/Kg/j)

Le patient présentait des symptômes d'intoxication: douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen et vomissements. Le traitement antidotique par la NAC a été administré et des prélèvements sanguins effectués révélant:

- une augmentation de la concentration en leucocytes circulants, caractéristique d'une infection,
- une augmentation de la bilirubinémie,
- un INR physiologique (1,1).

Ses douleurs venaient d'une lésion apicale au niveau d'une première molaire supérieure : le patient était algique depuis plusieurs mois. Sa dent a été extraite et ses lésions hépatiques soignées. Son taux de paracétamol est passé de 25,9 µg/mL le jour de son admission à un taux inférieur à 10 µg /mL.

Enfin en 2009, MATUSIAK et HARLEY (74), publient le cas d'un surdosage au paracétamol survenu chez une adolescente de 13 ans suite à la pose d'un dispositif orthodontique mis en place pour tracter une seconde prémolaire maxillaire. À partir du jour suivant la pose, la jeune fille a consommé 1 g de paracétamol 4 fois par jour et ce pendant encore 2 semaines. Souffrant toujours de façon permanente, la jeune fille s'est procuré du paracétamol (en vente libre) et a absorbé en 1heure 16 comprimés de 500mg : l'hypothèse du suicide fut rapidement écartée. L'adolescente pensait réellement qu'en augmentant la dose de façon radicale, le traitement antalgique serait plus efficace. 3 heures après cette prise, elle fut prise de vomissements et averti sa mère de la situation : la jeune fille fut immédiatement

admise au Département des Accidents et Urgences (A&E) d'Edimbourg où un traitement par la NAC a été mis en place : la dose ingérée était de 160 mg/Kg. 4 heures après le surdosage, le taux de paracétamol avait diminué à 102 mg/litres, c'est-à-dire inférieur au seuil de poursuite du traitement. Durant encore 24 heures, elle présenta des épisodes de vomissements répétés accompagnés d'un syndrome de Mallory-Weiss, ainsi que des douleurs abdominales, sans pouvoir s'alimenter par voie orale. Elle fut transférée en Unité de Dépendance Elevée du fait d'une concentration en ASAT de 147 UI/L et d'un temps de prothrombine à 19 secondes (valeurs normales respectivement < 50 UI/L et 10,8<<13,9 secondes). Une perfusion de vitamine K, d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons) et d'antihémétique fut mise en place, tandis que ses résultats sanguins révélaient une atteinte hépatique sévère. Il fallu encore 4 jours pour une complète disparition des symptômes et apparition d'un début de normalisation des dosages hépatiques, la coagulation étant redevenue normale. A J7, les résultats sanguins étaient normalisés entièrement et le retour au domicile fut envisagé (74).

L'ensemble de ces cas illustre bien le risque potentiel de surconsommation et de toxicité du paracétamol associé à l'automédication et aux algies dentaires.

D'après une récente étude cas-témoins menée par VOGEL *et al* (75) (2010) aux Etats-Unis, les surdosages antalgiques (en particulier au paracétamol) seraient plus fréquents chez les patients algiques dentaires comparés aux patients présentant d'autres types d'algies.

Cette étude menée sur 18 mois a été effectuée au sein de deux hôpitaux :

- le Centre Hospitalier Universitaire (UCH) du Colorado comptabilisant 40000 visites annuelles,
- le Centre Médical (DHMC) de Denver comptabilisant 55000 visites annuelles.

De janvier 2006 à Juillet 2009, 1185 patients ont consulté ces 2 centres et 876 acceptèrent de participer à l'étude. Les **témoins (n = 195)** étaient représentés par des patients interrogés aux urgences, sur une période de 2 mois, sur leur comportement et l'usage d'antalgiques en vente libre (paracétamol, ibuprofène, aspirine, kétoprofène, et naproxène) pour différents motifs (douleurs dentaires, mal

de dos, fièvre, douleurs musculosquelettiques, mal de tête, divers). **Les cas (n= 73)** ont été recrutés de janvier 2006 à juillet 2008 parmi les patients rapportant avoir pris une dose excessive de paracétamol pour résoudre un problème algique dont les différents motifs ont été précédemment cités, ou qui présentaient des examens de laboratoires signant un surdosage au paracétamol.

201 patients déclarèrent utiliser du paracétamol, et 73 cas de surdosages non intentionnels au paracétamol ont été décelés. Parmi les 73 patients surdosés, 14 avaient utilisés du paracétamol pour résoudre un problème d'algie dentaire, 4 patients contrôles, c'est-à-dire l'absorbant à doses thérapeutiques déclaraient l'utiliser pour ce même motif.

Après analyse des données en fonction de l'âge, du sexe, de la consommation d'alcool et de la prise d'autres antalgiques contenant du paracétamol, cette étude montre que les patients prenant du paracétamol contre des douleurs dentaires ont 12,8 fois plus de risques de dépasser la dose maximale de paracétamol que les patients algiques pour d'autres motifs (OR = 12,8 ; intervalle de confiance à 95% de 4,2 – 47,6).

Bien que ces résultats impressionnants aillent dans le sens de notre travail, nous devons toutefois rester vigilants quant aux conclusions de cette étude. Celle-ci pourrait en effet présenter un **fort biais de sélection des cas**. Ainsi, si l'on considère que la douleur dentaire cède peu aisément aux antalgiques (comparée à l'efficacité des antalgiques sur un mal de dos, un mal de tête, une fièvre,...), il serait logique que les patients algiques dentaires soient plus nombreux que les autres patients algiques dans les services d'urgences médicales. En ce sens, une sur-représentation des patients algiques dentaires pourrait bien exister au sein de cette étude, ce qui concourrait à augmenter de façon importante le risque de présenter un surdosage au paracétamol pour ce type d'algie.

3.3.1.3. Surdosage antalgique, automédication et algies dentaires

En 2008, HEARD et al (76) ont voulu décrire les modalités d'utilisation des antalgiques en vente libre au sein d'une population constituée par des patients algiques d'une clinique dentaire urbaine (Denver, Colorado). Les 127 patients inclus sur une période de 2 semaines étaient interrogés sur les noms et les posologies des antalgiques absorbés le jour de la consultation, ainsi que les 2 jours précédents cette visite. Une dose supra-thérapeutique avait été définie comme une dose supérieure à la dose quotidienne recommandée sur l'emballage du médicament. Un livret comportant les photos des 22 antalgiques les « plus populaires » a été employé afin de faciliter la démarche.

- **78% des patients ont eu recours à un antalgique**, 14% des patients l'ont pris suite à une prescription, **29% ont absorbé une molécule unique en vente libre**, **23% des patients ont pris 2 antalgiques différents**, **9% en ont pris 3 différents**, et **2% en ont pris 4 distincts**.
- Parmi les médicaments en vente libre : 37% des patients ont eu recours à l'ibuprofène, **27% au paracétamol**, 8% à une association paracétamol-aspirine, 8% à du naproxène et 4% à de l'aspirine.
- **16 patients sur 127 révélaient avoir dépassé les dosages thérapeutiques d'un ou plusieurs antalgiques en vente libre** : 14 concernaient l'ibuprofène, **3 le paracétamol**, et 5 le naproxène.

En approfondissant un peu, nous pouvons affirmer que la plupart des douleurs dentaires sont soit d'origine :

- infectieuse, auquel cas un traitement étiologique doit être entrepris avec ou non la prescription d'antibiotiques,
- traumatique, auquel cas des anti inflammatoires sont le plus souvent indiqués,
- ou post opératoire, auquel cas des antalgiques peuvent être prescrits.

L'indication de la prise d'antalgique n'est posée que dans certains cas. **En effet, les antalgiques n'ont aucun effet thérapeutique sur l'étiologie de la douleur. Seul l'acte thérapeutique réalisé par le chirurgien-dentiste peut avoir un effet (77).**

Il n'est pas rare que les patients repoussent leur rendez-vous par peur du dentiste et ne consultent qu'une fois la douleur devenue intolérable. Ils réclament à ce moment là une prise en charge immédiate (46). Selon les récentes études SOFRES-BVA commandées par l'Association Dentaire Française, la résistance des Français aux soins dentaires serait non seulement liée à la peur de la douleur, mais également au manque de disponibilité des praticiens.

Une étude de CLEMENT *et al* (2011) (78), réalisée au Service Odontologique du CHU de Nancy fait référence à ce délais avant consultation. Les patients attendent 1 à 2 semaines avant de venir consulter aux urgences dentaires (46, 78). En tenant compte de l'intensité de la douleur provoquée par une pulpite ou une lésion péri apicale, ce délai est largement suffisant pour avoir une augmentation du risque de surdosage en paracétamol.

Il existerait une patientèle spécifique des urgences particulièrement sujette à l'automédication et à l'association d'antalgiques (46, 78, 79).

D'après les études de TRAMINI *et al* (79) et de ROGER-LEROI *et al* (46), la majorité des patients qui fréquentent les services d'urgences dentaires en France:

- ont un indice de plaque élevé,
- ont un indice CAO (dents Cariées, Absentes, Obturées) élevé,
- ont une hygiène bucco-dentaire médiocre,
- nécessitent de nombreux soins bucco-dentaires,
- ne fréquentent pas les cabinets dentaires de façon régulière, ne consultent que les services d'urgences dentaires et n'honorent pas les rendez-vous suivants permettant un suivi des soins,
- **attendent en moyenne au minimum 3 jours après les premières douleurs pour consulter, dont 25,72 % attendent plus de 15 jours.**

Durant les 9 mois de l'étude descriptive observationnelle de CLEMENT *et al* (78), 13 cas de surdosages involontaires au paracétamol ont été dénombrés. Parmi ces 13 patients : aucune hépatite ou mort n'a été déclarée. Cinq de ces 13 cas ont été décrits dans le tableau 9 :

	Patient A (femme 36 ans)	Patient B (femme 39 ans)	Patient C (homme 23 ans)	Patient D (homme 31 ans)	Patient E (homme 39 ans)
Activité des enzymes hépatiques	Oui	Oui	Non	Oui	oui
Symptômes	Vomissement Nausée	Nausée	Aucun	Pâleur Vomissement Sueur Nausée	Anorexie Nausée vomissement
Concentration paracétamol (mg/L)	0	0	0	53	2
Dose ingérée supposée (mg/Kg/24h)	195	269	108	842	150
Facteurs associés	-	-	Alcool	-	-
Administration NAC	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Remarques			Son addiction à l'alcool explique l'indication de NAC		DSI avec valeur seuil + (paracétamol) <10 Pas indication NAC malgré symptômes

DSI = Dose supposée ingérées

Tableau 9 : tableau des variables chez des patients en surdosage de paracétamol à la suite de douleurs dentaires, d'après CLEMENT *et al*

Malgré l'évidence de symptômes dus à un surdosage, le patient E n'a pas pu bénéficier de l'antidote :

- les dosages sériques de sa concentration en paracétamol n'étaient pas significatifs : <10mg/L/24h,
- sa dose supposée ingérée en paracétamol était égale à 150 mg/Kg/24h (or un surdosage est estimé pour une valeur SUPÉRIEURE à 150 mg/Kg/24h).

La situation de ce patient illustre le défaut des critères d'indications de l'antidote fondés sur les nomogrammes de Rumack-Matthew et de Prescott. Celui-ci est spécifique d'une intoxication aiguë où la concentration en paracétamol est réellement représentative de la dose ingérée à la différence d'ingestions répétées.

Bien que les douleurs dentaires ne cèdent pas aux antalgiques, de nombreux patients tardent à consulter leur dentiste, si bien qu'ils associent différents antalgiques tels que l'ibuprofène ou le tramadol.

Des études plus importantes devraient être réalisées afin d'estimer de façon plus précise la fréquence du mésusage en antalgiques en cas d'urgence dentaire. Cela permettrait d'établir plus précisément non seulement le protocole de diagnostic mais aussi celui de prise en charge.

3.3.2. Dose

L'intensité de l'intoxication est fonction de la dose et du temps d'exposition au paracétamol (62).

	Patient > 6 ans	Patient < 6 ans	Patient à risque hépatotoxique
Ingestions < 24 heures	10 grammes 200 mg/Kg/j	200 mg/Kg/j	4 grammes 100 mg/ Kg/J
Ingestions sur 24 à 48 heures	6 grammes 150 mg/Kg/j	150 mg/ Kg/j	
Ingestions sur 24 à 72 heures		100 mg/Kg/j	

Tableau 10 : Tableau des doses toxiques de paracétamol en fonction du temps d'exposition d'après DART *et al.*

3.3.3. Prise en charge

L'examen clinique et les examens complémentaires sont identiques aux situations d'intoxications aiguës (voir les paragraphes 3.2.3.1 et 3.2.3.2).

La décontamination digestive ne sera jamais indiquée, comme les ingestions de paracétamol seront forcément supérieures à 8 heures (62).

L'indication d'administration de la NAC se fera en fonction des résultats des dosages des ASAT. En effet, la concentration en paracétamol ne sera pas fiable.

Dès que le dosage des ASAT sera supérieur à 50 UI/L : il y aura administration de NAC en fonction du poids du patient. Le protocole d'administration de la NAC est le même que celui concernant les intoxications aiguës (voir le paragraphe 3.2.4.2.3).

Pour des dosages inférieurs à 50 UI/L : il n'y a pas d'indication de la NAC, mais de nouveaux dosages sont faits à 2 heures d'intervalle pour vérifier qu'il n'y ait pas d'augmentation.

3.4. Déclaration des surdosages

3.4.1. Le centre anti poison et de toxicovigilance

En cas de suspicion de surdosage en paracétamol, le praticien est chargé de prévenir le Centre anti poison et de Toxicovigilance (CAPTV) de sa région et se préparer à répondre à plusieurs questions :

- L'âge, le poids, la taille du ou des patients,
- La dénomination du (ou des) produits à l'origine de l'intoxication,
- L'heure et la quantité de produit ingéré ou inhalé (temps d'exposition),
- L'heure de la dernière prise du produit ingéré ou inhalé,
- Description de la survenue de l'intoxication (accident, tentative de suicide, accident collectif ...),
- Autres éléments demandés : coordonnées téléphoniques du patient et du médecin référent.

Le praticien devra être le plus précis possible et donner le plus de détails possible.

Le CAPTV, grâce à un logiciel commun à tous les CAPTV, confirme ou non l'absorption massive, la nécessité d'adresser au Service Accueil des Urgences (SAU) et indique la procédure médicale à mettre en place, à savoir la prescription de:

- 1 paracétamolémies 4 heures post-ingestion,
- 1 bilan hépatique,
- 1 bilan rénal (non systématique).

Le praticien rédigera un courrier récapitulatif :

- des prescriptions établies et
- du dossier médical.

Le CAPTV se charge de prévenir les urgences médicales et de vérifier que le patient s'est bien rendu à la consultation d'urgence dans les 24 heures (via un autre logiciel commun aux 2 services) .En cas de non présentation ou de départ des urgences sans examen, le CAPTV contactera le patient ainsi que le médecin traitant pour réaffirmer la dangerosité de la situation et inciter au contrôle.

3.4.2. Le centre de pharmacovigilance

3.4.2.1. Présentation

Tout médicament possède au moins un effet, c'est à dire la propriété de modifier le fonctionnement d'un organisme vivant. On distingue :

- les effets pharmacodynamiques : ils caractérisent l'action de la substance,
- les effets secondaires : ils peuvent être ou non nocifs. Ce sont des effets en rapport avec une propriété pharmacologique annexe du médicament,
- les effets toxiques : ils sont consécutifs à l'absorption de posologies excessives du médicament et surviennent de façon constante chez tous les individus. Une intoxication au paracétamol peut survenir à la suite d'un abus. C'est à dire à la suite d'un usage excessif intentionnel (en connaissance des conséquences ou non), persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.
- les effets indésirables : ils peuvent être graves, attendus ou inattendus. Ils se caractérisent par des réactions nocives et non voulues, se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage d'un médicament.

Le mésusage du paracétamol est caractérisé par l'utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : la pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Elle repose sur :

- Le signalement et le recueil spontané des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV),
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations grâce à la mise en place d'enquêtes ou d'études dans un but de prévention,
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies,
- La prise de mesures correctives et la communication vers les professionnels de santé et le public,
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament,
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse,

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté.

Les professionnels de santé ont l'obligation de signalement de tout effet indésirable. D'après le décret du 13 mars 1995, Art.R5144-19 CSP : « tout médecin, chirurgien-dentiste, ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il l'ait ou non prescrit doit en faire la déclaration immédiate au CRPV ».

Comme toute activité sur le médicament, la pharmacovigilance s'organise autour d'un système national dans le cadre d'une politique européenne. Il existe des structures internationales et nationales de la pharmacovigilance :

- à l'échelle internationale : International Society Of Pharmacovigilance (ISOP), Agence du médicament d'Islande, Agence du médicament de Norvège,

- Centre de pharmacovigilance des Pays-Bas (LAREB), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration (FDA), Organisation Mondiale de la Santé (OMS- WHO),
- à l'échelle européenne : Agence européenne EMEA,
 - à l'échelle national : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) et son Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV),
 - à l'échelle régionale : 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

3.4.2.2. Déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance

- Déclaration à qui, par qui, quand ?

Les professionnels de santé ont l'obligation (Art.R5144-19 CSP) de signaler sans délai les effets indésirables « graves » ou « inattendus » susceptibles d'être dus à un médicament. Ou tout effet qu'ils jugeront pertinent à déclarer. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration doit être effectuée auprès du CRPV. Cette déclaration est obligatoire.

De plus, tout effet indésirable « grave » doit être obligatoirement déclaré, même s'il est connu ou déjà mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du dictionnaire Vidal.

- Comment déclarer ?

La transmission de l'information sur les effets indésirables entre le praticien et le CRPV doit se faire par le moyen le plus simple pour le déclarant :

- Il devra effectué un courrier postal: simple lettre ou en remplissant la fiche de déclaration de pharmacovigilance (Figure 27),
- Il devra appeler, faxer ou envoyer un mail au CRPV de sa région (le CRPV Lorrain se trouve à Nancy, 03/83/85/27/60 par téléphone, 03/83/32/33/44 par fax, crpv@chu-nancy.fr par mail). Toutes ces informations figurent dans les premières pages du dictionnaire Vidal),

L'idéal reste, bien sûr, l'utilisation de la fiche déclarative (imprimé *cerfa* 10011*01) (Figure 27) de pharmacovigilance qui sera adressée au CRPV par courrier postal ou électronique. Cet imprimé est téléchargeable sur le site du Conseil Nationale de l'Ordre des Chirurgiens-dentistes, rubrique « Sécurisez votre exercice – pratiques professionnelles et vigilances– pharmacovigilance » à l'adresse suivante :
<http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/chirurgiens-dentistes/securisez-votre-exercice/pharmacovigilance.html>

Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes:

- une source identifiable (l'opérateur),
- un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament dérivé du sang),
- la nature de l'effet indésirable.

La notification peut aussi comprendre des copies de comptes rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires.

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1



PHARMACOVIGILANCE

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou Age <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p>	<p>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : <i>inscrite 1, 2, ou 3</i></p>	<p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>du Médecin désigné par le patient</p>
<p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p>			

Produits					
Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>
<p>Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>	<p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ indiquer son N°

<p>Nom du prescripteur</p> <p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Numéro de lot du produit</p> <p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>
---	---

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre AU VERSO</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.	Les médicaments dérivés du sang.	Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance	
<p>Article R.5121-170 du Code de la Santé publique :</p> <p>Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.</p> <p>De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.</p> <p>Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.</p>	<p>Article R.5121-198 du Code de la Santé publique :</p> <p>Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé ou un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ; - au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ; - au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas. 	<p>1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toute prescription d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, - toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage, - tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer. <p>2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.</p>	<p>3. Informer les patients en application de la loi du 5 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.</p> <p>4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations préalablement transmises.</p> <p>5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.</p> <p>6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.</p>

Figure 27 : Fiche déclarative (imprimé cerfa 10011*01) : déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit

Le CRPV attestera ensuite par un courrier la bonne réception de la fiche déclarative. La figure 28 en montre un exemple.



Pierre GILLET
PU-PH Directeur
Patrick NETTER
PU-PH
Philippe TRECHOT
PH
Nadine PETITPAIN
PH
Vigilance Essais Cliniques
Jean-Yves JOUZEAU
PU-PH
Nicolas GAMBIER
MCU-PH
Julien SCALA-BERTOLA
AHU
Praticiens Attachés :
Anne CHARGOIS
Lucie JAVOT
Dominique SWIEGOT
Secrétariat médical :
Tél : 33 (0)3 83 85 27 80
Fax : 33 (0)3 83 32 33 44
E-mail : crpv@chu-nancy.fr

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET DE TOXICOLOGIE**

Nancy, le 27 avril 2011

Madame le Dr C. CLEMENT
Service d'Odontologie
Rue du Dr Heydenreich
54035 NANCY CEDEX

Madame,

J'ai bien reçu la fiche de déclaration de surdosage médicamenteux concernant Melle L. C..., née le 01/03/1989 (DAFALGAN®, PARACETAMOL) et vous en remercie.

Cette observation pourra être enregistrée, une fois anonymisée, dans la banque nationale de Pharmacovigilance.

Je vous prie de croire, Madame, en l'expression de mes meilleurs sentiments.

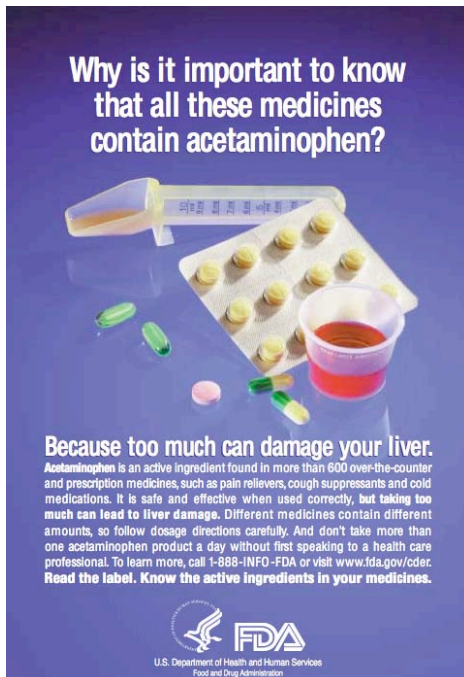

P. TRÉCHOT,
Praticien Hospitalier

Figure 28 : Exemple d'attestation de bonne réception de la fiche déclarative envoyée au CRPV

4. Paracétamol et Santé publique

4.1. Informations internationales

Aux Etats-Unis des brochures de prévention sont mises à la disposition des patients réalisées par la Food And Drug Administration (FDA) :



Pourquoi est-ce important de savoir quels médicaments contiennent du paracétamol ?

Figure 29 : Brochure de prévention de la FDA (80)

La « Food and Drug Administration » (FDA) a instauré de nouvelles règles pour prévenir les surdosages médicamenteux involontaires. Elle a créé le label OTC IAAA : « Over-The-Counter Internal Analgesic Antipyretic and Antirheumatic » pour les médicaments analgésiques antipyrétiques et antirhumatismaux mis en vente libre. Ce nouveau label concerne tous les médicaments contenant de l'aspirine, de l'ibuprofène, du naproxène, du kétoprofène et du paracétamol seuls ou associés à d'autres spécialités. Les informations nécessaires imposées par le label OTC IAAA concernant le paracétamol sont (82) :

- La spécialité : paracétamol mise en évidence sur le conditionnement du médicament ;
- Le risque de toxicité hépatique en cas de non respect des doses recommandées ;
- La diminution de la dose journalière en cas de consommation d'alcool ;

- Le risque de toxicité hépatique ou de saignement prolongé en cas de :
 - o prise de médicaments contenant déjà du paracétamol
 - o insuffisance hépatique
 - o prise d'anticoagulants
- accompagnées du statut : « see new warnings information » un an après l'apparition de ces règles.

Un courrier a été envoyé en janvier 2004 au conseil de l'Ordre des pharmacies des États-Unis par la FDA dans le but de mettre en garde les pharmaciens vis à vis des médicaments contenant du paracétamol. La FDA rappelle le risque accidentel et involontaire de surdosage en paracétamol et souligne en particulier le manque d'informations des patients concernant ce risque potentiel. La FDA souligne le rôle « vital » d'information et de prévention du pharmacien d'officine (82).

La FDA a mis en ligne un document questions/réponses à l'attention des consommateurs concernant les rapports entre le paracétamol et les lésions hépatiques (80, 82).

4.2. Informations nationales

En France, des campagnes d'information sur l'utilisation du paracétamol ont été faites au moment de la mise en vente libre du paracétamol en 2008 (54). L'AFSSAPS donnait gracieusement ces brochures par l'intermédiaire des pharmaciens d'officine. Actuellement, l'ANSM n'a publié aucune recommandation récente sur l'utilisation du paracétamol.

Paracétamol

ATTENTION!

- Lisez toujours la notice et conservez-la avec le médicament, à l'intérieur de la boîte d'origine. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ne laissez pas ce médicament à la portée ni à la vue des enfants.
- En cas d'événement(s) indésirable(s), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.



MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN

Pour plus d'informations www.afssaps.sante.fr




Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé


Paracétamol en bref

Vous venez de vous procurer un médicament contenant du paracétamol et disponible en accès direct dans votre pharmacie.


LE PARACÉTAMOL SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE FAIRE BAISSER LA FIÈVRE.




Les conseils de votre pharmacien sur ce médicament contenant du paracétamol



Ne prenez pas ce médicament sans avis médical si vous souffrez d'une maladie grave du foie.




Respectez toujours un intervalle d'au moins 4 heures entre les prises, voire 6 heures chez l'enfant.




Si vous prenez en même temps un autre médicament, vérifiez qu'il ne contient pas aussi du paracétamol, pour éviter tout risque de surdosage.

En effet, de très nombreux médicaments en contiennent (seul ou associé à d'autres substances). Ils peuvent se présenter sous différents noms de marque, sous différentes formes et différents dosages. Pour les reconnaître, vous trouverez les informations concernant leur composition sur la boîte et dans la notice.



Ne dépassez jamais les doses indiquées dans la notice :
un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible.



En cas de persistance de la douleur plus de 5 jours ou de la fièvre plus de 3 jours ou en cas d'aggravation, ne continuez pas le traitement sans l'avis de votre médecin.

Figure 30 : Campagne d'information nationale (54)

En 2010, une présentation orale des cas recensés au sein du service odontologique du CHU de Nancy fut réalisée par le Docteur J. SCALA-BERTOLA au V^{ème} Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique à Bordeaux, les 23, 24, 25 Mars 2010. Intitulée « Surdosage non intentionnel en paracétamol consécutif d'une algie dentaire aiguë dans un hôpital français », le résumé fut publié dans la revue *Fundamental and Clinical Pharmacology*, vol 24, suppl. 1, Avril 2010, p89 (83) (Annexe 2) et le travail cité est repris par la revue **Prescrire** la même année, sous le titre : « **Paracétamol : gare aux surdosages involontaires** » (84, 85) (Annexe 1).

4.3. Informations régionales

En avril 2009, les docteurs Monique Durand (présidente de l'ordre des Pharmaciens de Meurthe-et-Moselle), Philippe Tréchet (Praticien Hospitalier du Centre de Pharmaco vigilance du CHU de Nancy), Céline Clément et Michel Weissenbach (Service Odontologique du CHU de Nancy – Secteur Accueil-Santé) ont rédigé une première note d'information et d'alerte à l'usage des pharmaciens du département, publiée dans le bulletin ordinal du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine (86) (Annexe 2).

Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire est un vrai problème de santé publique mais il est encore sous estimé en France. Des efforts de la part de tous les professionnels de santé restent à faire pour éduquer les patients aux potentiels risques toxiques du non respect des doses recommandées en antalgiques et en particulier avec le paracétamol (78).

ÉTUDE STATISTIQUE

La douleur est une cause fréquente de consultation dans les services dentaires sans rendez-vous.

D'après l'étude de LEWIS *et al* réalisée en 2003 (87), les douleurs dentaires représenteraient **0,7%** des urgences médicales aux Etats-Unis. Aucune donnée française n'a été recensée à ce jour en ce sens dans les unités d'urgences médicales.

En France, dans les services dentaires sans rendez-vous la douleur dentaire est une des causes principales de consultation.

Elle représenterait dans des structures comparables à celle de Nancy (CSERD) :

- 74,4 % des motifs de consultation selon l'étude de TRAMINI *et al* en 2010 (79) faite à Montpellier,
- 47% des motifs de consultation selon l'étude de ROGER-LEROI *et al* en 2007 (46) faite à Clermont-Ferrand,

Elle représenterait dans des structures de type CHR :

- 79% des motifs de consultation selon l'étude menée par BALDÉ en 2007 (4) faite à Thionville,
- 45% des motifs de consultation selon l'étude de AHOSSI *et al* en 2004 (88) faite à Dijon.

Bien que les urgences dentaires ne représentent que très exceptionnellement un risque vital, elles s'expriment sous différentes formes cliniques dont certaines demandent une prise en charge immédiate (88).

L'étude de ROGER-LEROY *et al* (46) montre que **la moitié des patients attendent plus de 3 jours avec des douleurs dentaires avant de consulter dans les services dentaires hospitaliers.**

Un premier constat de situation réalisé en 2009 par CLÉMENT *et al* (78) caractérisé par une série de cas observés sur une période de 9 mois au Service Accueil Santé (SAS) du Service Odontologique du CHU de Nancy, avait mis en évidence le risque de mésusage au paracétamol survenant à la suite d'algie dentaire. Cette première étude descriptive observationnelle n'avait pas permis pour autant de caractériser les

pathologies algiques susceptibles d'engendrer un surdosage non intentionnel en antalgiques.

L'intention de l'étude que nous avons menée et que nous nous proposons de présenter dans ce chapitre était d'identifier les pathologies orales susceptibles d'entraîner une prise supra thérapeutique de paracétamol.

Pour ce faire, il était nécessaire de caractériser ce qu'était un mésusage de paracétamol. Nous avons donc estimé que nous étions en présence d'un mésusage de paracétamol lorsqu'il y avait eu:

- **absorption d'une dose unique de paracétamol supérieure à 150 mg/Kg**, soit de 9g à 12g pour des patients de 60 à 80 Kg,
- **absorption de doses supra thérapeutiques répétées :**
 - **sur 24h** : supérieure à 150 mg/Kg/24h, soit de 9g/24h à 12g/24h pour des patients de 60 à 80 Kg,
 - **sur 48h** : supérieure à 125mg/Kg/24h, soit de 7,5g/24h à 10g/24h pour des patients de 60 à 80 Kg,
 - **sur 72h** : supérieure à 100mg/Kg/24h, soit de 6g/24h à 8g/24h pour des patients de 60 à 80 Kg.

1. Les objectifs de l'étude

1.1. Objectif principal

Caractériser les pathologies algiques bucco-dentaires à l'origine d'une prise antalgique supra thérapeutique en consultation odontologique hospitalière sans rendez vous en région Lorraine.

1.2. Objectifs secondaires

Décrire le schéma de prise antalgique en paracétamol des patients en mésusage médicamenteux dans les 15 jours précédents la consultation odontologique hospitalière sans rendez-vous.

Connaître la fréquence des patients en mésusage antalgique par paracétamol ayant recours à l'automédication.

2. Matériel et méthode

2.1. Les différents établissements

Cette étude s'est appuyée sur un questionnaire prédéfini réalisé par l'ensemble des examinateurs de chaque établissement.

2.1.1. CHR Metz

2.1.1.1. Les données administratives

Service odontologique du CHR Metz
1 Place Ph. De Vigneulles
57038 Metz Cedex 01

Chef de service : Dr Eric GERARD

2.1.1.2. Les opérateurs

L'ensemble de l'équipe de soins odontologiques du CHR de Metz a été mis à contribution sous la direction du chef de service le docteur Eric GERARD.

Elle se composait de :

- 4 praticiens hospitaliers,
- 1 interne,
- 7 externes,
- 1 équipe administrative.

Les patients se présentant sans rendez-vous dans le service du Docteur Eric GERARD ont été pris en charge :

- tout d'abord par l'équipe administrative qui délivrait le premier volet du questionnaire « questionnaire patient » (annexe 2), à remplir par le patient en salle d'attente,
- puis par les externes supervisés par les praticiens hospitaliers, qui questionnaient le patient de façon standardisée à partir du questionnaire prédéfini « questionnaire praticien » (annexe 3), en salle de soins.

2.1.2. CHU SAS Nancy

2.1.2.1. Les données administratives

Service d'Accueil des Urgences Odontologiques du CHU de Nancy
2 rue du Dr Heydenreich
CO n° 34
54035 Nancy cedex

Chef de service : Pr Jean-Marc MARTRETTE

2.1.2.2. Les opérateurs

L'ensemble de l'équipe de soins odontologiques du SAS du CHU Nancy a été mis à contribution avec l'approbation de l'ancien chef de service le docteur Claude ARCHIEN et sous la direction de Céline CLÉMENT.

Elle se composait de 7 externes et de 30 étudiants de 5^{ème} année répartis sur la semaine, supervisés par un MCU-PH (Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier).

Tous les patients se présentant au Service Accueil Santé (SAS) venaient sans rendez-vous. Ils ont été pris en charge par les opérateurs supervisés. L'opérateur donnait le premier volet du questionnaire « questionnaire patient » (annexe 2) que le patient remplissait en salle d'attente. Puis l'opérateur remplissait en salle de soins le second volet du questionnaire prédéfini « questionnaire praticien » (annexe 3), de façon standardisée.

2.1.3. CHR Thionville

2.1.3.1. Les données administratives

Service odontologique du CHR de Thionville

2 rue de Friscaty

BP 60327

57126 Thionville Cedex

Chef de service : Dr Daniel ANASTASIO

2.1.3.2. Les opérateurs

L'ensemble de l'équipe de soins odontologiques du CHR Thionville a été mis à contribution sous la direction du chef de service le docteur Daniel ANASTASIO.

Elle se composait de :

- 3 praticiens hospitaliers,
- 1 interne,
- 7 externes,
- 1 équipe administrative.

Les patients se présentant sans rendez-vous dans le service du Docteur Daniel ANASTASIO ont été pris en charge :

- tout d'abord par l'équipe administrative qui donnait le premier volet du questionnaire « questionnaire patient » (annexe 2), à remplir par le patient en salle d'attente,
- puis par l'équipe soignante qui questionnait le patient de façon standardisée à partir du questionnaire prédéfini « questionnaire praticien » (annexe 3), en salle de soins :
 - o soit par un praticien hospitalier,
 - o soit par l'interne,
 - o soit par un externe supervisé par un praticien hospitalier.

2.2. Les patients interrogés

Nous avons inclus tous les patients se présentant sans rendez-vous dans chacun des trois centres hospitaliers.

2.2.1. Les critères d'inclusion de l'étude

Les critères d'inclusion sont :

- tout patient majeur,
- tout patient mineur accompagné avec accord et présence parentale.

2.2.2. Les critères de non inclusion de l'étude

Les critères de non inclusion sont :

- Tout patient mineur non accompagné,
- Tout patient ayant des troubles mnésiques,
- Tout patient refusant de répondre.

2.3. Méthode

Dans un premier temps, le Docteur Céline CLEMENT et nous même avons testé la faisabilité et estimé le temps de remplissage du questionnaire au sein du Service Accueil Santé du CHU de Nancy en réalisant un pré test.

2.3.1. Étude préliminaire

Cette étude préliminaire a été réalisée au sein du Secteur Accueil Santé (SAS) du Service Odontologique du CHU de Nancy du 21 au 25 mars 2011. Durant ce pré test :

- 70 patients sont venus consulter sans rendez-vous,
- 23 questionnaires ont été renseignés,
- 1 appel au Centre anti poison et de Toxicovigilance (CAPTV) a été donné et une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance a été rédigée.

Le questionnaire utilisé pour l'étude définitive a été établi d'après un questionnaire test dont l'objectif était d'identifier les défauts (formulation de phrase, compréhension

des questions, temps de remplissage). Les corrections nécessaires ont été apportées avant la mise en place de l'étude définitive.

Ce questionnaire était composé de trois sections :

- Les renseignements administratifs
- Le motif de consultation
- Les médicaments pris pour diminuer la douleur

2.3.1.1. Les renseignements administratifs

Les renseignements concernant l'existence d'une couverture sociale ou non ont été retirés. Il a été jugé qu'ils pouvaient donner lieu à un sentiment de gêne de la part du patient en cas de non couverture. Du point de vue du traitement des données, la question : quelle est votre profession a été retirée car pouvant donner lieu à une plus grande difficulté de saisie car ouverte. Elle a été remplacée par une question fermée et à une demande de profession au final ouverte.

2.3.1.2. Le motif de consultation

Le motif de consultation a été distingué en deux parties par rapport au questionnaire initial :

- Douleur : oui/non
- Autre motif : avec six possibilités de réponses pour augmenter la précision et la définition du diagnostic.

L'évaluation de la douleur a été également modifiée. Initialement, le patient devait réaliser une croix sur une échelle (dont la taille avait été calquée sur celle visuelle analogique (EVA) puis nous avons choisi l'échelle numérique (EN) avec encadrement du numéro pour se calquer sur celle utilisée au Service Accueil des Urgences (SAU) et faciliter le traitement des données.

De plus, l'évaluation de la douleur se fait en deux temps pour être plus discriminant et comprendre les modalités de prise antalgique :

- La douleur maximale ressentie sur le moment,
- La douleur maximale ressentie depuis l'apparition de la douleur.

2.3.1.3. Les médicaments pris pour diminuer la douleur

Parmi les mesures prises liées à la prise en charge des patients suspectés de surdosage, il a été décidé d'ajouter : aucune ou arrêt du traitement.

Pour faciliter le traitement et la saisie des données, nous avons ajouté :

- quatre possibilités de réponses de traitement prescrit après consultation,
- une réponse ouverte possible.

Une évaluation de la douleur après mise en œuvre de la thérapeutique dentaire au départ calquée sur une EVA a été remplacée par une EN.

2.3.2. Étude définitive

Cette étude multicentrique observationnelle à visée descriptive a été menée dans les services de consultation sans rendez-vous de trois sites hospitaliers lorrains :

- Service Odontologique du CHR de Metz,
- Service Accueil Santé- Service Odontologique du CHU de Nancy,
- Service Odontologique du CHR de Thionville.

Le questionnaire a été élaboré par un groupe de travail constitué par les membres suivants :

- le Dr Céline CLEMENT, Responsable du secteur Accueil Santé du CHU,
- le Dr Julien SCALA-BERTOLA et le Dr Nicolas GAMBIER, Département de Clinique Pharmacologique et Toxicologique, CHU Nancy,
- le Dr Nadine PETITPAIN, le Dr Lucie JAVOT et le Dr Philippe TRÉCHOT du Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU Nancy,
- le Dr Céline MOULUT, le Dr Emmanuel PUSKARCZYK et le Dr Paul TOSSA du Centre Anti Poison et de Toxicovigilance de Lorraine,
- et nous-même.

Une demande a été adressée au Comité de Réflexion Ethique Nancéens Hospitalo-Universitaire (CRENHU) (Annexe 3), qui ne voyait aucun obstacle tant en terme

éthique que de protection des personnes au déroulement de l'étude. Un avis favorable a donc été rendu le 16 mars 2011.

Une fois le questionnaire validé par le groupe de travail, il a été présenté aux différents chefs de service de chacun des 3 sites lorrains pour approbation. En ce qui concerne la présentation du questionnaire aux différentes équipes :

- Nous nous sommes nous même chargés de la présentation du questionnaire aux externes du CHR de Metz.
- Le Docteur Céline CLEMENT, s'est chargé de la présentation des questionnaires aux externes et étudiants en 5^{ème} année présents au niveau du Secteur Accueil Santé de Nancy.
- Le Docteur Daniel ANASTASIO, chef du Service Odontologique du CHR de Thionville s'est chargé de la présentation du questionnaire aux praticiens hospitaliers, à l'interne et aux externes.

2.3.2.1. Description du questionnaire patient

Il a été décidé que le « questionnaire patient » (annexe 4), serait rempli en salle d'attente.

L'équipe administrative a mis à la disposition des patients le matériel nécessaire au remplissage du questionnaire : un crayon et un support rigide.

Les patients avaient la possibilité de refuser de compléter le questionnaire.

Nous avons mis en place une aide à la distinction des médicaments par la création d'un livret dans lequel figurait avec les photographies des boîtes de médicaments concernés : **technique approuvée et validée dans le cadre d'études pharmaco épidémiologiques** (annexe 5).

Tous les questionnaires étaient pourvus de l'étiquette informatique d'identification du patient. Ils ont tous été anonymisés lors de la saisie informatique des données.

La « Partie patient » de l'étude se compose de 3 parties :

- RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS ET MEDICAUX
- MOTIF DE CONSULTATION
- LES MEDICAMENTS PRIS POUR DIMINUER VOTRE DOULEUR DENTAIRE

2.3.2.1.1. Les renseignements administratifs et médicaux

- la situation professionnelle du patient : sans emploi, retraité, en activité
- Les renseignements complémentaires : sexe, taille, âge et **poids**,
- Existence ou non d'un chirurgien dentiste traitant ?

2.3.2.1.2. Le motif de consultation

- **douleur : oui** : détermination d'un chiffre de 0 à 10 correspondant :
 - o à l'intensité maximale de la douleur ressentie **sur le moment**,
 - o à l'intensité maximale ressentie **depuis l'apparition de cette douleur**,(0 signifiant : pas de douleur, 10 signifiant : douleur maximale imaginable).
- **autre motif** : problème avec un appareil de prothèse, perte d'une couronne, fracture de dent, oedème (gonflement), problème de gencive, autre.

Consultation avant ce jour pour ce problème dentaire ?

- d'un médecin ?
- d'un chirurgien-dentiste ?

2.3.2.1.3. Les médicaments pris pour diminuer la douleur

- Prise de médicaments contre la douleur dans les 15 derniers jours pour ce problème dentaire ? Si oui :
 - o Ont-ils été prescrits par un médecin ? par un chirurgien-dentiste ?
 - o Ont-ils été prescrits pour un autre problème ?

- Ont-ils été prescrits pour quelqu'un d'autre ?
- Ces médicaments ont-ils été prescrits sur une ordonnance ?
 - Oui
 - Non, automédication, origine des informations :
 - Prises sur la notice des médicaments,
 - Médicaments anciens,
 - Pharmacien,
 - Entourage, bouche à oreille,
 - aucun renseignement,
 - internet,
 - publicité, médias.
- Vous est-il arrivé, dans votre vie, de prendre des médicaments contre la douleur sans ordonnance ? (jamais, parfois, souvent)
- Description des médicaments pris au cours des 15 derniers jours en détaillant : le nom de la spécialité, le dosage (quantité par 24 heures), la raison, la forme galénique, l'origine (prescrit ou non) des médicaments pour :
 - Aujourd'hui
 - Hier
 - Avant-hier
 - Entre 3 à 15 jours
- Si vous avez pris des médicaments contre la douleur ces 15 derniers jours, pensez-vous qu'il existe une dose maximale à ne pas dépasser ? (oui, non, ne sait pas)
- Pensez-vous avoir dépasser la dose maximale ? (oui, non, ne sait pas)
 - si oui, précisez pour quel(s) médicament(s)

2.3.2.2. Description du questionnaire praticien

Il a été décidé que le « questionnaire praticien » (annexe 6), serait rempli en salle de soins par l'opérateur.

L'opérateur reprenait les uns derrière les autres les différents items exposés dans la première partie du questionnaire pour vérifier et compléter les réponses apportées.

Le chapitre concernant la prise antalgique n'était complété qu'en cas de suspicion de mésusage antalgique.

Lorsque l'opérateur suspectait un surdosage en antalgique, il devait questionner assidument le patient afin d'obtenir un maximum de réponses les plus précises possibles.

La « partie praticien » du questionnaire :

- Sélection du centre de soins
- Le type de consultation : De jour, Astreinte de nuit, Astreinte de week-end : concerne les sites de Metz et Thionville qui assurent un service continu.
- Les antécédents médicaux, terrains ou facteurs aggravants en cas d'automédication antalgique sur la base de ce que nous avons décrit dans la partie 2 au paragraphe : 1.7.2.).
- Traitements médicamenteux usuels
- Traitements médicamenteux pris actuellement
- Traitements médicamenteux antalgiques ces 3 derniers jours :
 - Nom et dosage
 - Forme galénique
 - Quantité
 - Heure de prise
- Traitements médicamenteux antalgiques pris entre 3 à 15 jours :
 - Nom et dosage
 - Forme galénique
 - Quantité
 - Heure de prise
- Présence d'une suspicion de mésusage médicamenteux :
 - Non
 - Oui, médicament(s) ou classe(s) concernés :
 - AINS autre que aspirine
 - Aspirine
 - Codéine
 - Paracétamol
 - Tramadol

- Dextropropoxyphène
 - Niveau III
- Présence de signes cliniques du surdosage
 - Non
 - Oui : Anorexie, Douleur épigastrique, Nausée, Pâleur, Vomissement, Sueur, Douleur hypochondre droit, Tachycardie, Sensation vertigineuse, Myosis, Autre
- Mesures prises liées au mésusage médicamenteux selon la procédure décrite dans la partie 2 au paragraphe : 1.8.2.4.).
- Diagnostic dentaire final retenu
 - Pulpite
 - Lésion muqueuse
 - Syndrome du septum
 - Abscess alvéolaire aiguë et/ou cellulite
 - Nécrose
 - Infection parodontale
 - Alvéolite
 - Suite opératoire autre que alvéolite
 - GUN
 - Lésion dentinaire
 - Prothèse
 - Traumatisme
 - Mobilité dentaire
- Thérapeutique réalisée ?
- Traitement prescrit :
 - Antalgiques
 - Antibiotiques
 - Anti-inflammatoires
 - Bains de bouche
 - Autres
- Réévaluation de la douleur après prise en charge du patient

Le patient réévalue la douleur ressentie sur une EN après mise en œuvre du geste d'urgence dentaire de 0 à 10.

Un document d'aide (élaboré par la même équipe que celle ayant réalisé le questionnaire) regroupant les caractéristiques du mésusage au paracétamol (Annexe 7) était mis à la disposition des opérateurs, dans chaque cabinet, regroupant les informations nécessaires :

- sur les doses toxiques des différents antalgiques en fonction du poids et de la durée du traitement,
- sur le protocole de prise en charge des patients suspectés de mésusage,
- sur la quantité de paracétamol contenue dans les différents antalgiques.

2.4. Recueil des données

Ces fiches ont été élaborées par le même groupe de travail.

1810 patients ont fréquenté les divers centres de soins durant l'étude qui a duré 3 mois : du 1^{er} avril au 30 juin 2011.

Parmi ces 1810 patients venus sans rendez-vous :

- 525 patients sont venus au Service Odontologique de Metz,
- 775 patients sont venus au SAS du CHU de Nancy,
- 510 patients sont venus au Service Odontologique de Thionville.

2.5. Analyse statistique des données

Les données recueillies ont été exploitées avec le logiciel EpiData, grâce à l'aide du Docteur Cédric BAUMANN, MCU-PH à l'Ecole de Santé Publique de la Faculté de Médecine de Nancy.

3. Résultats

Durant les trois mois de l'étude, de avril 2011 à juin 2011:

- 1810 patients sont venus consulter sans rendez-vous :
- 871 questionnaires ont été remplis :
 - 194 questionnaires au CHR de Metz, soit un taux de remplissage pour le site de 37%,

- 538 questionnaires du SAS du CHU de Nancy, soit un taux de remplissage pour le site de 69,4%,
- 139 questionnaires du CHR de Thionville, soit un taux de remplissage pour le site de 27,3%.
- 746 patients étaient venus consulter pour une douleur,
- 628 patients avaient pris des antalgiques contre cette douleur,
- 44 patients ont été diagnostiqués en mésusage antalgique :
 - dont 15 appels au CAPTV
 - 14 suite à un mésusage au paracétamol
 - 1 suite à un mésusage à l'ibuprofène
 - dont 11 déclarations au centre de pharmacovigilance :
 - 10 suite à un mésusage au paracétamol
 - 1 suite à un mésusage à l'ibuprofène

Le taux de remplissage des questionnaires est de 48% (871 questionnaires remplis sur 1810 patients consultant).

Le taux de mésusage antalgique supposé est de 7% (44 cas parmi 628 patients qui ont pris des antalgiques).

3.1. Profil des patients consultant sans rendez-vous

3.1.1. Âge et sexe de la population

La variable sexe étant renseignée, la répartition suivant le sexe était la suivante :

- Femme = 44,5%
- Homme = 55,5%

La moyenne d'âge était de 35,1 ans avec un écart type de 17,1.

Les âges de la population étaient répartis entre 4 et 97 ans.

Un quart des patients avait moins de 22 ans.

Les trois quarts des patients avaient moins de 45 ans.

Un quart des patients avait entre 45 et 97 ans.

La valeur médiane était de 30 ans.

3.1.2. Nature du suivi dentaire de la population

À la question : avez-vous ou non un chirurgien dentiste traitant, 634 questionnaires étaient exploitables :

- 67,4 % n'avaient pas de dentiste traitant
- 32,6 % en avaient un.

À la question : avez-vous consulté un médecin ou un chirurgien dentiste pour cette douleur avant de vous présenter au service sans rendez-vous :

- 23,8% avaient consulté un médecin,
- 32,4% avaient consulté un chirurgien-dentiste.

On constate que la majorité des patients accueillis aux services odontologiques sans rendez-vous (67,4 %, N = 427) n'avaient pas de suivi régulier chez un chirurgien dentiste traitant.

Les patients interrogés s'étaient présentés sans rendez-vous dans le service odontologique sans consultation préalable chez un chirurgien-dentiste (67,6 %, N = 481) ou un médecin (76,2 %, N =576).

3.1.3. Motifs de consultation et population

Parmi les 871 questionnaires renseignés, **86,6 % des patients consultaient pour une douleur** et 13,4% pour un autre motif, la figure 31 montre cette répartition :

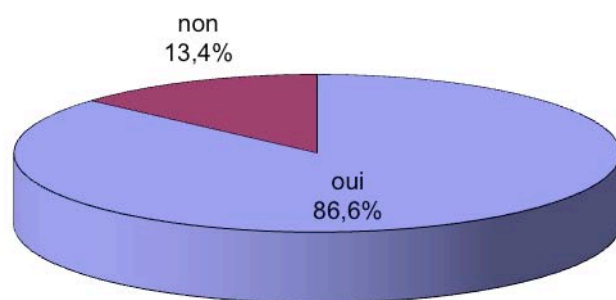


Figure 31 : Motif de consultation

Les patients algiques ressentaient une douleur :

- **en moyenne de 6,0 au moment de la consultation.** La moitié de la population algique avait une douleur comprise entre 5 et 8 le jour de la consultation (figure 32) :



Figure 32 : Répartition de la population en fonction de l'intensité de la douleur ressentie au moment de la consultation

- **en moyenne de 7,5 depuis l'apparition de la douleur.** La moitié de la population algique avait une douleur maximale ressentie depuis l'apparition des douleurs de 8 (figure 33) :



Figure 33 : Répartition de la population en fonction de l'intensité de la douleur ressentie depuis l'apparition de la douleur

13,4 % des patients étaient venus consulter pour une pathologie regroupant parfois plusieurs motifs (figure 34) :

- Problème avec un appareil de prothèse (N = 15 : **13%**)
- Perte d'une couronne (N = 15 : **13%**)
- Fracture d'une dent (N = 26 : **22,6%**)
- Œdème (N = 6 : **5,2%**)
- Problème gingival (N = 8 : **7%**)
- Autre (N = 45 : **39,1%**)

Pathologies dentaires des patients non algiques

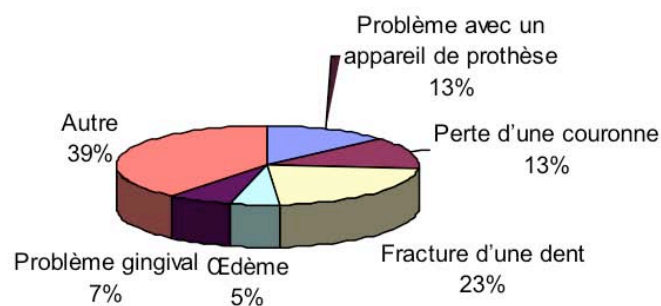


Figure 34 : Pathologies dentaires chez les patients ne consultant pas pour une douleur

3.2. Automédication : origine et dose

3.2.1. Origine des médicaments

Parmi les 817 questionnaires exploitables, **70,4 % (N=628) des patients avait pris des antalgiques dans les 15 jours précédents la consultation.**

Ces antalgiques avaient été prescrits :

- par un médecin pour 26,7 % de la population,
- par un chirurgien dentiste pour 19,5 % de la population.

Parmi les questionnaires renseignés, de façon habituelle les antalgiques consommés provenaient :

- pour 44,6 % des patients (N = 246) : d'un achat en vente libre, sans ordonnance,
- pour 32,5 % des patients (N = 175) : d'antalgiques prescrits pour un problème antérieur,
- pour 12,2 % des patients (N = 66) : d'antalgiques prescrits pour quelqu'un d'autre.

Selon l'étude de HEARD *et al* (76), réalisée en 2008, les antalgiques étaient acheté :

- pour 14% des patients suite à une prescription
- pour 63% des patients en vente libre :
 - chez 29% des patients : achat d'un médicament
 - chez 23% des patients : achat de deux médicaments
 - chez 9% des patients : achat de trois médicaments
 - chez 2% des patients : achat de quatre médicaments

Tableau 11 : Origine des antalgiques consommés ces 15 derniers jours :

	Questionnaires renseignés parmi les patients algiques (n=628) (nombre et %)	Antalgiques prescrits pour cette douleur (en %)	Antalgiques achetés sans ordonnance (en %)	Antalgiques d'origines diverses (en %)
Aujourd'hui	183 (29,1 %)	27,3	42,1	30,6
Hier	219 (34,9 %)	25,6	39,3	35,2
Avant-hier	130 (20,7 %)	26,2	42,3	31,5
Entre 3 et 15 jours	73 (11,6 %)	37,0	38,4	24,7

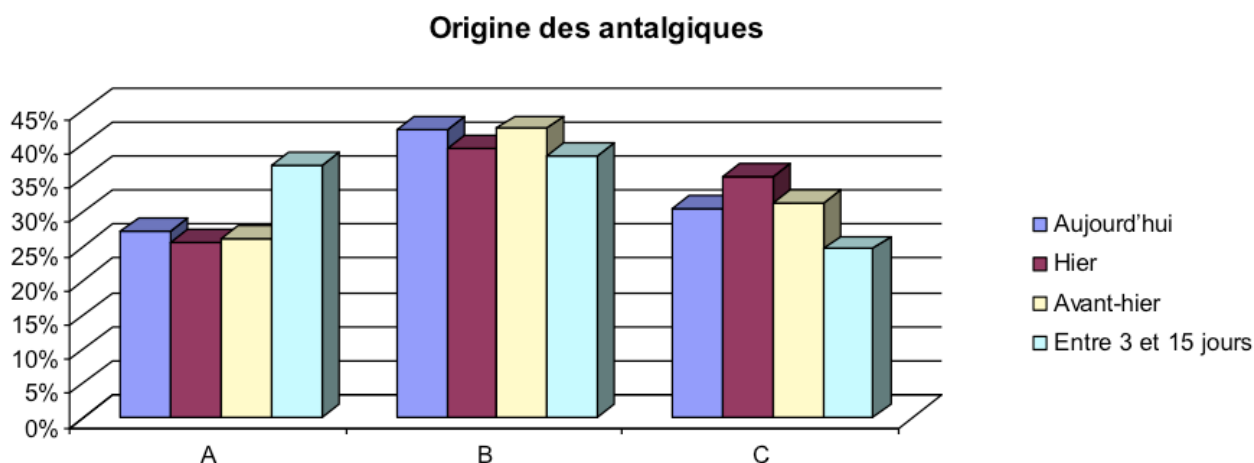


Figure 35 : Origine des prises antalgiques

Quel que soit le jour de la prise (le jour même, la veille, l'avant-veille), les patients consultant les 3 sites se sont essentiellement procurés leurs antalgiques en vente libre (42,1%, 39,3%, 42,3%). Ils provenaient dans un second temps d'une autre origine (restant d'un autre problème de santé, prescrits pour une autre personne).

Pour la période entre 3 et 15 jours, les antalgiques prescrits pour cette douleur le sont dans la même proportion que ceux achetés sans ordonnance (38,4% en vente libre et 37% prescrits pour cette douleur).

Légende :

- A : antalgiques prescrits pour cette douleur
- B : antalgiques achetés en vente libre sans ordonnance
- C : autres origines

Les patients avaient trouvé les informations sur ces antalgiques à partir de différents supports (réponses à choix multiples) :

- à partir des notices des médicaments (N = 137),
- anciens médicaments connus (N = 61),
- la douleur avait guidé la prise (N = 58),
- la pharmacie (N = 118),
- entourage, bouche à oreille (N = 66),
- internet (N = 8),
- publicité, médias (N = 2),
- pas de prise de renseignements (N = 16).

Plus des trois quarts (89,3%) de la population se sont automédiqués en antalgiques pour cette douleur : 44,6% achetés en vente libre, 32,5% prescrits pour un autre problème et 12,2% prescrits pour quelqu'un d'autre. Seuls 26,7 % (N =142) des patients ont pris des antalgiques prescrits par un médecin et 19,5 % (N = 101) des antalgiques prescrits par un chirurgien dentiste.

Près de la moitié (44,6%, N = 246) des antalgiques ont été achetés en vente libre. Ces chiffres sont comparables à ceux rapportés dans l'étude de HEARD *et al* (2008).

3.2.2. Description des antalgiques et dose

Le paracétamol a été l'antalgique de choix :

- Chez 98,6% des patients le jour de la consultation,
- Chez 98,2% des patients la veille de la consultation,
- Chez 97,4 % des patients deux jours avant la consultation,
- Chez 97,2% des patients les 3 à 15 jours précédents la consultation.

Les autres antalgiques consommés étaient de l'ibuprofène, du tramadol et des antalgiques de niveau III.

Le tableau 12 décrit les doses moyennes, minima et maxima de paracétamol qui avaient été prises le jour et les jours précédents la consultation :

	Questionnaires renseignés parmi les patients algiques (n=628) (nombre et %)	Dose moyenne de paracétamol ingéré par jour (en g/j)	Dose minimum de paracétamol ingéré par jour (en g/j)	Dose maximum de paracétamol ingéré par jour (en g/j)
Aujourd'hui	294 (46,8%)	1,65	0,300	8,0
Hier	335 (53,3%)	2,14	0,150	13,0
Avant-hier	193 (30,7%)	2,17	0,300	10,0
Entre 3 et 15 jours	109 (17,3%)	2,39	0,325	6,0

Tableau 12 : Tableau descriptif des doses de paracétamol pris chez les 628 patients concernés

3.3. Terrain ou facteurs aggravants

Concernant les facteurs aggravants le risque d'hépatotoxicité :

Terrain ou facteur aggravant	Pourcentage
Anticoagulants oraux	2,6 (N=15)
Insuffisance hépatique	0,2 (N=1)
Insuffisance rénale	0,2 (N=1)
Traitement inducteur enzymatique hépatique	0,9 (N=5)
Difficultés de compréhension	1,9 (N=11)
Insuffisance cardiaque	0,9 (N=5)
Insuffisance respiratoire	1,2 (N=7)
Prise d'alcool à visée antalgique ces 3 derniers jours	0,3 (N=2)
Addiction à l'alcool	0,9 (N=5)
Addiction à l'héroïne	3,0 (N=17)
Addiction à la cocaïne	0,0 (N=0)
Addiction au cannabis	2,6 (N=15)

Tableau 13 : Tableau des terrains et facteurs aggravants le risque hépatotoxique

Peu de patients (14,7 %, N = 84) présentent des facteurs aggravant le risque hépatotoxique.

3.4. Douleur et diagnostics

3.4.1. Douleur et population

3.4.1.1. Douleur avant la consultation

861 patients avaient précisé sur le questionnaire s'ils consultaient pour une douleur ou non :

- **86,6 %** des patients (N = 746) consultaient pour une douleur
- **13,4 %** des patients (N = 115) ne consultaient pas pour une douleur

En ce qui concerne l'intensité de la douleur chez les patients algiques, elle était en moyenne :

- **de 6 le jour de la consultation,**
- **de 7,5 depuis l'apparition des douleurs.**

3.4.1.2. Douleurs après la consultation

L'intensité de la douleur finale était en moyenne de **2,1** sur une échelle de 0 à 10, avec un écart-type de 2,7. Les 2 extrêmes étaient représentés.

L'évaluation de l'évolution de l'intensité de la douleur est faite par la différence entre l'intensité douloureuse avant et après la consultation. En moyenne, nous avons trouvé un écart de **4,1** avec un écart-type de 3,2.

3.4.2. Intensité douloureuse et diagnostic

3.4.2.1. Méthode

Nous avons voulu évaluer l'intensité douloureuse des différents diagnostics pour identifier une pathologie éventuellement plus algique que les autres.

Pour cela nous avons comparé les moyennes d'intensité des douleurs au moment de la consultation et celles depuis l'apparition de la douleur entre :

- l'ensemble de l'échantillon traité par antalgique (N = 628)

- et les trois principales pathologies algiques retrouvées dans ce même échantillon : pulpite (N = 184), nécrose (N = 81) et infections (N = 98).

Les échantillons étant supérieurs à 30 nous avons utilisé un test de l'écart réduit entre moyenne observée et moyenne théorique avec un risque α à 5%.

Pour comparer les moyennes d'intensité douloureuses des trois principales pathologies algiques entre elles, nous avons réalisé un test de l'écart réduit, les échantillons étant également toujours supérieurs à 30.

3.4.2.2. Analyse et résultats

Les différents tests statistiques ne nous ont pas permis d'observer une différence statistiquement significative ($p > 0,05$) d'intensité douloureuse selon la pathologie.

Le tableau 14 résume ces résultats :

	Ensemble des pathologies algiques	Pulpite	Nécrose	Infection
Moyenne de la douleur ressentie au moment de la consultation (écart-type)	6,28 ($\sigma=2,59$) (N = 730)	6,44 ($\sigma=2,38$) (N = 181)	6,24 ($\sigma=2,47$) (N = 80)	6,64 ($\sigma=2,46$) (N = 95)
Moyenne de la douleur ressentie depuis l'apparition de la douleur (écart-type)	7,80 ($\sigma=2,10$) (N = 696)	7,97 ($\sigma=1,95$) (N = 174)	8,03 ($\sigma=1,77$) (N = 77)	8,12 ($\sigma=1,80$) (N = 93)

Tableau 14: Moyennes des intensités douloureuses chez l'ensemble des patients algiques et parmi les trois pathologies les plus algiques

3.4.3. Diagnostic à l'origine des douleurs

Un diagnostic de la pathologie algique a été posé chez 497 patients parmi les 628 patients ayant pris des antalgiques, Nous avons regroupé les différents diagnostics en 13 catégories mutuellement exclusives :

- pulpite **37,0 % (N = 184)**
- Abscess alvéolaire aigu et/ou cellulite **18,3 % (N = 91)**

- Nécrose **16,3 % (N = 81)**
- Lésion muqueuse 5,0 % (N = 25)
- Mobilité dentaire 4,8 % (N = 24)
- Lésion dentinaire 4,8 % (N = 24)
- Infection parodontale 4,0 % (N = 20)
- Traumatisme 2,8 % (N = 14)
- Syndrome du septum 2,0 % (N = 10)
- Prothèse 2,0 % (N = 10)
- Suite opératoire 1,4 % (N = 7)
- Alvéolite **1,2 % (N = 6)**
- Gingivite ulcéro nécrotique GUN 0,2 % (N = 1)

Nous pouvons constater que pour plus de la moitié des patients (53,3 %), le motif de consultation était une atteinte pulpaire : pulpite 37,0 % ou nécrose 16,3 %.

Le deuxième motif de consultation, pour plus d'un quart des patients (28,7 %) était d'origine infectieuse : abcès alvéolaire et /ou cellulite (18,3 %), lésion muqueuse (5,0%), infection parodontale (4,0 %), alvéolite (1,2 %) et GUN (0,2 %).

3.4.4. Prise en charge thérapeutique

Une fois le diagnostic dentaire final établi, une thérapeutique a été réalisée chez 79,1 % des patients, caractérisée par :

- Un acte chirurgical : 31,1 %,
- Une pulpectomie : 51,1 %,
- Un traitement conservateur (évicton carieuse dentinaire et réglages occlusaux) : 12,3 %,
- Autres : 5,5 %.

Les trois quart des patients (79,1 %) ont bénéficié d'un acte thérapeutique. Une pulpectomie a été réalisée chez la moitié d'entre eux (51,1 %) et un traitement chirurgical (31,1 %) dans un tiers des cas.

3.4.5. Prise en charge médicamenteuse

3.4.5.1. Les antalgiques

La prescription d'antalgique n'avait pas été systématique. 41,7 % des patients en ont toutefois bénéficié:

- Paracétamol pour 89 %,
- Ibuprofène pour 8 %,
- Tramadol pour 0,7 %,
- Autres pour 1,4 %.

Les antalgiques n'ont pas été systématiquement prescrits (58,3 % des patients n'en ont pas bénéficié). En effet, après mise en œuvre d'une thérapeutique clinique de la douleur par un acte opératoire, nous avons constaté une diminution de l'évaluation de l'intensité de la douleur de 4,1 par rapport à l'évaluation faite à l'arrivée du patient.

3.4.5.2. Les antibiotiques

32,4 % ont bénéficié d'une prescription de cette classe médicamenteuse.

3.4.5.3. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires ont été très peu prescrits, seulement 1 % des patients y ont eu recours.

3.4.5.4. Les bains de bouche

Des bains de bouche ont été prescrits chez 19,6% des patients.

3.5. Mésusage antalgique

3.5.1. Suspicion de mésusage

Parmi les patients qui avaient pris des antalgiques (N = 628, soit 84,2% des patients algiques) :

- **7 % (N = 44) des patients avait été suspectés de mésusage antalgique.** Dans l'étude de HEARD *et al* (2008) 16 patients sur les 127 inclus avaient été diagnostiqués en mésusage au paracétamol, ce qui représentait 12,6% des patients.
- **10 déclarations** ont été rédigées au centre de pharmacovigilance pour un mésusage au paracétamol.
- **Une onzième déclaration** a été rédigée pour un surdosage à l'ibuprofène.

La suspicion de mésusage antalgique portait :

- Sur le paracétamol pour 35 patients (**79,6%**),
- Sur les AINS pour 11 patients (25%),
- Sur le tramadol pour 2 patients (4,5 %) et
- Sur la codéine pour 3 patients (6,8 %).

Le mésusage antalgique peut concerner plusieurs antalgiques à la fois.

On constate que la majorité (79,6 %) des suspicions de mésusage antalgique concernait le paracétamol.

3.5.2. Mésusage et diagnostic

35 cas ont été signalés comme mésusage au paracétamol et après vérification, seuls 14 cas ont été retenus suite à l'analyse des réponses des questionnaires. Cette différence peut être due à une erreur de l'opérateur, à une mauvaise évaluation des quantités ingérées ou à une erreur de retranscription lors de la saisie des données.

Parmi ces 14 cas :

- 7 patients souffrant d'une pulpite,
- 2 patients souffrant d'une nécrose,
- 5 patients pour une raison infectieuse.

3.5.2.1. La pulpite

10 patients ont été diagnostiqués en mésusage au paracétamol à la suite d'une pulpite à tort. 7 patients étaient réellement en mésusage d'après les doses prises annoncées. Le tableau 15 détaille ces 7 cas :

N°	EN1	EN2	MedJ1	MedJ2	MedJ3	Signes de surdosage	Acte	prescription
155*	9	9	650	13000	-	oui	1	-
100								
221	9	10	6000	6000	6000	Non	1	klipal®
96								
243*	7	7	7000	7000	-	Non	2	-
50								
344*	10	10	-	3000	10000	Oui	2	Ibuprofène
70								
398*	6	9	4000	8000	-	Non	2	Ibuprofène
63								
462*	5	5	6000	6000	6000	Non	1	-
60								
584*	6	7	3000	2000	2000	oui	1	ATB
54								
Moyenne	7,43 ($\sigma=1,90$)	8,14 ($\sigma=1,86$)	4442 mg/24h	6429 mg/24h	6000 mg/24h	37% avaient des signes de surdoage	Actes réalisés chez 100% des pulpites	42,9% ont eu des antalgiques 14,3% ont eu des ATB

* déclaré au centre de pharmacovigilance

Tableau 15 : Mésusage au paracétamol suite à une pulpite

Légende (cette légende est identique pour les deux tableaux suivants)

- EN1 = Évaluation numérique de la douleur au moment de la consultation,
- EN2 = Évaluation numérique de la douleur depuis l'apparition de cette douleur,
- MedJ1 = dose de paracétamol en mg prise le jour de la consultation,

- MedJ2 = dose de paracétamol en mg prise la veille de la consultation,
- MedJ3 = dose de paracétamol en mg prise 2 jours avant la consultation,
- ATB = antibiotiques
- ACTE 1 = extraction
- ACTE 2 = pulpectomie

Remarques :

- Le patient 344 était en mésusage au paracétamol suite à une pulpite sur 48. La dent causale a été extraite puis une prescription d'ibuprofène a été rédigée. La semaine suivante ce même patient s'est présenté au Service Odontologique sans rendez-vous pour une alvéolite avec un EN1 à 10. Il était en mésusage à l'ibuprofène (6 comprimés de 400 mg) associé à une prise de somnifères. L'opérateur a rédigé une autre déclaration au centre de pharmacovigilance pour un mésusage à l'ibuprofène.
- Le patient 584 n'était pas en mésusage aux vues des doses supposées ingérées mais présentait des signes d'intoxication

Parmi les 7 patients qui avaient été suspectés en mésusage au paracétamol suite à une pulpite :

- Les patients avaient signalé une intensité douloureuse le jour de la consultation :
 - À 10 pour 14,3% (N = 1),
 - À 9 pour 28,6% (N = 2),
 - À 7 pour 28,6% (N = 2),
 - À 6 pour 28,6% (N = 2),
 - À 5 pour 14,3% (N = 1).
- Les patients avaient signalé une intensité douloureuse depuis l'apparition des douleurs :
 - À 10 pour 42,9% (N = 3),
 - À 9 pour 28,6% (N = 2),
 - À 7 pour 28,6% (N = 2),
 - À 5 pour 14,3% (N = 1).
- 6 déclarations au centre de pharmacovigilance ont été rédigées.

3.5.2.2. La nécrose

6 patients ont été diagnostiqués en mésusage au paracétamol suite à une nécrose, 2 cas ont été retenus.

Le tableau 16 détaille ces 2 cas :

N° et poids (Kg)	EN 1	EN 2	MedJ1	MedJ2	MedJ3	Signes de surdosage	acte	prescription
460* 90	10	10	3000	7200	6000	oui	Trépanation	ATB ibuprofène
849 60	8	8	-	4000	-	oui	Trépanation	-

* déclaré au centre de pharmacovigilance

Tableau 16 : Mésusage au paracétamol suite à une nécrose

Remarques :

Le patient 849 n'était pas en surdosage d'après les doses supposées ingérées mais présentait des signes cliniques énonciateurs d'une intoxication.

Les patients souffrant d'une nécrose dentaire avaient évalué leur douleur en moyenne à 9 sur l'échelle numérique aussi bien le jour de la consultation que depuis l'apparition de la douleur.

Parmi les deux patients en mésusage suite à une nécrose, une déclaration au centre de pharmacovigilance a été rédigée.

3.5.2.3. Les infections

Les diagnostics d'infection regroupent :

- Les abcès alvéolaires et/ou cellulites,
- Les alvéolites,
- Les suites opératoires.

Parmi les 6 patients initialement diagnostiqués en mésusage au paracétamol à la suite à une infection, 5 cas ont été retenus et décrits dans le tableau 17 :

N° et poids (Kg)	EN 1	EN 2	MedJ1	MedJ2	MedJ3	Signes de surdosage	acte	prescription
119 80	8	10	8000	8000	8000	non	drainage	ATB
167* 75	10	10	1000	6600	-	Oui +++	Dépose couronne	ATB
361* 56	10	10	8000	1000	-	oui	drainage	Bains de bouche
469 73	10	10	1000	5000	5000	non	Trépanation drainage	ATB ibuprofène
168* 82	8	9	3000	5000	6000	non	non	tramadol

* déclaré au centre de pharmacovigilance

Tableau 17 : Mésusage au paracétamol suite à une infection

Les patients souffrant d'une infection de type : abcès alvéolaires et/ou cellulites ou alvéolites avaient évalué leur douleur en moyenne :

- à 9,2 sur l'échelle numérique le jour de la consultation,
- à 9,8 depuis l'apparition de la douleur.

Les patients numéros : 119, 167, 361 et 469 souffraient d'un abcès alvéolaires et/ou cellulite et un acte thérapeutique avait été nécessaire au soulagement.

Remarques :

- Le patient 361 avait consommé 9 grammes de paracétamol en 9 heures sur deux jours (entre 21h et 14h).
- Le patient 168 souffrait d'une alvéolite et aucun acte thérapeutique n'avait pu être réalisé. La patiente était enceinte.

Parmi les cinq patients en mésusage suite à une infection, trois déclarations au centre de pharmacovigilance ont été rédigées.

Parmi les 14 patients en mésusage au paracétamol, 10 déclarations au centre de pharmacovigilance ont été rédigées.

3.5.3. Signes cliniques de surdosage et prise en charge

3.5.3.1. Signes cliniques de surdosage

On constate que 13 patients (2,07 %) sur les 628 ayant consommés des antalgiques présentaient des signes de surdosage antalgique :

- 9 patients au sein du centre de Nancy,
- 2 patients au sein du centre de Metz,
- 2 patients au sein du centre de Thionville.

Les signes de surdosage constatés étaient :

- la perte d'appétit, anorexie (N = 1),
- des vomissements (N = 7),
- des douleurs épigastriques (N = 4),
- des sueurs (N = 1),
- des sensations vertigineuses (N = 1),
- des nausées (N = 7),
- une pâleur (N = 5),
- des hallucinations (N = 1).

3.5.3.2. Prise en charge des patients ayant pris des antalgiques

On constate que l'arrêt du traitement sans prise en charge supplémentaire a été de rigueur dans 22,6 % (N = 123) des cas.

Parmi les 44 patients supposés en surdosage antalgique :

- Il y a eu 15 appels au Centre Anti Poison et de Toxicovigilance (34,1 %),
- 7 patients ont été adressés au service d'urgences médicales (15,9 %),

- 11 déclarations ont été faites au Centre Régional de Pharmacovigilance (25,0 %).

Les taux de mésusage au paracétamol étaient de :

- 1,6% parmi les 871 questionnaires remplis
- 1,9% parmi les 746 patients algiques
- 2,2% parmi les 628 patients ayant consommés des antalgiques.

4. Discussion et limites

4.1. Discussion

4.1.1. Le profil des patients

75 % de la population avait moins de 45 ans. Ce résultat est comparable à celui retrouvé dans l'étude de TRAMINI *et al* (79) où seuls 21,4% de la population avait plus de 50 ans.

Le profil de la patientèle des unités d'urgences odontologiques hospitalières est particulier. En effet, l'étude de ROGER-LEROI *et al* (46) a montré que ce sont des patients sans suivi régulier auprès d'un chirurgien dentiste au sein de structures de soins habituelles. Comme nous avons pu le constater dans l'étude de TRAMINI *et al* (79), révèle que les patients venant consulter sans rendez-vous ont une médiocre santé bucco-dentaire. Notre étude a montré que 67,6% des patients consultant n'avaient pas de chirurgien-dentiste traitant.

4.1.2. Les pathologies bucco-dentaires et prise antalgique

Les études de BALDÉ (4) et de TRAMINI *et al* (79) ont montré que plus des trois quarts des patients consultaient pour une douleur dans les services odontologiques sans rendez-vous :

- Dans l'étude de BALDÉ (4) : 79%
- Dans l'étude de TRAMINI *et al* (79) : 74,4%
- Dans notre étude, ce chiffre est plus élevé : 86,6%.

Les principaux motifs de consultation sont comparables à ceux renseignés dans l'étude de BALDÉ (4) :

- plus de la moitié des patients consultants (53,3%, N = 265) étaient venus consulter pour une atteinte pulpaire (pulpite ou nécrose) (41% des patients de l'étude de BALDÉ (4)),
- moins d'un quart des patients consultant (23,7%, N = 118) étaient venus consulter pour une cause infectieuse (abcès alvéolaire aigu et/ou cellulite, infection parodontale, alvéolite, GUN) (25% des patients de l'étude de BALDÉ (4)).

Pour tous ces motifs de consultation la prise antalgique seule ne fera qu'atténuer le syndrome algique mais en aucun cas ne permettra une sédation complète de la douleur. Les patients auront alors tendance à augmenter les doses d'antalgiques et à les associés les uns aux autres (78).

L'étude de VOGEL *et al* (73) concluait que les patients s'automédiquant au paracétamol pour une douleur dentaire avaient 12,8 fois plus de risque d'atteindre un surdosage par rapport aux patients souffrant d'autres douleurs. En effet, comme le montre l'étude de ROGER-LEROI *et al* (46), la majorité des patients attendent plus de trois jours après l'apparition des douleurs dentaires avant de consulter un chirurgien dentiste. L'étude de BERNARD (70) illustre cela : 54,7% des patients consultant les urgences médicales (SAU) ont pris des antalgiques avant leur consultation.

Parmi les patients consultant sans rendez-vous au sein de nos trois sites, 70,4% (N = 575) avait pris des antalgiques avant de consulter. Près de la moitié de ces antalgiques (44,6%, n= 246) avaient été achetés en vente libre.

Parmi les 14 patients diagnostiqués en mésusage au paracétamol :

- 50% d'entre eux avaient une pulpite,
- 14,3% d'entre eux avaient une nécrose,

- 35,7% d'entre eux avaient une infection.

Ces pathologies avaient générées des douleurs en moyenne :

- de 8,92 sur l'EN le jour de la consultation,
- de 9,39 sur l'EN depuis l'apparition des douleurs.

Un **acte thérapeutique** était indispensable dans **92,9%** des cas. Aucun antalgique n'a été prescrit dans 57,1% des cas.

4.2. Limites

4.2.1. Particularité des différents sites

Les trois sites ont des particularités :

- Le SAS du CHU de Nancy est un service qui ne s'occupe que des patients consultant sans rendez-vous. Tous les patients venant sans rendez-vous sont pris en charge par ce service qui assure les premiers soins puis ils sont réorientés dans les différents services odontologiques en fonction de leurs pathologies dentaires.
- Les Services Odontologiques des CHR de Metz et de Thionville assurent le suivi de soins d'une patientèle établie et prennent en charge les patients venus sans rendez-vous. Les patients consultant sans rendez-vous sont donc susceptibles d'attendre plusieurs heures avant d'être pris en charge. Ils assurent le service continu (gardes de nuit et les week-ends).

4.2.2. De nombreux opérateurs

Sur les trois mois de l'étude, 61 opérateurs différents (12 pour le CHR de Metz, 11 pour le CHR de Thionville et 38 pour le CHU de Nancy) ont pu questionner les patients venus sans rendez-vous.

Plus le nombre d'opérateur est important, plus le risque d'appréhender le questionnaire de façon différente est grand également.

4.2.3. Taux de remplissage et formulation de certains items du questionnaire

La barrière linguistique entre les patients et les opérateurs a parfois limité les remplissages des questionnaires. De ce fait, on peut penser qu'une personne ayant du mal à remplir un questionnaire peut avoir des difficultés à suivre les recommandations inscrites sur les notices des médicaments ou celles données par les professionnels de santé.

Certaines questions étaient plus pertinentes et à ne surtout pas négliger : la caractéristique « poids » n'a en effet pas été systématiquement complétée, alors que pour quantifier la dose de paracétamol ingérée par kilogramme elle est indispensable.

Les patients estimaient qu'en surévaluant leur douleur initiale sur l'échelle numérique ils seraient prioritaires.

L'estimation de la douleur après la consultation a été souvent oubliée et était difficile à estimer par le patient souvent encore anesthésié.

Les propositions de réponse sur la prise en charge en cas de suspicion de surdosage ont été mal comprises. En effet, l'item « aucune prise en charge ou arrêt du traitement » a été dans certains cas coché sans aucun rapport avec les réponses précédentes et dans d'autres cas il a été oublié.

4.2.4. Disponibilité des opérateurs

Les patients consultant sans rendez-vous dans les CHR de Metz et Thionville sont pris en charge parmi les patients ayant pris rendez-vous. Le temps dont dispose chaque opérateur est donc plus limité dans ces deux sites qu'au SAS du CHU de Nancy qui n'accueille que les patients consultant sans rendez-vous.

5. Conclusions de l'étude

Cette étude montre que toutes les pathologies dentaires sont très algiques, en moyenne la douleur ressentie est de 6,28 pour le jour de la consultation et de 7,80 depuis l'apparition de la douleur. Cette étude caractérise le type de pathologies algiques susceptibles d'entraîner des surdosages au paracétamol. Les pathologies

pulpaire telles qu'une pulpite, une nécrose ou les pathologies infectieuses telles que les abcès alvéolaires, les cellulites ou les alvéolites entraînent des douleurs aux alentours de 9 sur l'échelle numérique de la douleur de 0 à 10. On remarque que la prise antalgique même excessive ne fait pas diminuer cette douleur de façon significative : en moyenne la douleur ressentie depuis l'apparition de la douleur est de 9,39 et est de 8,92 après prise antalgique à dose supra thérapeutique.

L'acte thérapeutique par un chirurgien dentiste est donc indispensable pour faire cesser la douleur dentaire. D'ailleurs 92,9% des patients en surdosage au paracétamol ont bénéficié d'un acte thérapeutique et seulement 42,9% d'entre eux ont eu une prescription antalgique.

Ces événements suggèrent aussi

- la méconnaissance des conséquences du non respect des posologies et des intervalles entre deux prises médicamenteuses préconisés par les laboratoires pharmaceutiques et stipulés sur la notice du médicament.
- la méconnaissance de l'existence d'une même molécule sous différentes présentations ou en association avec d'autres molécules.

Par ignorance, les patients risquent des lésions hépatiques et rénales par intoxication sans être interpellés par les premiers symptômes de surdosage.

Ce travail nous a permis de nous apercevoir du manque de spécificité des tests diagnostics du surdosage au paracétamol utilisés aujourd'hui. Des études en cours montrent déjà de très bons résultats à propos du dosage des adduits protéiques qui permettraient une identification plus sensible et plus spécifique du surdosage en paracétamol. Ceci, en particulier lorsque ni l'interrogatoire du patient ni les résultats de paracétamolémie ne permettent d'évoquer le rôle du paracétamol.

CONCLUSION

La douleur dentaire est une sensation désagréable et émotionnelle, complexe et pluridimensionnelle. Elle est le plus souvent de type aigu provoquée par un excès de nociception.

Le paracétamol est l'antalgique de choix bien qu'il ait des limites et nécessite un respect des doses et fréquence recommandées en fonction de chacun.

À dose thérapeutique, 90% du paracétamol absorbé sera métabolisé et éliminé sous forme de métabolites inactifs (paracétamol-O-glucuronide et paracétamol-O-sulfate) et 10% sous forme de métabolites réactifs N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPQI). La NAPQI est détoxifiée par sa conjugaison avec du glutathion hépatique dans les limites de stock disponibles. À dose supra thérapeutique de paracétamol on aura une accumulation de la NAPQI dans les hépatocytes entraînant leur cytolyse.

Les doses dites thérapeutiques et supra thérapeutiques sont variables selon les patients. En effet, les facteurs de risque hépatotoxique sont influencés par des caractéristiques physiologiques, pathologiques et par la médication en cours. Les posologies seront donc adaptées en fonction de l'âge, de la grossesse, de l'hygiène de vie (en particulier de la consommation chronique d'alcool), des traitements par des médicaments contenant déjà du paracétamol ou par des médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

En cas de mésusage, les patients peuvent être traités par un traitement antidotique: la N-Acétylcystéine (NAC) pour éviter des lésions hépatiques potentiellement irréversibles. Ce traitement est administré à la suite d'analyses de moyens diagnostics efficaces pour des surdosages aigus. D'autres moyens diagnostics plus spécifiques et plus sensibles du paracétamol sont en cours d'étude : le dosage des adduits protéiques en particulier en cas d'ingestions répétées.

Le mésusage au paracétamol à la suite d'algies dentaires paraît être encore sous estimé en France. Peu d'études ont été publiées à ce jour, alors qu'une récente étude américaine (2010) a montré que les patients prenant du paracétamol à la suite de douleurs dentaires étaient beaucoup plus susceptibles de dépasser la dose maximale recommandée et d'être en mésusage que les autres algiques consultant les urgences médicales.

L'étude que nous avons menée avec le groupe de travail composé par le docteur Céline CLÉMENT, Julien SCALA-BERTOLA, Nicolas GAMBIER et le centre antipoison a permis de mettre en évidence que si toutes les pathologies dentaires sont très algiques et que le risque de mésusage au paracétamol existe, il pourrait être en particulier plus élevé suite à une lésion pulpaire (pulpite ou nécrose) ou à une infection (abcès alvéolaire, cellulite ou alvéolite).

Enfin, fait important lors de ce travail nous nous sommes aperçu du réel problème de prise en charge des patients suspectés en mésusage. Les centres de soins odontologiques devraient pouvoir quantifier plus rapidement ce mésusage par des analyses sanguines. En ce sens, il faudrait avoir la possibilité de réaliser des prises de sang sur site et ne pas devoir adresser les patients au service d'urgences médicales vers lequel ils ne se rendent pas toujours ou d'où ils partent parfois sans se faire examiner (délais d'attente en moyenne de 4h sur Nancy).

Il est important de continuer à multiplier les études pour quantifier ce risque de surdosage qui ne saurait être seulement un "bruit de fond". La mise en place de dispositions préventives nécessaires pour le limiter, et notamment les campagnes d'information du patient sur le bon usage du médicament sont à ce prix.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
LA DOULEUR EN ODONTOLOGIE	3
1. Les classifications de la douleur	5
1.1. Les différentes composantes de douleur	5
1.1.1. La composante sensori-discriminative	5
1.1.2. La composante affectivo-émotionnelle et comportementale	5
1.1.3. La composante cognitive	5
1.2. Classification de la douleur selon son origine	6
1.2.1. La douleur d'origine somatique par excès de nociception	6
1.2.2. La douleur d'origine neuropathique par désaffévation	6
1.2.3. La douleur d'origine psychogène	6
2. La composante quantifiable, objective de la douleur : la nociception.....	7
2.1. Les acteurs de la transduction	9
2.1.1. Les nocicepteurs	9
2.1.1.1. Les différents nocicepteurs	9
2.1.1.1.1. Les mécanorécepteurs	9
2.1.1.1.2. Les récepteurs polymodaux	9
2.1.1.2. Mécanisme d'action des nocicepteurs.....	10
2.1.1.2.1. Les médiateurs périphériques	10
2.1.1.2.2. Les médiateurs périphériques directement liés à la lésion tissulaire	10
2.1.1.2.3. Les médiateurs périphériques liés au phénomène inflammatoire	11
2.1.1.2.4. Les neurotransmetteurs libérés par les boutons terminaux	12
2.1.2. Les fibres nerveuses afférentes primaires : le nerf trijumeau	14
2.1.2.1. Les fibres Aδ.....	15
2.1.2.2. Les fibres C.....	15
2.2. La transmission : au niveau segmentaire.....	17

2.2.1. Les voies nociceptives de la face organisation du complexe sensitif du trijumeau	17
2.2.2. Les neurones impliqués	19
2.2.2.1. Les neurones nociceptifs spécifiques	20
2.2.2.2. Les neurones à convergence.....	20
2.3. Le traitement des stimuli nociceptifs	22
2.3.1. Les projections thalamiques des afférences trigéminales.....	22
2.3.1.1. Les projections thalamiques à partir du noyau principal.....	22
2.3.1.2. Les projections thalamiques à partir du noyau spinal	23
2.3.2. Les projections au niveau diencephalique	24
2.3.2.1. Sur l'hypothalamus	24
2.3.2.2. Sur le striatum	25
2.3.2.3. Sur le système limbique	25
2.3.2.4. Sur la réticulée.....	25
2.3.3. Les projections corticales	25
2.3.3.1. Sur le cortex spécifique ou somesthésique	26
2.3.3.2. Sur le cortex non spécifique	28
2.3.4. Les contrôles des afférences nociceptives	28
2.3.4.1. Au niveau segmentaire : système de contrôle de la « porte d'entrée »	28
2.3.4.2. Les contrôles descendants	30
2.3.4.3. Le contrôle inhibiteur diffus induit par la stimulation nociceptive	32
3. La composante subjective de la douleur	36
3.1. La composante affectivo-émotionnelle et comportementale de la douleur	36
3.2. La composante cognitive de la douleur	36
3.2.1. Description.....	36
3.2.1.1. L'anticipation et l'attente	36
3.2.1.2. La mémorisation.....	37
3.2.1.3. Le processus d'attention et de distraction	37
3.2.1.4. Les expérimentations personnelles	38
3.2.2. Intégration cognitive du signal douloureux.....	38

4. Spécificité de la douleur bucco-dentaire	39
4.1. Caractéristiques générales des douleurs bucco-dentaires	
40	
4.2. Caractéristiques anatomo-physiologiques des douleurs	
bucco-dentaires.....	40
4.2.1. L'innervation sensitive et végétative de l'organe dentaire.....	40
4.2.2. L'organe dentaire : un organe clos.....	41
5. Évaluation de la douleur.....	41
5.1. Types de douleur.....	41
5.1.1. La douleur aiguë.....	41
5.1.2. La douleur chronique.....	42
5.2. Évaluation de la douleur.....	42
5.2.1. L'échelle numérique (EN)	42
5.2.2. L'échelle verbale simple (EVS).....	42
5.2.3. Les échelles visuelles analogiques (EVA)	42
5.2.4. Le questionnaire de la douleur de Saint Antoine (QDSA)	43
LE PARACÉTAMOL	46
1. Présentation générale du paracétamol	47
1.1. Chimie du paracétamol.....	47
1.1.1. La formule chimique	47
1.1.2. Dénominations.....	47
1.1.3. Classe chimique	48
1.1.4. Synthèse.....	48
1.2. Pharmacodynamie du paracétamol.....	48
1.2.1. Mécanisme d'action	48
1.2.2. Propriétés pharmacologiques.....	49
1.2.2.1. Action analgésique centrale et périphérique.....	49
1.2.2.2. Action antipyrétique.....	50
1.2.2.3. Vers de nouvelles applications.....	50
1.2.3. Effets secondaires.....	51
1.2.4. Conditions de délivrance et date de péremption	51

1.3. Pharmacocinétique du paracétamol.....	51
1.3.1. Absorption du paracétamol.....	51
1.3.2. Distribution du paracétamol.....	52
1.3.3. Métabolisme du paracétamol	53
1.3.3.1. La métabolisation hépatique.....	53
1.3.3.1.1. Les réactions de fonctionnalisation	53
1.3.3.1.2. Les réactions de conjugaison	54
1.3.3.2. Le cytochrome P450 (CYP).....	54
1.3.3.2.1. Généralités	54
1.3.3.2.2. Les principales isoformes hépatiques	54
1.3.3.2.3. Modulation qualitative et quantitative des CYP.....	55
1.3.3.3. La métabolisation du paracétamol	55
1.3.4. Élimination du paracétamol.....	58
1.3.5. Posologie	58
1.3.5.1. La posologie usuelle chez le patient adulte sain	59
1.3.5.2. La posologie usuelle chez les patients à risque et l'enfant	59
1.3.5.3. Biologie	60
2. Intoxication au paracétamol : mécanisme et facteurs	
de risque	61
2.1. Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol.....	61
2.1.1. La déplétion en glutathion.....	61
2.1.1.1. Généralités et synthèse du glutathion	61
2.1.1.2. Le rôle antioxydant du glutathion.....	62
2.1.1.3. Le rôle piègeur du glutathion : conjugaison entre la NAPQI et le glutathion.....	63
2.1.2. La formation d'adduits protéiniques	64
2.1.3. Le dysfonctionnement mitochondriale	66
2.1.4. Le stress oxydatif	66
2.1.4.1. Le peroxyde d'hydrogène.....	66
2.1.4.2. La nitration.....	67
2.1.5. L'inflammation : rôle des cellules de Kupffer	68
2.2. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité.....	70

2.2.1. Les variations intraindividuelles	70
2.2.1.1. L'âge	70
2.2.1.2. La grossesse	71
2.2.1.3. L'hygiène de vie	71
2.2.1.3.1. L'alimentation	71
2.2.1.3.2. L'alcool	72
2.2.1.4. Les interactions médicamenteuses	74
2.2.1.4.1. Les différents médicaments contenant du paracétamol	74
2.2.1.4.2. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques	
77	
2.2.1.5. Consommateur régulier de paracétamol	79
2.2.1.5.1. À doses thérapeutiques	79
2.2.1.5.2. À doses supra thérapeutiques	81
2.2.2. Les variations interindividuelles	81
3. Les différents types d'intoxications au paracétamol	82
3.1. Les manifestations cliniques de l'intoxication aiguë	82
3.1.1. La phase 1	82
3.1.2. La phase 2	83
3.1.3. La phase 3	83
3.1.4. La phase 4	83
3.2. Intoxication aiguë	84
3.2.1. Fréquence	84
3.2.2. Dose.....	86
3.2.3. Prise en charge.....	86
3.2.3.1. L'examen clinique	86
3.2.3.2. Les examens complémentaires	87
3.2.3.3. Évaluation du risque hépatotoxique	88
3.2.3.3.1. Le nomogramme de Prescott	88
3.2.3.3.2. Le nomogramme de Rumack-Matthew	89
3.2.3.3.3. Le nomogramme de Buckley	91
3.2.3.3.4. Les nomogrammes complémentaires adaptés de	
SILVILOTTI <i>et al</i>	92
3.2.4. Traitement	93

3.2.4.1.	La décontamination digestive	93
3.2.4.2.	Le traitement médicamenteux par la N-acétylcystéine (NAC)	94
3.2.4.2.1.	Présentation de la N-acétylcystéine (NAC)	94
3.2.4.2.2.	Administration de la N-acétylcystéine (NAC)	95
3.2.4.2.3.	Posologie de la N-acétylcystéine (NAC)	97
3.3.	Intoxication par ingestions répétées	100
3.3.1.	Fréquence	100
3.3.1.1.	Le surdosage antalgique et l'automédication	103
3.3.1.2.	Cas particulier : les algies dentaires et le surdosage en paracétamol 104	
3.3.1.3.	Surdosage antalgique, automédication et algies dentaires.....	109
3.3.2.	Dose.....	112
3.3.3.	Prise en charge.....	112
3.4.	Déclaration des surdosages	113
3.4.1.	Le centre anti poison et de toxicovigilance.....	113
3.4.2.	Le centre de pharmacovigilance.....	114
3.4.2.1.	Présentation.....	114
3.4.2.2.	Déclaration au Centre Régional de PharmacoVigilance.....	116
4.	Paracétamol et Santé publique	121
4.1.	Informations internationales	121
4.2.	Informations nationales.....	122
4.3.	Informations régionales.....	124
ÉTUDE STATISTIQUE	125
1.	Les objectifs de l'étude	127
1.1.	Objectif principal	127
1.2.	Objectifs secondaires	127
2.	Matériel et méthode	128
2.1.	Les différents établissements.....	128
2.1.1.	CHR Metz.....	128
2.1.1.1.	Les données administratives.....	128
2.1.1.2.	Les opérateurs.....	128

2.1.2. CHU SAS Nancy.....	129
2.1.2.1. Les données administratives	129
2.1.2.2. Les opérateurs.....	129
2.1.3. CHR Thionville	130
2.1.3.1. Les données administratives	130
2.1.3.2. Les opérateurs.....	130
2.2. Les patients interrogés.....	131
2.2.1. Les critères d'inclusion de l'étude.....	131
2.2.2. Les critères de non inclusion de l'étude	131
2.3. Méthode.....	131
2.3.1. Étude préliminaire	131
2.3.1.1. Les renseignements administratifs	132
2.3.1.2. Le motif de consultation.....	132
2.3.1.3. Les médicaments pris pour diminuer la douleur	133
2.3.2. Étude définitive.....	133
2.3.2.1. Description du questionnaire patient.....	134
2.3.2.1.1. Les renseignements administratifs et médicaux	135
2.3.2.1.2. Le motif de consultation	135
2.3.2.1.3. Les médicaments pris pour diminuer la douleur.....	135
2.3.2.2. Description du questionnaire praticien.....	136
2.4. Recueil des données.....	139
2.5. Analyse statistique des données.....	139
3. Résultats	139
3.1. Profil des patients consultant sans rendez-vous.....	140
3.1.1. Âge et sexe de la population	140
3.1.2. Nature du suivi dentaire de la population	141
3.1.3. Motifs de consultation et population.....	141
3.2. Automédication : origine et dose	144
3.2.1. Origine des médicaments.....	144
3.2.2. Description des antalgiques et dose	146
3.3. Terrain ou facteurs aggravants.....	147
3.4. Douleur et diagnostics.....	148

3.4.1. Douleur et population	148
3.4.1.1. Douleur avant la consultation	148
3.4.1.2. Douleurs après la consultation.....	148
3.4.2. Intensité douloureuse et diagnostic	148
3.4.2.1. Méthode.....	148
3.4.2.2. Analyse et résultats	149
3.4.3. Diagnostic à l'origine des douleurs.....	149
3.4.4. Prise en charge thérapeutique.....	150
3.4.5. Prise en charge médicamenteuse.....	151
3.4.5.1. Les antalgiques	151
3.4.5.2. Les antibiotiques.....	151
3.4.5.3. Les anti-inflammatoires	151
3.4.5.4. Les bains de bouche.....	151
3.5. Mésusage antalgique	152
3.5.1. Suspicion de mésusage.....	152
3.5.2. Mésusage et diagnostic	152
3.5.2.1. La pulpite	153
3.5.2.2. La nécrose	155
3.5.2.3. Les infections	155
3.5.3. Signes cliniques de surdosage et prise en charge	157
3.5.3.1. Signes cliniques de surdosage.....	157
3.5.3.2. Prise en charge des patients ayant pris des antalgiques	157
4. Discussion et limites	158
4.1. Discussion	158
4.1.1. Le profil des patients	158
4.1.2. Les pathologies bucco-dentaires et prise antalgique.....	158
4.2. Limites.....	160
4.2.1. Particularité des différents sites	160
4.2.2. De nombreux opérateurs	160
4.2.3. Taux de remplissage et formulation de certains items du questionnaire.....	161
4.2.4. Disponibilité des opérateurs	161
5. Conclusions de l'étude.....	161

CONCLUSION..... 163

ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Affiche « Mésusage du paracétamol dans la prise en charge de la douleur dentaire	123
<u>Annexe 2</u> : Bulletin de l'ordre régional des pharmaciens de Lorraine.....	124
<u>Annexe 1</u> : Courrier CRENHU	133
<u>Annexe 4</u> : Questionnaire Automédication Antalgique, Partie Patient	134
<u>Annexe 5</u> : Livret photographique d'aide à la distinction des médicaments	134
<u>Annexe 6</u> : Questionnaire Automédication Antalgique, Partie Praticien	136
<u>Annexe 7</u> : Aide mise à la disposition des opérateurs	139

Annexe 1 : Affiche « Mésusage du paracétamol dans la prise en charge de la douleur dentaire »

Mésusage du paracétamol dans la prise en charge de la douleur dentaire

C.CLEMENT^{1,2}, N. GAMBIER³, J. SCALA-BERTOLA³, L. JAVOT⁴, P. TRECHOT⁴, N. PETITPAIN⁴

¹ Secteur Accueil Santé du Centre de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaire, CHU de Nancy

² Département de Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie légale, Faculté d'Odontologie de Nancy

³ Service de Pharmacologie clinique et de Toxicologie, Hôpital Central, CHU de Nancy

⁴ Centre Régional de Pharmacovigilance, Hôpital Central, CHU de Nancy

Résumé

Utilisé en clinique depuis plus de 60 ans, le paracétamol fait néanmoins l'objet de fréquentes recommandations quant à son bon usage en automédication. Nous nous proposons, à travers une série de cas, de souligner un risque méconnu ou mésestimé d'intoxication involontaire au paracétamol chez des patients souffrant de pathologies dentaires.

Introduction

En chirurgie dentaire, la douleur est un problème quotidien et une raison fréquente de consultation. Aussi, de nombreux patients font appel aux antalgiques en vente libre ou à ceux listés, obtenus lors de prescriptions antérieures, afin de soulager leur douleur dentaire avant même de consulter. Parmi les molécules les plus couramment utilisées, peuvent être citées le paracétamol, l'aspirine, l'ibuprofène ou le naproxène. Contrairement aux autres molécules antalgiques, le paracétamol a fait la preuve de son innocuité aux doses recommandées. Néanmoins, des ingestions répétées de paracétamol à des doses supratherapeutiques peuvent conduire à une hépatotoxicité (Figure 1) qui peut se traduire par une perturbation du bilan biologique hépatique, une insuffisance hépatique aigue ou à l'extrême le décès du patient. Les patients souffrant de pathologies dentaires sont de ce fait, des patients à risque vis-à-vis d'une intoxication involontaire au paracétamol. L'intoxication involontaire au paracétamol dans ce groupe de population est un problème qui a déjà pu être soulevé dans d'autres pays tels que le Royaume Uni^{1,2} ou l'Australie³ mais jamais en France.

Nous nous proposons d'exposer une série de 13 cas d'intoxications involontaires au paracétamol signalées au centre régional de pharmacovigilance de Lorraine durant la période de Janvier à Septembre 2009.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

Age	Sexe	Poids (kg)	Dose* (g)	Durée d'ingestion (h)	DSI** (mg/kg/24h)	NAC	Facteurs de risque
24	F	74	7	22	71	Non	-
36	F	64	8	16	195	Oui	-
39	F	55	16	26	269	Oui	-
20	M	74	5	19	86	Non	-
23	M	65	11	38	108	Oui	Alcool
24	M	62	36	50	278	Non	Cannabis
25	M	79	11	20	168	Non	-
26	M	105	16	34	108	Non	Alcool
31	M	76	32	12	842	Oui	Heroin, Méthadone
33	M	64	6	24	94	Non	-
38	M	66	9	24	137	Non	Buprénorphine
39	M	62	35	92	150	Non	-
47	M	80	9,5	24	119	Non	-

* Ingestion supratherapeutique répétée : Dose > 4g/24h (Frank FS et al.⁵)

** DSI: Dose Supposée Ingerée

Discussion

L'hépatotoxicité du paracétamol est un problème de santé publique bien connue qui a conduit de nombreuses instances (FDA en 2009 ; AFSSAPS en 2008) à rédiger des recommandations à destination des professionnels de santé comme des patients afin d'en limiter le risque. Cependant, à la vue des cas présentés, il semble évident que ce problème soit méconnu ou mésestimé dans la population des patients consultant en urgences dentaires.

Les caractéristiques de population des cas rapportés sont en accord avec de précédentes études épidémiologiques⁶. Les patients à risque semblent être des patients jeunes (20-40 ans), plutôt des hommes et des patients marginalisés parfois consommateurs de stupéfiants ou d'alcool. Il est à noter que ces patients sont d'autant plus à risque qu'il est impossible d'utiliser le normogramme de Rumack-Matthew, validé pour des ingestions aiguës de paracétamol et permettant la décision d'un traitement par N-acétylcystéine (NAC). De plus, les faibles taux de paracétamolémies et les bilans biologiques hépatiques normaux ou légèrement perturbés observés dans cette série rendent l'évaluation de la sévérité de l'intoxication d'autant plus difficile.

Cette première série de cas d'intoxication involontaire au paracétamol constitue un signal d'alarme que les personnels soignants du domaine dentaire ne doivent pas mésestimer. Il est important qu'ils rappellent les règles de bon usage des antalgiques à leurs patients et notamment à ceux dont le risque est élevé (patients jeunes, éthyliques, marginalisés). Enfin, l'incitation des patients à consulter dès les premiers signes de douleur dentaire paraît nécessaire. Rappelons ici, que de nombreuses douleurs dentaires associées à des pathologies traitées au service des urgences dentaires ne cèdent pas aux antalgiques et que le geste thérapeutique est le meilleur traitement des douleurs en odontologie.

Conclusion

Ces cas d'intoxication involontaire au paracétamol mettent en évidence les risques liés au mésusage du paracétamol par les patients atteints de pathologies dentaires. A ce premier signal d'alarme devrait faire suite une étude prospective permettant d'évaluer de façon plus précise ce problème et d'élargir cette enquête aux autres molécules antalgiques.

Références

1. Thomas MH, Marcus S, Stuart K et al. Paracetamol overdose as a result of dental pain requiring medical treatment - two case reports. *Br Dent J* 2007; 203: 25-8.
2. Melnick R, Harley KE. Paracetamol Overdose in a Teenager Following Placement of a Fixed Appliance. *Dent Update* 2009; 36: 33-5.
3. Howard KJ, Ryan NL, Dart RC et al. Overuse of non-prescription analgesics by dental clinic patients. *BMJ Oral Health* 2008; 8: 33.
4. James LP, Mason PR, Hanson JA. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1499-506.
5. Frank FS, Daly MB, O'Grady J et al. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 393-8.
6. Myers RP, Li B, Shabert AS. Emergency department visits for acetaminophen overdose - a Canadian population-based epidemiologic study (1997-2002). *CJEM* 2007; 9: 267-74.

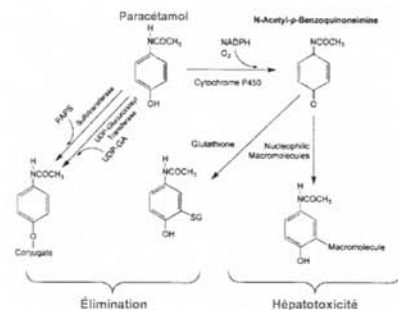
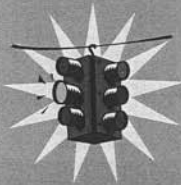


Figure 1 : Métabolisme du Paracétamol (selon James et al.⁴).

Observations (Tableau 1)

Durant ces 9 mois, 13 cas d'intoxications involontaires au paracétamol ont été déclarés au centre régionale de pharmacovigilance de Lorraine par le SAS (Service Accueil Santé) du centre de soins, d'enseignement et de recherche dentaire de Nancy. Cette série de patients est constituée de 3 femmes (24-39 ans) et 10 hommes (20-47 ans) et 9 présentaient lors de leur admission un ou plusieurs signes cliniques à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, pâleur, sueur ou anorexie. Les pathologies dentaires de ces patients étaient à type de nécrose pulpaire, abcès, pulpite, algie vasculaire de la face, cellulite secondaire ou lésion inflammatoire périapicale. Les doses de paracétamol supposées ingérées variaient de 71 à 842 mg/kg/24h et les temps d'ingestion de 12 à 92 heures. Les paracétamolémies réalisées chez 10 patients furent nulles dans 7 cas et positives dans 3 cas (5, 11 et 53mg/L). Sur les 9 bilans biologiques hépatiques effectués, 4 étaient légèrement perturbés (ASAT/ALAT et γ -GT) et se sont normalisés dans les 48 heures. 4 patients ont bénéficié d'un traitement antidotique à base de N-acétylcystéine. Les facteurs de risque qui ont pu être mis en évidence furent la consommation d'alcool ou de stupéfiants (cannabis, opiacés).



Alertes

Vous recevez régulièrement des alertes par mail et/ou par votre grossiste répartiteur. Celles-ci ne sont possibles que grâce à la vigilance d'un certain nombre d'entre vous.

En cas de suspicion :

- d'un vol d'ordonnance, de carte et/ou tampon professionnel,
- d'une falsification,

- d'un détournement d'usage d'un médicament,
- de nomadisme, ...

les alertes transmises au secrétariat du Conseil de l'Ordre permettent d'étayer les données que recueille chaque année le CEIP du Nord-Est.

Une alerte est établie suite à chaque signalement.

Elle est ensuite transmise au CEIP de façon anonyme. La collecte de ces données lui permet de faire ressortir des produits émergents et de stopper les fraudeurs en lien direct avec nos obligations de santé publique.

Merci de votre implication dans cette démarche qui contribue à la protection de la santé publique.



Attention aux
mélanges
de spécialités !

Paracétamol et algies dentaires

Vous trouverez en annexe un article visant à rappeler aux pharmaciens le risque, bien réel, d'**absorption massive de paracétamol par des patients.**

Cet article, écrit par Céline CLEMENT, Docteur en Chirurgie-Dentaire et Monique DURAND, a été validé par Claude ARCHIEN, chef de service du

Centre de soins odontologiques et Philippe TRECHOT, Pharmacien au Centre de Pharmacovigilance de Nancy.

Il vise à rappeler les nécessités d'une bonne observance du traitement prescrit.

Il est évident que la multiplication des présentations de paracétamol (princeps et génériques) et les dosages

Ig sont certainement à l'origine de ce grave problème de santé publique.

Ce rôle du pharmacien retenu dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien prendra place dans le projet de loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires.

Annexe 4

Préparations pédiatriques

Suite à une demande d'un confrère, il nous semble nécessaire de rappeler que les préparations magistrales pédiatriques sont de la compétence du pharmacien.

En effet, il est inconcevable que des parents aient un véritable "parcours du combattant" à effectuer pour trouver un pharmacien qui accepte d'effectuer

une préparation pour leur enfant.

Les difficultés d'ordre juridique, éthique ou galénique se posent. La responsabilité pharmaceutique serait pleinement engagée face à l'urgence d'une demande non satisfaite et la nécessité de santé publique qu'une telle demande de préparation aurait impliqué.



Certes les préparations magistrales sont aujourd'hui très encadrées mais encadrées ne veut pas dire interdites !

Paracétamol et algies dentaires : un premier constat alarmant

En quatre mois (Octobre 2008 à Janvier 2009), le Service Odontologique du CHU de Nancy déplore le recensement de cinq cas d'absorption abusive de paracétamol, seul ou en association (avec codéine, tramadol, dextropropoxyphène, caféine) pour algies dentaires. Trois hommes et deux femmes, entre 20 et 40 ans, ont ainsi absorbé de 10 à 12 grammes de paracétamol en 24 heures ou moins, avec parfois même consommation alcoolique « à visée antalgique ». En raison de la possibilité d'atteintes hépatiques et rénales sévères, voire fatales, tous ont été orientés vers les Urgences Médicales du CHU. Un patient a ainsi été hospitalisé plus de 24 heures.

Ces évènements suggèrent :

- la méconnaissance absolue par les patients des risques toxiques encourus par la prise médicamenteuse massive de paracétamol, malgré la présence de signes évocateurs (nausées, vomissements),
- le non-respect des posologies et des intervalles entre deux prises préconisés par les laboratoires pharmaceutiques sur la notice du médicament,
- l'ignorance totale quant à la prise de la même molécule sous des présentations différentes,
- et finalement la mise à disposition d'un très grand nombre de produits à visée antalgique concourant à leur banalisation : « ils ne peuvent faire de mal puisqu'ils sont censés supprimer la douleur ».

Il est très probable que ces phénomènes seraient minimisés si le recours aux soins dentaires s'effectuait plus précocement, c'est - à - dire à un stade où l'algie reste tolérable. Les principales raisons de la consultation tardive évoquées systématiquement demeurent la grande peur des soins dentaires ou de la douleur, la négligence, le non-respect de la prise de rendez-vous et un manque d'assiduité aux soins.

Céline CLEMENT

Docteur en Chirurgie-Dentaire,

- Ex-Assistante en "Epidémiologie, Santé Publique, Odontologie Légale et Economie de la Santé" de la Faculté d'Odontologie de Nancy,

- Chargée d'enseignement (dans ces mêmes disciplines),

- Aide praticien hospitalier (dans le Secteur Accueil Santé) du Service d'Odontologie du CHU de Nancy.

Paracétamol : attention aux mélanges de spécialités !

Face aux accidents iatrogènes rapportés par Céline CLEMENT, nous ne pouvons qu'être interpellés en tant que pharmacien. Il faut prendre conscience de ces accidents et les garder à l'esprit dans notre exercice quotidien.

En effet, ces exemples concrets mettent en évidence que des conseils de base ne sont pas toujours compris par les patients et rappellent combien il est nécessaire de répéter certains messages :

- aucun médicament n'est à prendre sans précaution et sans l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien,
- l'association de plusieurs médicaments même sans ordonnance et/ou en libre accès peuvent avoir des conséquences dramatiques.

Au final, ces cas d'absorption massive de paracétamol peuvent utilement étayer nos explications sur le risque potentiel de TOUT médicament, avec ou sans ordonnance y compris ceux qui sont en accès direct dans nos officines.

Renforçons notre rôle de conseil sans omettre de gérer de façon exhaustive la totalité des médicaments dispensés en usant sans restriction du dossier pharmaceutique.

Monique DURAND

Présidente crop Lorraine

Absorption massive de Paracétamol - février 2009 - Céline Clément & Monique Durand

ANNEXE 4

Bulletin Ordinal CROP Lorraine
Avril 2009

Annexe 3 : courrier CRENHU

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE



Comité de Réflexion Ethique Nancéien Hospitalo-Universitaire

XD/CM

Professeur Xavier DUCROCQ
Président
☎ 03.83.15.79.75
x.ducrocq@chu-nancy.fr

Mme Marie-Christine GUTIERREZ
Vice-Présidente
☎ 03.83.15.43.03
m-christine.gutierrez@laposte.net

Mme Marie-Céline SIMON
Documentaliste
☎ 03.83.15.76.26
mc.simon@chu-nancy.fr

Mme Christelle MIKLAS
Secrétaire Médicale
☎ 03.83.15.43.03
c.miklas@chu-nancy.fr

Vandoeuvre-Les-Nancy,
Le 16 mars 2011.

Madame le Docteur Céline CLEMENT
Praticien Attaché
Service Odontologique du CHU de Nancy
Rue du Dr Heydenreich
54035 NANCY CEDEX

Objet :

Réponse à votre saisine en date du 11 mars 2011.

Madame,

Votre saisine concernant l'étude « DAntaLor » a été examinée en séance plénière du C.R.E.N.H.U. ce 15 mars 2011. Le projet d'étude a été présenté et discuté avec les membres présents. Il n'y a pas d'obstacle sur le plan éthique ou en terme de protection des personnes au déroulement de cette étude.

Elle semble d'ailleurs ne pas devoir faire appel à un fichier nominatif et par conséquent il n'y a, si tel est le cas, pas lieu d'une déclaration à la CNIL.

La seule remarque a concerné les moyens d'identification des addictions qui apparaissent assez subjectifs et donc de valeur discutable. En effet, cette donnée est recherchée auprès du Praticien et non auprès du patient.

Par conséquent, le C.R.E.N.H.U. donne un avis favorable au déroulement de cette étude.

Vous remerciant de votre confiance, je vous adresse, Madame, au nom des membres du C.R.E.N.H.U., mes meilleures salutations.


Professeur Xavier DUCROCQ
Président du C.R.E.N.H.U.



ETUDE D'AntaLOR



Mésusage Antalgique consécutif d'algies Dentaires en consultation odontologique hospitalière sans rendez vous en région Lorraine

Afin de mieux comprendre et de mieux prendre en charge votre douleur dentaire, nous vous proposons de remplir, de façon anonyme, les deux premières pages de ce questionnaire.

Nous vous remercions de votre participation à cette étude

I. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS ET MEDICAUX	
Êtes-vous ?	
Sans emploi <input type="checkbox"/>	retraité <input type="checkbox"/> en activité <input type="checkbox"/> <i>si oui, quelle est votre profession ?</i>
Êtes-vous ?	
Une femme <input type="checkbox"/>	Un homme <input type="checkbox"/> Quel est votre poids ? kg
Quel est votre âge : ans	Quelle est votre taille ? cm
Avez-vous un chirurgien-dentiste traitant ?	
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
II. MOTIF DE CONSULTATION	
Consultez-vous pour une douleur ?	
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autre motif <input type="checkbox"/>	Problème avec un appareil de prothèse <input type="checkbox"/> Perte d'une couronne <input type="checkbox"/> Fracture dent <input type="checkbox"/> Œdème (gonflement) <input type="checkbox"/> Problème de gencive <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>
Avez-vous consulté avant aujourd'hui pour ce problème dentaire ?	
Un médecin	Un chirurgien-dentiste
Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si vous consultez pour douleur	
cochez ci-dessous le chiffre de 0 à 10 correspondant à l'intensité de votre douleur ressentie	

en ce moment

pas de douleur										Douleur maximale imaginable
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

cochez ci-dessous le chiffre de 0 à 10 correspondant à l'intensité **maximale** ressentie **depuis l'apparition de cette douleur**

pas de douleur										Douleur maximale imaginable
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

III. LES MEDICAMENTS PRIS POUR DIMINUER VOTRE DOULEUR DENTAIRE

Avez-vous pris des médicaments contre la douleur dans les 15 derniers jours pour ce problème dentaire ? Oui Non

Si oui :
ont-ils été prescrits par un médecin ? Oui Non

par un chirurgien-dentiste ? Oui Non

avez-vous utilisé des médicaments qui vous avaient été prescrits pour un autre problème ? Oui Non

avez-vous utilisé des médicaments de quelqu'un d'autre ? Oui Non

ces médicaments ont-ils été achetés sans ordonnance ? Oui Non

Si vous avez pris des médicaments sans ordonnance pour traiter cette douleur comment vous êtes vous renseigné pour les utiliser (plusieurs réponses possibles) ?

- | | | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Notices des médicaments | <input type="checkbox"/> | Entourage, bouche à oreilles | <input type="checkbox"/> |
| Médicaments anciens | <input type="checkbox"/> | Pas de prise de renseignements | <input type="checkbox"/> |
| Douleur qui a guidé la prise | <input type="checkbox"/> | Internet | <input type="checkbox"/> |
| Pharmacie | <input type="checkbox"/> | Publicité média | <input type="checkbox"/> |

Quels sont tous les médicaments que vous avez pris au cours des 15 derniers jours préciser le dosage et la raison ?

Quel jour ?	Médicaments	Forme (comprimé, comprimé effervescent, comprimé orodispersible, gelule,..)	Nombre de comprimés, gélules pris par jour	Origine (cochez)		
				Prescrit pour cette douleur dentaire ?	En pharmacie sans ordonnance	autre
Aujourd'hui						
Hier						
Avant-hier						

Entre 3 et 15 jours						

Si vous avez pris des médicaments contre la douleur ces 15 derniers jours

Pensez-vous qu'il existe une dose maximale à ne pas dépasser ?

Oui Non Ne sait pas

Pensez-vous avoir dépassé la dose maximale ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, précisez pour quel(s) médicament(s) ?

Médicament	Dose maximale quotidienne recommandée

Vous est-il déjà arrivé, dans votre vie, de prendre des médicaments **contre la douleur** sans ordonnance ?

Jamais Parfois Souvent

Annexe 5 : Livret photographique d'aide à la distinction des médicaments







Annexe 6 : Questionnaire Automédication Antalgique, Partie Praticien

Centre			
CHR Thionville <input type="checkbox"/>	CHR Metz <input type="checkbox"/>	CHU Nancy <input type="checkbox"/>	
Type de consultation			
De jour <input type="checkbox"/>	Astreinte de nuit <input type="checkbox"/>	Astreinte de WE <input type="checkbox"/>	
Critère(s) d'exclusion à l'enquête ?			
Refus de répondre <input type="checkbox"/>	Trouble Mnésique <input type="checkbox"/>	Patient mineur non accompagné <input type="checkbox"/>	
Terrain ou facteurs aggravants			
Anticoagulants oraux <input type="checkbox"/>	Difficulté de compréhension <input type="checkbox"/>	Comportements addictifs :	
Insuffisance Hépatique <input type="checkbox"/>	Insuffisance Cardiaque <input type="checkbox"/>	✓ Alcool <input type="checkbox"/>	✓ Héroïne <input type="checkbox"/>
Insuffisance Rénale <input type="checkbox"/>	Insuffisance Respiratoire <input type="checkbox"/>	✓ Cocaïne <input type="checkbox"/>	
Traitement inducteur enzymatique hépatique <input type="checkbox"/> (=antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital = antiviraux : efavirenz, nevirapine = autres : pioglitazone, rifampicine, bosentan, millepertuis)	Prise d'alcool à visée antalgique ces 3 derniers jours <input type="checkbox"/>	✓ Cannabis <input type="checkbox"/>	
		Si consommation des substances illicites pour gérer ce problème algique dentaire, préciser laquelle :	
Traitement médicamenteux usuel			
Traitement médicamenteux pris actuellement			
Prise médicamenteuse antalgique			
Quels sont les médicaments pris contre la douleur au cours des 3 derniers jours?			

Jour	Médicaments (nom commercial et dosage)	Forme galénique (cp, cp efferv, gel, cp orodispers,..)	Quantité prise	Heure de prise
J0 = ce jour				
J-1 = hier				
J-2 = avant-hier				

Prise médicamenteuse antalgique				
<i>Quels sont les médicaments pris contre la douleur pris de J-3 à J- 15?</i>				
Jour	Médicaments (nom commercial et dosage)	Forme galénique (cp, cp efferv, gel, cp orodispers,..)	Quantité prise	Heure de prise
Entre J-3 et J-15				

Présence d'une suspicion de mésusage médicamenteux			
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
Si oui, médicament(s) ou classe(s) concerné(s)			
AINS ≠ aspirine <input type="checkbox"/>	Aspirine <input type="checkbox"/>	Codéine <input type="checkbox"/>	Niveau III <input type="checkbox"/>
Paracétamol <input type="checkbox"/>	Tramadol <input type="checkbox"/>	Dextropropoxyphène <input type="checkbox"/>	
Existe-t-il des signes cliniques de surdosage ?			
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
Anorexie <input type="checkbox"/>	Douleur épigastrique <input type="checkbox"/>	Nausée <input type="checkbox"/>	Pâleur <input type="checkbox"/>
Vomissement <input type="checkbox"/>	Sueur <input type="checkbox"/>	Douleur hypochondre droit <input type="checkbox"/>	Autres <input type="checkbox"/>
Tachycardie <input type="checkbox"/>	Sensation vertigineuse <input type="checkbox"/>	Myosis <input type="checkbox"/>	Préciser :
Mesures prises liées au mésusage médicamenteux			
Aucune ou arrêt du traitement recommandé <input type="checkbox"/>	Appel centre anti poison <input type="checkbox"/>	Adressé au SAU <input type="checkbox"/>	Déclaration en pharmacovigilance (à faire) <input type="checkbox"/>
Diagnostic dentaire final retenu			
Pulpite <input type="checkbox"/>	Nécrose	GUN	<input type="checkbox"/>

Lésion muqueuse	<input type="checkbox"/>	Infection	<input type="checkbox"/>	Lésion dentinaire
		parodontale	<input type="checkbox"/>	
Syndrome septum	<input type="checkbox"/>	Alvéolite		Prothèse
			<input type="checkbox"/>	
Abcès alvéolaire aiguë	<input type="checkbox"/>	Suite Opérateur		
et/ou cellulite			<input type="checkbox"/>	Traumatisme
		≠ alvéolite		<input type="checkbox"/>
				Mobilité dentaire
				<input type="checkbox"/>

Y-a-t-il eu un acte thérapeutique réalisé ?

Oui Non

Si oui, lequel ?

Traitement prescrit après consultation aux urgences dentaires

Antalgiques- Préciser :

Antibiotiques Anti-inflammatoires Bains de bouche

Autres Préciser :

Douleur

Si douleur, faites cocher ci-dessous le chiffre de 0 à 10 correspondant à l'intensité de la douleur de votre patient après mise en œuvre du geste d'urgence dentaire

pas de douleur											Douleur maximale imaginable
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

Annexe 7 : Aide mise à la disposition des opérateurs



ETUDE D'AntaLOR



Mésusage aux Antalgiques consécutif d'algies Dentaires en consultation odontologique Hospitalière sans rendez vous en région Lorraine

Quand avoir une suspicion de surdosage aux antalgiques?				
	Sujet adulte SANS facteur de risque :			
<p>PARACETAMOL</p> <p>Signes cliniques : pâleur, nausées, sueur, vomissements, anorexie, douleur épigastrique, douleur hypochondre droit.</p> <p>Attention : potentiellement asymptomatique dans les 1ères 24 heures</p>	Si prise UNIQUE	POIDS PATIENT	POSOLOGIE TOXIQUE =150mg/kg/24h	
		60kg	9g	
		70kg	10,5g	
		80kg	12g	
		Si prises suprathérapeutiques répétées : sur 24h	POIDS PATIENT	POSOLOGIE TOXIQUE =150mg/kg/24h
			60kg	9g/24h
			70kg	10,5g/24h
		Si prises suprathérapeutiques répétées : sur 48h	POIDS PATIENT	POSOLOGIE TOXIQUE =125mg/kg/24h
			60kg	7,5g/24h
	70kg		8,75g/24h	
	Si prises suprathérapeutiques répétées : sur 72h	POIDS PATIENT	POSOLOGIE TOXIQUE =100mg/kg/24h	
		60kg	6g/24h	
		70kg	7g/24h	
		<p>Sujet adulte AVEC UN OU PLUSIEURS FACTEURS DE RISQUE (sujet cirrhotique, alcoolique chronique, dénutri, avec troubles du comportement alimentaire, traitement par inducteur enzymatique, pathologies inflammatoires)</p> <p>Si prise > 4g /24h</p>		
	AINS	Ibuprofène	POIDS	POSOLOGIE

Signes cliniques : léthargie, somnolence, nausées, vomissements et douleur épigastrique	(ADVIL, ANTARENE, BRUFEN, NUROFEN, NUREFLEX, SOLUFEN, SPIFEN, SPEDIFEN)	PATIENT	TOXIQUE =400mg/kg/24h
		60kg	24g
		70kg	28g
		80kg	32g
	Acide méfénamique =PONSTYL et Phénylbutazone =BUTAZOLIDINE	Dose toxique adulte = 2g	
	Autres molécules AINS	Dose toxique adulte 10 fois la dose thérapeutique	
« Les posologies toxiques indiquées ne sont valables qu'en cas de prise d'une seule molécule. En cas d'association de plusieurs molécules, ou si dépassement de la dose toxique pour une seule molécule, la situation doit être étudiée au cas par cas, et le CAPTV doit être consulté pour avis »			



Mésusage aux [Antalgiques](#) consécutif d'algies [Dentaires](#) en consultation odontologique Hospitalière sans rendez vous en région [Lorraine](#)

Quand avoir une suspicion de surdosage aux antalgiques?	
TRAMADOL Signes cliniques : Myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, dépression respiratoire, coma, convulsions	dose toxique = 500 mg
CODEINE Signes cliniques : cyanose, bradypnée, somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie	dose toxique = 200 mg
DEXTROPROPOXYPHENE	dose toxique = 500 mg

Signes cliniques :

troubles de la conscience pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma. Nausées, vomissements, douleurs abdominales, dépression respiratoire pouvant aller de la simple dyspnée jusqu'à l'apnée. Myosis, convulsions, délire, cyanose, collapsus, mort par arrêt cardiaque

« Les posologies toxiques indiquées ne sont valables qu'en cas de prise d'une seule molécule. En cas d'association de plusieurs molécules, ou si dépassement de la dose toxique pour une seule molécule, la situation doit être étudiée au cas par cas et le CAPTV doit être consulté pour avis »

(Téléphone CAPTV = 03-83-32-36-36 ou 5-26-26 à Nancy)



ETUDE D'AntaLOR



Mésusage aux Antalgiques consécutif d'algies Dentaires en consultation odontologique Hospitalière sans rendez vous en région Lorraine

Quelle suspicion de mésusage antalgique ?	procédure suivre en cas de
<p>① Contactez le Centre Anti Poisons (CAPTV) (03-83-32-36-36 ou 5-26-26)</p>	<p>Informations à donner :</p> <ul style="list-style-type: none">• Poids/taille patient• nom de molécule en cause/dosage/quantité absorbée/heure de dernière prise• téléphone patient/ département de résidence <p>CAPTV confirme ou non :</p> <ul style="list-style-type: none">• le risque d'intoxication,• la nécessité d'adresser aux urgences médicales,• la procédure médicale à mettre en place
<p>② Résolution</p>	<p>Du problème algique d'origine dentaire à l'origine de la prise suprathérapeutique</p>

	Rq : ne pas oublier l'évaluation finale de douleur + fin questionnaire praticien
③ Orientation du patient vers	Les urgences médicales (SAU) (avec courrier d'accompagnement ou appel), si surdosage confirmé par CAPTV
④ Noter sur questionnaire praticien/patient	En haut de page : « A déclarer » (pour déclaration obligatoire de pharmacovigilance réalisée ultérieurement par Dr C Clément et Claire Collin)



ETUDE DAntaLOR



Mésusage aux **Antalgiques** consécutif d'algies **Dentaires** en consultation odontologique Hospitalière sans rendez vous en région **Lorraine**

Liste non exhaustive de molécules contenant : paracétamol/codéine/tramadol/dextropropoxyphène	
ACTIFED RHUME cp	500 mg paracétamol
CLARADOL 500 mg cp efferv séc	500 mg paracétamol
CLARADOL CODEINE 500mg/20mg cp séc	500 mg paracétamol, 20mg codéine
CODOLIPRANE cp séc ad	400 mg paracétamol, 20mg codéine
COMPRALGYL 400mg/20mg cp séc	400 mg paracétamol, 20mg codéine
DAFALGAN 1g ou 500mg cp pellic	500mg ou 1g paracétamol
DAFALGAN CODEINE cp pellic	500 mg paracétamol, 30mg codéine
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL RPG 30 mg/400mg gél	400 mg paracétamol, 30mg dextro
DI-ANTALVIC ou DI-ALGIREX gél adulte	400 mg paracétamol, 30mg dextro
DOLIPRANE 1000 mg ou 500 mg cp	1000 ou 500 mg paracétamol
DOLIRHUMEPRO	500 mg paracétamol
DOLKO 1g cp séc	1000 mg paracétamol
EFFERALGAN 500mg cp efferv séc	500 mg paracétamol
FERVEX SANS SUCRE gél p sol buv	500 mg paracétamol
GELUPRANE 500 mg gél	500 mg paracétamol
HUMEX RHUME cp/gél	500 mg paracétamol
IXPRIM 37,5mg/325mg cp pellic	37,5mg tramadol/325mg paracétamol
KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, cp	600 mg paracétamol, 50mg codéine

KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, cp	300 mg paracétamol, 25mg codéine
LAMALINE gél	300 mg paracétamol, 1mg morphine, 30mg caféine
LINDILANE 400mg/25mg cp	400mg paracétamol, 18,4 codéine
MIGRALGINE gél	400 mg paracétamol, 20mg codéine, 62,5mg caféine
MONOALGIC LP 100 mg, 200mg, 300mg	100 mg, 200mg, ou 300mg tramadol
PARALYOC 500 mg lyoph oral	500 mg paracétamol
PRONTALGINE cp	400 mg paracétamol, 25mg codéine, 50mg caféine
PROPOFAN cp	400 mg paracétamol, 27mg dextro
RHINOFEBRAL gél	240 mg paracétamol
RHUMAGRIP cp	500 mg paracétamol
VALDA RHUME	250mg paracétamol
ZALDIAR 37,5mg/325mg cp pellic	37,5mg tramadol/325mg paracétamol

BIBLIOGRAPHIE

1. GAUDY.JF. et ARRETO.CD., *Manuel d'analgésie en odontostomatologie*, 2^e édition. Paris : Masson, 2005, 174 p.
2. BOUCHER.Y., PIONCHON.P., *Douleurs oro-faciales : diagnostic et traitement*, Paris : Editions CdP, 2006, 159 p.
3. ASSOCIATION DENTAIRE FRANÇAISE (ADF), *Les satisfactions et attentes des patients à l'égard de leur chirurgien dentiste : enquête ADF-SOFRES*, novembre 1997, Paris : ADF, 1998
4. BALDÉ.S., *Les urgences et la douleur en odontologie : prise en charge dans un service hospitalier d'odontologie évaluation statistique*, Th.Chir.Dent., Nancy, 2007
5. FERET.J., *Gestion de la douleur en odontologie et pharmacodépendance*, Th.Chir.Dent., Nantes, 2007
6. VILLANUEVA.L, ROBOISSON.P, *Aspects périphériques et médullaires de la douleur trigéminal*, Réal.Clin., 1994, 5, (2) : 121-133
7. BOUCHER.Y, GODEFROY.J.N, *Neurophysiologie de la douleur, troisième partie*, Inf. Dent., 2000, n°33 : 2559-2566
8. OLLAT.H., *Céphalées et système trigémino-vasculaire Neuropsychiatrie : tendance et débats 2000* ; 11 : 29-42
9. ARTHUR C.GUYTON, *Neurosciences neuroanatomie et neurophysiologie*, Paddoue : PICCIN, 1996, 373 p.
10. *Comprendre la douleur pour mieux la combattre en Odontologie*, Paris : Association Dentaire Française, 2001, 48 p.
11. DALLEL.R., VILLANUEVA.L., WODA.A. et VOISIN.D., *Neurobiologie de la douleur trigéminal M/S : médecine sciences*, 2003 ; 19 (5) : 567-574
12. VITTE.E. et CHEVALLIER.JM., *Anatomie : Neuro-anatomie*, Paris : Flammarion, 1998, 234 p.
13. WODA.A, *Abrégé de physiologie oro-faciale*, Paris : MASSON, 1983, 229 p.
14. MONCONDUIT.L., VILLANUEVA.L., *Intégration et modulation de la douleur dans le système nerveux central*, Neuropsychiatrie : tendances et débats 2005 ; 27 : 45-59

15. JOHANSEN.J.P., FIELDS.H.L., MANNING.B.H. *The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001; 98(14): 8077-82
16. ROBIN.O., *Étiologie et caractéristiques des douleurs bucco-dentaires*, Symposium G.E.P.D.H.E. et S.F.O.H. Incidences des troubles oro-faciaux sur la qualité de vie des personnes sévèrement handicapées, Clermont-Ferrand, 1998, 26-34 p.
17. LARREY.D., *Is there a risk to prescribe paracetamol at therapeutic doses in patients with acute or chronic liver disease ?* Gastroenterol.Clin.Biol.2006 ; 30(5) : 753-5
18. BIAM, Paracétamol, 2001, disponible sur : <http://biam2.org/www/Sub755.html> (consulté le 13/10/11)
19. DRIAD.Y., *Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique*, Th.Pharm., Alger, 2009
20. TIMOUR.Q, *Odonto-pharmacologie clinique : Thérapeutique et urgence médicale en pratique quotidienne*, Paris : Editions CdP, 1999, 279 p.
21. JOUZEAU, J.Y., DAOUPHARS.M., BENANI.A., NETTER.P., Gastroenterol. Clin. Biol. 2004 ; 28 :C7-C17, 2004, Paris : MASSON, 11 p.
22. PHAM HUY.D., ROUVEIX.B., *Pharmacologie odontologique*, Paris : MASSON, 1993, 227 p.
23. WIKIPÉDIA, *Paracétamol*, disponible sur : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Parac%C3%A9tamol> (consulté le 19/08/09)
24. SCHÜCK.S. et ALLAIN.H., *La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques*, Rev. Prat. 1997 ; 47 :555-569.
25. BLOUGH.E.R. and WU.M., *Acetaminophen : beyond pain and fever relieving*, Frontiers Pharmacol, 2011 ; 2 :72
26. MARTINDALE, *The complete drug reference*, 35th edition, London, Chicago : Sean C Sweetman, 2007, 3322 p.
27. AUZÉPY.PH. et MOANIGAND.G., *Accidents des médicaments*, Paris : ellipses, 1990, 446 p.
28. COUTURIER.M., *La douleur : place des antalgiques*, Paris : UPSA, l'Interligne, 195 p.

29. BANNWARTH.B. and PEHOURCQ.F. *Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques*. Drugs, 2003 ; 63(62) : 5-13
30. KUPFERSCHMIDT.H., *Centre Suisse d'information toxicologique : traitement de l'intoxication au paracétamol*, Septembre 2009, Disponible sur : http://www.toxi.ch/upload/pdf/Merkblatt_Paracetamol_f.pdf (consulté le 19/01/12)
31. HOUIN.G., *Pharmacocinétique : support de l'enseignement de la Pharmacologie Générale*, Paris : ellipses, 1990, 352 p.
32. LABAUNE.JP., *Pharmacocinétique : principes fondamentaux*, Paris : Masson, 1984, 426 p.
33. LANDRY.Y. et GIES.JP., *Pharmacologie moléculaire : mécanismes d'action des médiateurs et des médicaments*, Paris : MEDSI/McGRAW-HILL, 1990, 617 p.
34. LAURA.P.JAMES., PHILIP.R.MAYEUX. et JACK.A.HINSON., *Acetaminophen-induced hepatotoxicity*. Drug Metab. Dispos. 2003 ; 31 (12) 1499-1506
35. LAUWERYS.R., HAUFROID.V., HOET.P., LISON.D., *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, Paris : MASSON, 2007, 5^e édition, 1259 p.
36. CLAYTON.T.A., BAKER.D., LINDON.J.C., EVERETT.J.R and NICHOLSON.J.K. : *Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism*, PNAS 2009 ; 106 (34) 14728-14733
37. HEARD.K.J. et coll., *acetylcysteine for acetaminophen poisoning*, N.Engl.J.Med.2008 ; 359 :285-292
38. REICHL.FX., *Taschenatlas der Toxikologie*, 2^e édition, Stuttgart : George Thieme Verlag, 2002, 348 p.
39. CLAVERIE.I., HEDDE.H., *Pharmacologie générale toxicologie : Mécanismes fondamentaux*, 2^e édition, Rueil Malmaison : Porphyre, 2008, 100 p.
40. JONES.Alison.L. et DARGAN.Paul.P., *Toxicologie d'urgence*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2008, 164 p
41. ZUNZARREN.R., *Guide clinique d'odontologie*, Paris : MASSON, 2011, 296 p.

42. TAPIERO.H., *Acides gras, acides aminés et peptides : prévention des maladies humaines*, Paris : EDK, 2006, 70 p.
43. DAVERN.T.J., JAMES.L.P., HINSON.J.A., POISON.J., FONTANA.R.J. LALANI.E., MUNOZ.S., SHAKIL.A.O and LEE.W.M., *Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure*, *Gastroenterol.*, 2006 ;130(6):1933
44. KHANDELWAL.N, JAMES.L.P., SANDERS.C., LARSON.A.M., LEE.W.L., *Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure*, *Hepatology*, 2011 ; 53(2) :567-576
45. JAMES.L.P, LETZIG.L., SIMPSON.P.M. and coll., *pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure*, *drug metabolism and disposition*, 2009 ; 37 (8) :1779-1784
46. ROGER-LEROY.V., LALÈCHÈRE-LESTRADE.C., TUBERT-JEANNIN.S., *Caractéristiques des patients ayant recours à l'unité d'urgence odontologique du CHU de Clermont-Ferrand (France)*, *Rev. Epidémiol. Santé Publ.* 2007, 55 (3) : 197-202
47. LOUVET.A., BOITARD.J., DHARANCY.S., DURIEZ.A., DELTENRE.P., PARIS.JC. et MATHURIN.P., *La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif*, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2006 ; 30 : 769-774
48. SEIRAFI.M., ITEN.A. et HADENGUE.A., *Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et population à risque*, *Rev. Méd. Suisse*, 2007, n°129
Disponible sur : <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32629> (consulté 25/11/11)
49. GAUDONEIX-TALEB.M., BEAUVERLE.P. et POISSON.N., *Tabac et médicaments : liaison dangereuse ?*, *Alcool. Addictol.* 2001 ; 23(1) : 7-12
50. MAKIN.A., WILLIAMS.R., *Paracetamol hepatotoxicity and alcohol consumption in deliberate and accidental overdose*, *Q.J.Med.*2000 ; 93 :341-349
51. LEMONNIER.D et INGENBLEEK.Y., *Les carences nutritionnelles dans les pays en voie de développement*, Paris : KHARTALA EDITION, 1989, 613 p.
52. Meyler's side effects of drugs, *The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*, 50th edition, United Kingdom, Oxford, 2006
53. LOUVET.A., DHARANCY.S. et MATHURIN.P., *La mésaventure thérapeutique au paracétamol chez le buveur excessif*, *Presse Med.* 2009 ; 38 : 172-173

54. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,
Produits de santé : Paracétamol, disponible sur :
<http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=PARAC%C3%89TAMOL&ok=Valider> (consulté le 13/10/11)
55. GEPNER.P., *Intérêt de l'association paracétamol (500mg) caféine (50mg) dans les douleurs aiguës et chroniques*, Vie méd., 1989 ; 70(13) : 553-556
56. WATKINS.P.B., KAPLOWITZ.N, SLATTERY.J.T, and al. *Aminotransférase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily : a randomized controlled trial*, JAMA, 2006 ; 296(1) :87-93
57. DURAND.F., PESSAYRE.D. et BERNUAU.J., *Intoxication par le paracétamol*, Méd.Thér., 1997, 3 (2) : 141-147
58. DALY.F.F.S., FRANK.FS., O'MALLEY.GF., HEARD.K., BOGDAN.GM. et DART.RC., *Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracétamol) ingestion*, Ann. Emerg. Med. 2004 ; 44 : 393.
59. COURT.M.H., DUAN.S.X., VON MOLTKE.L.L., GREEBLATT.D.J., PATTEN.C.J., MINERS.J.O. and MACKENZIE.P.I., *identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms*, JPET., 2001, 299 (3) ; 998-1006
60. HAWTON.K., SIMKIN.S., DEEKS.J., *Co-proxamol and suicide: a study of national mortality statistics and local non-fatal self poisonings*. BMJ, 2003 ; 326 (7397) :1006-8.
61. GYAMLANI.G.G. and PARIKH.C.R., *Acetaminophen toxicity : suicidal vs accidental*, Critical Care 2002 ; 6 :155-159
62. DART.C.D., ERDMAN.A.E., OLSON.K.R., CHRISTIANSON.G., MANOQUERRA.A.S., CHYKA.P.A., CARAVATI.M., WAX.P.M., KEYES.D.C., WOLF.A.D., SCHARMAN.E.J., BOOZE.L.L. and TROUTMAN.W.G. : *acetaminophen poisoning : an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*. Clin. Toxicol. 2006 ; **44** :1-18
63. LAPOSTOLLE.F., GOURLAIN.H., ADNET.F. et LAPANDRY.C, *identification des toxiques et dosage*, disponible sur :
http://ipv6.shsmu.edu.cn/umvf/UMVFMiroir/campus-numeriques/urgencesOnLine/IMG/pdf/identification_toxiques_dosages_sfar99.pdf (Consulté le 19/01/12)

64. AMACHER.E.D., *Regulatory toxicology and pharmacology 27: Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs*, article n°RT981201, 1998 ;119-130
65. DER SAHARIAN.G., NAHON.M., N-acétylcystéine, *Serveur Urgences-online*, 2009, disponible sur : <http://www.urgences-serveur.fr/N-acetylcysteine,883.html> (consulté le 20/03/12)
66. TEMPLE.A.R., BAGGISH.J.S., *Guidelines for the management of acetaminophen overdose*, Fort Washington : McNeil Consumer & specialty pharmaceuticals, 2005, disponible sur : http://www.tylenolprofessional.com/assets/Overdose_Monograph.pdf
67. DALY.F.F.S., FOUNTAIN.JS., MURRAY.L., GRAUDINS.A. and BUCKLEY.NA., *Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand – explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australian poisons information centers*. *Med. J. Aust.* 2008 ; 188 : 296-301
68. VAUBOURDOLLE.M., *Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques*, 3^e édition, Rueil-Malmaison : W.Kluwer, 2007, 1037 p.
69. HEARD.K., SLOSS.D., WEBER.S., DART.R.C., *Overuse of over-the-counter analgesics by emergency department patients*. *Ann Emerg Med.* 2006 ; 48 (3) : 315-8
70. BERNARD.J. *Situation du surdosage antalgique en automédication en France en 2009*, Th. Med., Paris7, 2010
71. SIVALOGANATHAN.K., JOHNSON.P.A., BRAY.G.P., WILLIAMS.R., *Pericoronitis and accidental paracetamol overdose: a cautionary tale*, *Br.Dent. J.*, 1993 ; 174 (2) : 69-71
72. DODD.M.D., GRAHAM.C.A., *Unintentional overdose of analgesia secondary to acute dental pain*. *Br.Dent.J.*, 2002 ; 193 : 211-212
73. THOMAS.M.B, MORAN.N., SMART.K., CREAN.S., *Paracetamol overdose as a result of dental bread requiring medical treatment-two case reports*. *Br. Dent. J.* 2007 ; 203 : 25-28
74. MATUSIAK R, HARLEY KE. *Acetaminophen overdose in a teenager following placement of a fixed Appliance*. *Dent.Update*, 2009 ; 36 :33-35

75. VOGEL.J., HEARD.K.J., CARLSON.C., LANGE.C., MITCHELL.G., *Dental pain as a risk factor for accidental acetaminophen overdose : a case-control study*. Am.j.Emerg.Med. 2010 ; 14
76. HEARD.K.J., RIES.N.L., DART.R.C., BODGAN.G.M., ZALLEN.R.D., DALY.F., *Overuse of non-prescription analgesics by dental clinic patients*, BMC Oral Health, 2008 ; 8: 33
77. HARGREAVES.K. And ABBOTT.P.V., *Drugs for pain management in dentistry*, Aust. Dent. J. 2005; 50(suppl2): S14-S22
78. CLEMENT.C., SCALA-BERTOLA.J., GAMBIER.N., PETITPAIN.N. et TRECHOT.P., *Unintentional overdose of paracetamol secondary to acute oral pain in a French hospital*, Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2010 24(suppl.1)1-106
79. TRAMINI.P., AL QADI NASSAR.B., VALCARCEL.J., and GIBERT.P, *Factors associated with the use of emergency dental car facilities in a French public hospital*, Spec. Care. Dentist., 2010; 30(2): 66-71
80. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Acetaminophen and liver injury : Q&A for consumers*, june 2009, disponible sur : www.fda.gov/downloads/.../UCM172664 (consulté le 25/11/11)
81. CDER, *Joint Meeting of the drug safety and risk management advisory committee with the anesthetic and life support drugs advisory committee and the nonprescription drugs advisory committee : meeting announcement*, june 2009
82. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Letter to State Boards of Pharmacy on acetaminophen* January 2004. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM171903.pdf> (Consulté le 25/10/11)
83. CLEMENT.C., SCALA-BERTOLA.J., GAMBIER.N., PETITPAIN.N., TRECHOT.P., *Unintentional overdose of paracetamol secondary to acute oral pain in a French hospital*. Fundamental and Clinical Pharmacology, 2010; 24(1): 89
84. Paracétamol : gare aux surdosages involontaires, Rev.Prescrire, 2010 ; 30 (325) : 827

85. CLEMENT.C., SCALA-BERTOLA.J., JAVOT.L., RPYER-MORROT.M.J., GILLET.P., TRECHOT.P., PETITPAIN.N. AND GAMBIER.N., *Misuse of acetaminophen in the management of dental pain*, Pharmacoloepidemiology and Drug Safety, 2011; 20(9):996-1000
86. CLÉMENT.C., DURAND.M., TRECHOT. P., WEISSENBACH.M., *Mésusage du paracétamol et algies dentaires : un premier constat alarmant*. Bulletin ordinal du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine, Avril 2009
87. LEWIS.C., LYNCH.H. and JOHNSTON.B., *Dental complaints in Emergency Departments : A National Perspective*, Ann. Emerg. Méd. 2003; 42: 93-99
88. AHOSSI.V., PERROT.G, THERY.L., POTARD.G. et PERRIN.D., *Urgences odontologiques*, EMC-Médecine 1 (2004) 463-485

COLLIN Claire – LE SURDOSAGE EN PARACÉTAMOL CONSÉCUTIF À UNE ALGIE DENTAIRE Enquête épidémiologique et revue de littérature

Nancy : 2012 - 204 pages

Th. Chir-Dent : 2012

Mots Clés : Paracétamol
Algies dentaires
Surdosage
Automédication
Hépatotoxicité

COLLIN Claire – LE SURDOSAGE EN PARACÉTAMOL CONSÉCUTIF À UNE ALGIE DENTAIRE Enquête épidémiologique et revue de littérature

Nancy : 2012 - 203 pages

Le paracétamol est un des médicaments les plus vendus au monde et les plus prescrits en France. Il est l'antalgique le plus utilisé contre la fièvre et les douleurs légères à modérées.

La plupart des algies dentaires nécessitent un acte thérapeutique par un chirurgien dentiste. En effet, seul le traitement étiologique de la douleur pourra la faire cesser, la seule prise d'antalgique est insuffisante au soulagement de la douleur. L'inefficacité des antalgiques à ces algies dentaires amène les patients à une consommation excessive de paracétamol. Ce mésusage est potentiellement hépatotoxique voire mortel.

Les professionnels de santé et les patients sous estiment la fréquence des intoxications au paracétamol. De plus, le paracétamol est, depuis quelques années en vente libre ce qui favorise l'automédication et le risque iatrogénique.

Il est important de déceler les mésusages au paracétamol chez les patients pour établir une prise en charge adaptée. C'est pourquoi, il faut systématiser dans l'interrogatoire médical les questions sur la prise antalgique.

Une étude statistique menée au sein de 3 sites lorrains : 2 CHR (Thionville et Metz) et 1 CHU (SAS Nancy), sur 3 mois : du 1^{er} avril 2011 au 30 juin 2011 a permis de caractériser les pathologies algiques des patients intoxiqués au paracétamol parmi les patients consultant sans rendez-vous.

JURY :

C.STRAZIELLE	Professeur des Universités	Président
D.VIENNET	Maître de Conférences des Universités	Juge
<u>C.CLÉMENT</u>	Maître de Conférences des Universités	Juge
R.CURIEN	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge
J.SCALA- BERTOLA	Maître de Conférences des Universités	Juge

Adresse de l'auteur :

Claire COLLIN
20 Rue de la République
54000 NANCY

Jury : Président : C.STRAZIELLE – Professeur des Universités
Juges : D.VIENNET - Maître de Conférence des Universités
C.CLEMENT - Maître de Conférence des Universités
R.CURIEN – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle COLLIN Claire, Aline**

né(e) à: **PONT-A-MOUSSON (Meurthe-et-Moselle) le 16 septembre 1983**

et ayant pour titre : « **Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire.
Enquête épidémiologique et revue de littérature.** »

Le Président du jury,



C.STRAZIELLE

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRES
96, av. de la Faculté de Médecine
UNIVERSITÉ DE LORRAINE - NANCY

J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 5088

NANCY, le - 5 OCT. 2012

Le Président de l'Université de Lorraine



Université de Lorraine
Le Président

P. MUTZENHARDT

