

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

N°26

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 24 septembre 2020

par

PARMENTIER Manon

Née le 28 novembre 1995 à COLMAR

INTOXICATION AU PARACETAMOL ET DOULEURS BUCCO-
DENTAIRES : PREVALENCE ET PRISE EN CHARGE AU SEIN DES
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Président : Professeur MUSSET Anne-Marie

Assesseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie

Docteur OFFNER Damien

Docteur BROLY Elyette

LISTE DES ENSEIGNANTS

A Madame le Professeur Anne-Marie MUSSET, Présidente du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du pôle de Médecine et Chirurgie bucco-dentaire

Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé et Odontologie Légale

Responsable des Consultations d'Accueil Santé Urgence

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Radiologie

Merci,

De m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

Pour la qualité de vos enseignements théoriques tout au long de
mes études,

Pour votre disponibilité et votre sympathie.

J'espère que ce travail vous donnera pleine et entière
satisfaction.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus sincère gratitude et
de mon profond respect.

A Madame le Docteur BAHI-GROSS Sophie, Assesseur et co-directrice

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Pathologie et Chirurgie Buccale

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger en tant que co-directrice dans mon jury de thèse.

Merci pour votre confiance, ainsi que pour l'empathie, la bienveillance et les compétences que vous partagez avec vos étudiants tout au long de leur cursus théorique et clinique. Merci de faire cela avec la bonne humeur et le charisme qui vous caractérise.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur OFFNER Damien, Assesseur

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé et Odontologie Légale

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

Je vous suis également très reconnaissante d'avoir su nous transmettre vos connaissances précieuses pour notre exercice futur.

Merci d'être toujours aussi disponible et compréhensif pour vos étudiants, mais aussi souriant et motivant.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur BROLY Elyette, Directrice

Assistant Hospitalier Universitaire

Pathologie et Chirurgie Buccale

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la direction de ce travail de thèse. Votre rigueur, votre assiduité et votre énergie force l'admiration.

Merci pour votre confiance ainsi que pour l'empathie que vous avez manifesté à mon égard tout au long de ce travail.

J'ai toujours pu compter sur votre disponibilité, votre implication et votre dynamisme. La pertinence de vos conseils et votre aide avisée m'ont grandement éclairée.

Veillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et l'expression de ma profonde gratitude.

A ma grand-mère Mamyvette,

Merci d'avoir été celle sur qui j'ai toujours pu compter, celle à qui j'ai toujours pu tout confier. Merci pour ta gentillesse et ta générosité. Ces qualités caractérisent la femme que tu as toujours été et que tu resteras jusqu'au bout, malgré la maladie. Merci de m'avoir fait grandir et devenir la personne que je suis aujourd'hui. Je te dédie cette thèse, qu'elle soit le témoin de l'amour et de la reconnaissance que je te porte.

A mes parents,

Merci pour votre soutien, de m'avoir guidée et encouragée pendant mes études mais aussi tout au long de ma vie. Vous avez su me transmettre vos valeurs et forger la personne que je suis aujourd'hui.

A ma sœur Amélie,

Je suis heureuse d'avoir grandi à tes côtés. Il nous reste encore beaucoup de choses à partager ensemble dans l'avenir. Je te souhaite le meilleur dans ta vie personnelle et professionnelle, tu pourras toujours compter sur moi.

A Thomas,

Merci de partager ta vie avec moi, de me soutenir et me guider. Ta bonne humeur et ton entrain me comblent. Tu me comprends et me chéris, je me réjouis d'envisager l'avenir à tes côtés.

A Hélène, Henry, Edward, Marion et Yon, Bastien, ma marraine et tonton Philippe,

Je suis heureuse de vous compter parmi ma famille. Merci à Hélène d'être toujours aussi présente pour moi et à Henry de nous transmettre sa joie si communicative.

A Françoise,

Tu as toujours été pour moi un modèle et l'admiration que je te porte ne s'est qu'amplifiée au cours des années. La femme et la maman que tu es devenue aujourd'hui m'inspirent. Merci pour tout ce que tu fais pour moi (et Quellia), je t'en serai toujours reconnaissante.

A Leïla, Claire et Laura,

Merci d'être vous, de me faire rire et d'être toujours aussi enthousiastes et motivées. Merci à Leïla de m'avoir suivie jusqu'au bout du monde et d'avoir partagé tous ces moments avec moi. Notre amitié compte énormément à mes yeux.

Merci à Claire de former avec moi un si bon binôme. Je sais que je peux toujours compter sur toi, même pour me suivre dans mes pires idées, quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit..

Merci à Laura de toujours nous transmettre ta bonne humeur, ta personnalité est exceptionnelle, ne change rien.

A Pauline, Inès, Marie et Sarah,

Merci d'avoir partagé avec moi tous ces bons moments. Je suis très heureuse de pouvoir vous compter parmi mes amies. Chacune à votre manière vous avez su faire de ce groupe un noyau dur. J'espère que nous avons encore beaucoup de choses à vivre ensemble.

A Victor, Antoine, Grégoire, Thomas et Mathilde,

J'adore chacun des moments passés avec vous et j'espère qu'ils seront encore nombreux. Merci pour tout.

A Camille, Mathilde, Lucie, Marie et Jérémie,

Vous êtes formidables et notre amitié est très précieuse à mes yeux. Nos vies ont beaucoup changé depuis le lycée mais vous restez pour moi un pilier, des personnes qui comptent et compteront toujours beaucoup pour moi.

A Charlène, Manon, Lorène, Camille S. et Camille D.,

Depuis la crèche et jusqu'à aujourd'hui vous avez toujours été présentes. La complicité qui nous lie est unique, vous êtes une deuxième famille pour moi. Nous avons grandi ensemble et quoiqu'il arrive je sais que l'on pourra toujours compter les unes sur les autres.

A Brume, Marie et Salomé,

Merci d'avoir été aussi présentes et motivantes pour moi pendant mes études, et notamment pendant la PACES. Vous avez été une équipe de choc.

Merci à Brume d'avoir partagé avec moi ces trois années de colocation, tu as été une colocataire mais aussi une amie en or.

A Pascal et Laurence,

Merci de m'avoir accueillie si chaleureusement dans votre famille.

A Léa, François, Agathe, Henri, Iris, Loan, Anne-Stéph, Matthieu et tous les autres,

Merci pour votre sympathie à mon égard, je suis très heureuse d'avoir fait votre rencontre et je me réjouis d'avance pour tous les moments à venir en votre compagnie.

A Laurent, David, Sandra, Elodie et Laetitia,

Merci de m'avoir laissé ma chance au sein de votre cabinet. Cette expérience dans votre équipe a été très enrichissante pour moi. Je garderai longtemps les souvenirs positifs de mon évolution à vos côtés.

A Stéphanie, Marlène, Dominique et Nathalie,

Je me réjouis d'avance de rejoindre votre cabinet et de travailler au sein d'une équipe aussi motivée et bienveillante.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

N°26

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 24 septembre 2020

par

PARMENTIER Manon

Née le 28 novembre 1995 à COLMAR

INTOXICATION AU PARACETAMOL ET DOULEURS BUCCO-
DENTAIRES : PREVALENCE ET PRISE EN CHARGE AU SEIN DES
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Président : Professeur MUSSET Anne-Marie

Assesseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie

Docteur OFFNER Damien

Docteur BROLY Elyette

TABLE DES MATIERES

Partie I : Analyse bibliographique

1. Généralités	9
1.1. Histoire du paracétamol	9
1.2. Chimie du paracétamol	11
1.2.1. Formule chimique	11
1.2.2. Dénominations	11
1.2.3. Synthèse	11
2. Pharmacologie du paracétamol.....	12
2.1. Pharmacodynamie	12
2.1.1. Propriétés pharmacologiques	12
2.1.1.1. Action antalgique	13
2.1.1.2. Action antipyrétique	14
2.1.1.3. Vers de nouvelles propriétés pharmacologiques.....	14
2.1.2. Mécanisme d'action	15
2.1.2.1. Inhibiteur des cyclooxygénases.....	15
2.1.2.2. Effet potentialisateur de la voie sérotoninergique bulbo-spinale descendante inhibitrice	16
2.1.2.3. Conversion du paracétamol en AM404 bioactif.....	16
2.1.3. Effets indésirables.....	17
2.1.3.1. Allergiques	18
2.1.3.2. Digestifs	18
2.1.3.3. Sanguins.....	19
2.2. Pharmacocinétique	19
2.2.1. Absorption.....	19
2.2.1.1. Voie orale.....	19
2.2.1.2. Voie rectale.....	20

2.2.1.3. Voie intraveineuse	20
2.2.2. Distribution	21
2.2.3. Métabolisme.....	21
2.2.4. Élimination	24
3. Intoxication au paracétamol	24
3.1. Posologie	24
3.2. Hépatotoxicité	25
3.2.1. Surdosage.....	25
3.2.2. Mécanisme de l'hépatotoxicité.....	26
3.2.3. Facteurs de risque	26
3.2.4. Manifestations cliniques.....	27
3.3. Traitement.....	27
4. Paracétamol et santé publique.....	30
4.1. Au niveau international.....	30
4.2. Au niveau national.....	30
4.3. Au niveau régional	33

Partie II : Étude épidémiologique

1. Introduction.....	36
2. Matériel et méthode.....	37
2.1. Patients	37
2.1.1. Critères d'inclusion.....	37
2.1.2. Critères de non-inclusion	38
2.1.3. Critères d'exclusion.....	38
2.2. Variables étudiées.....	38
2.3. Analyse Statistique.....	39
2.4. Approbation du Comité d'Éthique	39

3.	Résultats	40
3.1.	Répartition des patients au sein de l'étude	40
3.2.	Étiologie de l'intoxication au paracétamol	41
3.3.	Caractéristiques démographiques	41
3.4.	Renseignements cliniques	42
3.4.1.	Paracétamol.....	42
3.4.2.	Comorbidités associées.....	43
3.4.3.	Répercussions	43
3.5.	Patients intoxiqués au paracétamol suite à des douleurs bucco-dentaires répertoriés dans le logiciel ODS dentaire	45
3.5.1.	Patient 1.....	45
3.5.2.	Patient 2.....	46
3.5.3.	Patient 3.....	47
4.	Discussion	49
4.1.	Matériel et méthode	49
4.1.1.	Population étudiée	49
4.1.2.	Intoxication au paracétamol	49
4.1.3.	Variables étudiées	50
4.1.4.	Recueil de données et logiciels	51
4.2.	Résultats	52
4.2.1.	Comparabilité des groupes	52
4.2.2.	Étiologie de l'intoxication.....	52
4.2.3.	Caractéristiques démographiques	53
4.2.4.	Renseignements cliniques	53
4.2.4.1.	Paracétamol.....	53
4.2.4.2.	Comorbidités associées.....	55
4.2.4.3.	Répercussions	55

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Chronologie de l'histoire du paracétamol (schéma personnel).....	10
Figure 2 : Représentation plane du paracétamol (1).....	11
Figure 3 : Synthèse du paracétamol (schéma personnel).....	12
Figure 4 : Voie de synthèse de l'AM404 (schéma personnel).....	17
Figure 5 : Métabolisme du paracétamol (schéma personnel).....	23
Figure 6 : Nomogramme de Rumack et Matthew,1971 (45).....	28
Figure 7 : Fiche d'aide à l'automédication de l'AFSSAPS – Partie 1 (Le paracétamol en bref - information patient)	31
Figure 8 : Fiche d'aide à l'automédication de l'AFSSAPS – Partie 2 (Le paracétamol en bref - information patient)	31
Figure 9 : Exemple d'un emballage de médicament à base de paracétamol (seul) non soumis à prescription médicale (ANSM).....	33
Figure 10 : Diagramme de flux des patients de l'étude (schéma personnel)	40
Figure 11 : Radiographies disponibles dans le dossier dentaire du patient 1 : A, orthopantomogramme (13/02/2017) ; B, radiographie rétro-alvéolaire du secteur maxillaire gauche (14/09/2018) disponibles dans le dossier dentaire du patient 1	46
Figure 12 : Orthopantomogramme (12/01/2018) disponible dans le dossier dentaire du patient 2	47
Figure 13 : Orthopantomogramme (28/09/2018) disponible dans le dossier dentaire du patient 2.	48

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Échelle thérapeutique analgésique de l’OMS (tableau personnel) .	13
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des posologies usuelles et maximales de paracétamol selon l’ANSM (tableau personnel)	25
Tableau 3 : Protocoles standards d’administration du N-acétylcystéine (tableau personnel)	29
Tableau 4 : Données descriptives concernant les différentes étiologies de l’intoxication au paracétamol des patients inclus dans l’étude (tableau personnel)	41
Tableau 5 : Données descriptives concernant les caractéristiques démographiques des patients inclus dans l’étude (tableau personnel)	42
Tableau 6 : Données descriptives concernant les variables étudiées au cours de l’étude (tableau personnel).....	44
Tableau 7 : Éléments disponibles dans le dossier dentaire concernant les caractéristiques et le parcours de soins du patient 1 (tableau personnel)	45
Tableau 8 : Éléments disponibles dans le dossier dentaire concernant les caractéristiques et le parcours de soins du patient 2 (tableau personnel)	46
Tableau 9 : Éléments disponibles dans le dossier dentaire concernant les caractéristiques et le parcours de soins du patient 3 (tableau personnel)	47

INTRODUCTION

Le paracétamol est une molécule largement utilisée depuis les années 1950, d'abord aux États-Unis puis peu après en Europe. Il est aujourd'hui l'antalgique le plus prescrit et vendu dans le monde. Seul ou en association, sur prescription ou en vente libre, il est utilisé pour traiter des douleurs légères à très intenses dans de nombreuses situations cliniques. En France, il existe près de 200 spécialités pharmaceutiques contenant du paracétamol. Sa présence dans de nombreuses préparations et sous de multiples formes galéniques, ainsi que son innocuité supposée par les patients du fait de sa disponibilité, en font la première cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays occidentaux et l'une des premières causes de décès toxique.

Les pathologies bucco-dentaires, souvent très algiques, mènent les patients à consommer du paracétamol en quantité excessive et présentent donc un risque important de surdosage non intentionnel. Il est cependant compliqué de quantifier le risque réel que représente le paracétamol car il existe peu de publications sur le sujet.

L'objectif de ce travail de thèse est de définir la prévalence de l'intoxication au paracétamol suite à une douleur bucco-dentaire au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Après analyse de la littérature pour comprendre les circonstances d'apparition d'une intoxication au paracétamol, une étude rétrospective a été réalisée au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour connaître la prévalence de l'intoxication au paracétamol suite à une douleur bucco-dentaire.

Partie I :
ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités

1.1. Histoire du paracétamol

Actuellement, le paracétamol est l'une des molécules analgésique et antipyrétique la plus fréquemment utilisée car elle est considérée comme sûre et efficace aux doses thérapeutiques (1,2). Cependant, la fenêtre thérapeutique est étroite et le surdosage en paracétamol reste la première cause d'insuffisance hépatique aiguë aux États-Unis et en Europe (2,3).

Afin de mieux comprendre comment une molécule potentiellement nocive peut occuper une telle place sur le marché pharmaceutique actuel, il faut tout d'abord s'intéresser à son histoire.

La découverte du paracétamol n'est pas issue de travaux de recherche approfondis mais résulte d'erreurs médicales et de fausses hypothèses.

C'est en 1884, à Strasbourg, que A. Cahn et P. Hepp, entreprirent de soigner un patient atteint de fièvre et de vers avec de l'acétanilide, le précurseur du paracétamol. Cette molécule n'eut aucun effet sur les vers, cependant les deux médecins observèrent une réduction de la fièvre.

Après avoir confirmé l'effet antipyrétique de l'acétanilide chez le chien et le lapin, puis chez un groupe de 24 individus, sans effets secondaires notables, la molécule fut plus largement diffusée en 1886 sous le nom d'« antifebrin ».

C'est à partir de cette période que plusieurs cas de « peau bleuâtre » furent reportés. En effet, l'acétanilide est à l'origine de cyanoses par méthémoglobinémie en interférant avec le transport de l'oxygène par l'hémoglobine (4).

Il en résulta de nombreuses recherches afin de développer des dérivés moins toxiques de l'acétanilide. La phénacétine et le paracétamol, synthétisés pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse, apparurent comme les molécules les plus satisfaisantes. Les premiers essais cliniques, réalisés par Joseph Von Mering, aboutirent à une conclusion erronée selon laquelle le paracétamol présente une toxicité plus élevée que la phénacétine.

La phénacétine fut alors introduite dans la pratique médicale en 1887 et largement utilisée tout au long de la première moitié du 20^{ème} siècle jusqu'à ce que sa toxicité rénale soit démontrée (5).

Parallèlement à la découverte de la néphrotoxicité de la phénacétine, en 1948, les scientifiques américains Brodie et Axelrod mirent en évidence que le principal métabolite de l'acétanilide et de la phénacétine responsable de l'action analgésique était le paracétamol, et qu'il n'entraînait pas de méthémoglobinémie. Le paracétamol fut alors commercialisé pour la première fois aux Etats-Unis en 1955 et en Angleterre en 1956, respectivement sous les noms de « Tylenol » et « Panadol » et en France en 1957 (3,6,7).

Ce n'est qu'en 1966 que la toxicité hépatique de ce dernier fut mise en évidence (**Figure 1**). Depuis cette découverte, de nombreuses recherches ont permis de démontrer les effets secondaires multiples et les complications liées à l'utilisation du paracétamol (4).

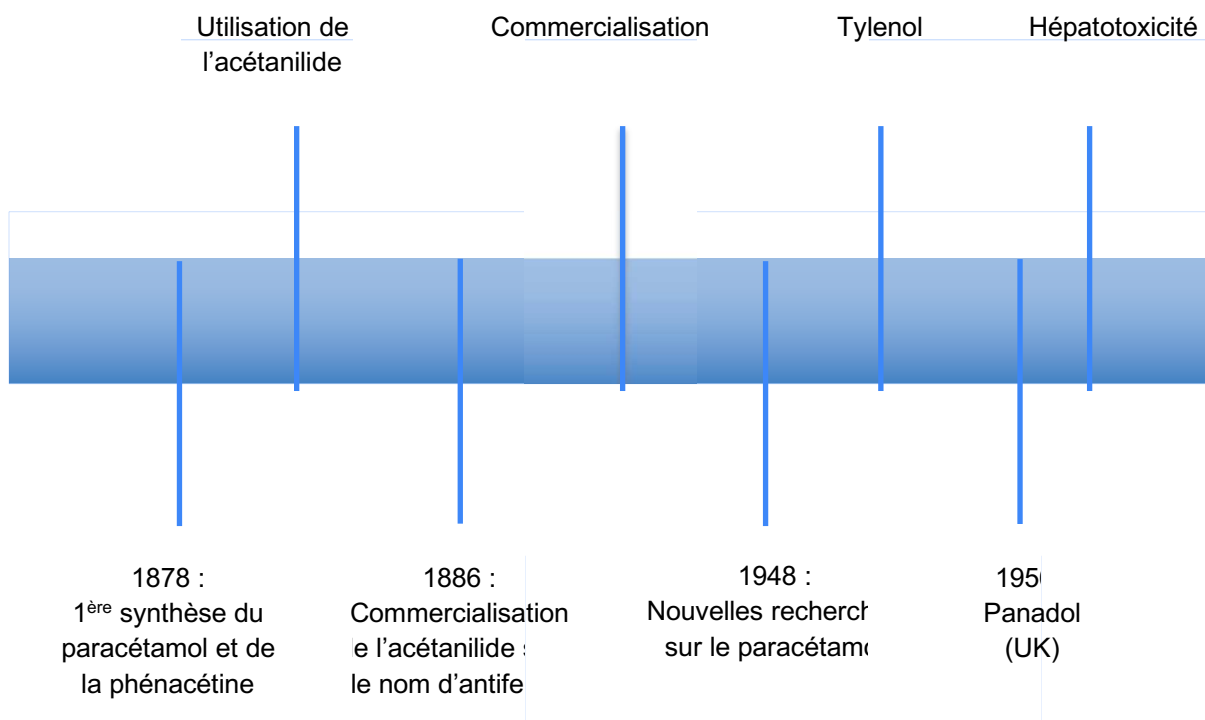


Figure 1 : Chronologie de l'histoire du paracétamol (schéma personnel)

1.2. Chimie du paracétamol

1.2.1. Formule chimique

La formule brute du paracétamol est le $C_8H_9NO_2$ (**Figure 2**).

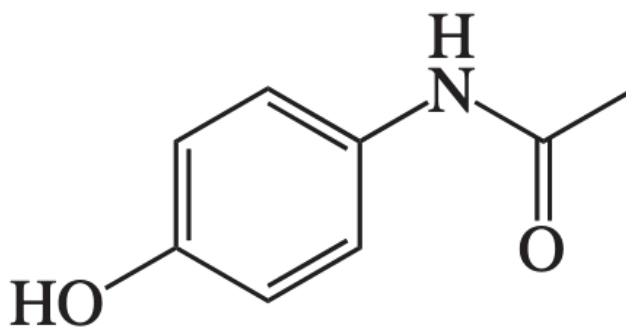


Figure 2 : Représentation plane du paracétamol (1)

1.2.2. Dénominations

Il existe de nombreuses dénominations du paracétamol :

- la dénomination commune internationale, recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : **paracétamol**,
- la dénomination anglo-saxonne : **acetaminophen**.

Ces dénominations découlent du nom chimique de la molécule :

- le nom chimique : **N-acétyl-para-aminophenol (5)** ou **N-acétyl-4-aminophenol (1)**.

1.2.3. Synthèse

La synthèse du paracétamol se fait en deux étapes (**Figure 3**) :

- la première étape consiste en la réduction du 4-nitrophénol en 4-aminophénol,
- la seconde étape est l'acétylation du 4-aminophénol en 1-hydroxy-4-aminophénol sous l'action de l'anhydride acétique (8).

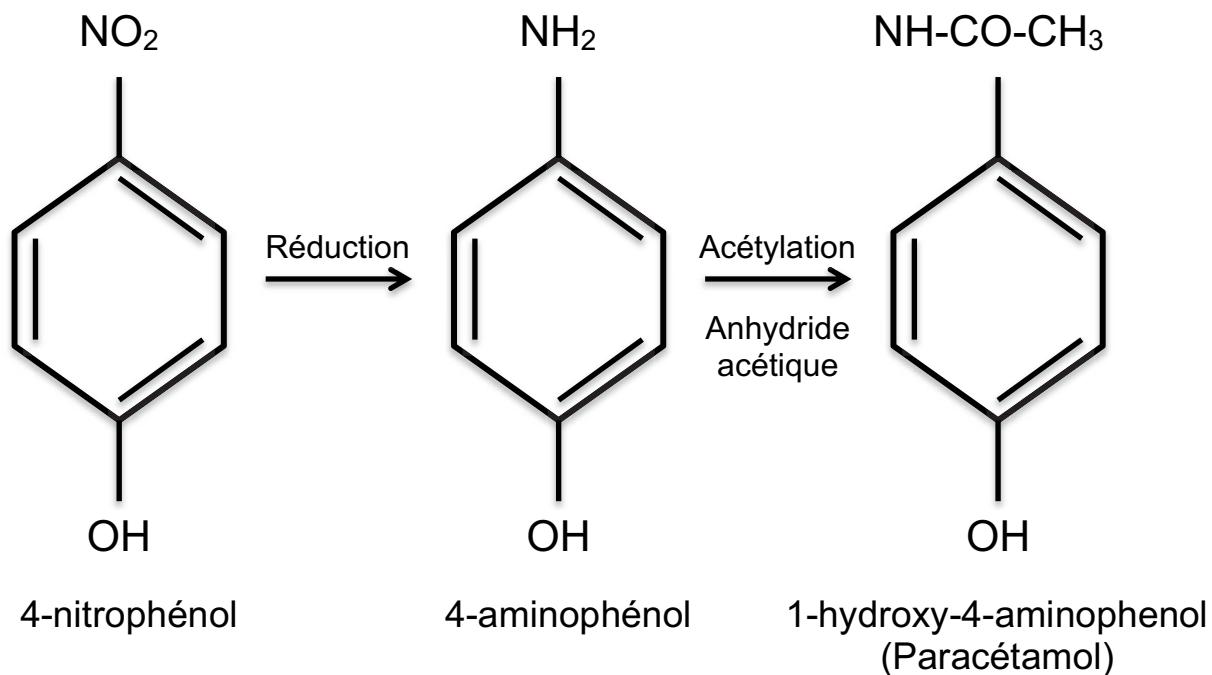


Figure 3 : Synthèse du paracétamol (schéma personnel)

2. Pharmacologie du paracétamol

2.1. Pharmacodynamie

2.1.1. Propriétés pharmacologiques

Le paracétamol a des propriétés antalgiques et antipyrétiques comparables aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Contrairement à cette famille de molécules, il n'entraîne pas d'effet anti-inflammatoire et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire (9).

2.1.1.1. Action antalgique

En 1986, l’OMS a mis au point l’échelle thérapeutique analgésique afin de guider les soignants dans leurs prescriptions antalgiques.

Cette échelle est composée de trois paliers correspondant à l’intensité douloureuse ressentie par le patient (**Tableau 1**) (10) :

- Palier I : douleurs faibles à modérées
- Palier II : douleurs modérées à intenses
- Palier III : douleurs intenses à très intenses

Douleurs	Faibles à modérées	Modérées à intenses	Intenses à très intenses
Antalgiques	<u>Palier I :</u> Non morphiniques +/- Adjuvant	<u>Palier II :</u> Opioides faibles +/- Non morphiniques +/- Adjuvants	<u>Palier III :</u> Opioides forts +/- Non morphiniques +/- Adjuvants

Tableau 1 : Échelle thérapeutique analgésique de l’OMS (tableau personnel)

Selon l’OMS, le paracétamol est un antalgique non morphinique retrouvé à chaque stade du traitement de la douleur. Utilisé seul, c’est un antalgique de palier I indiqué dans la prévention et le traitement symptomatique des douleurs d’intensité légère à modérée. Associé à des opioides faibles comme la codéine ou le tramadol, qui sont des antalgiques de palier II, le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses. Et enfin, associé à des opioides forts comme la morphine ou le phentanyl, des antalgiques de palier III, le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs intenses à très intenses (**Tableau 1**) (5,11).

Le paracétamol a une meilleure activité analgésique dans les douleurs post-opératoires aiguës que dans les douleurs chroniques et reste moins efficaces que les AINS (12). Il est plus couramment utilisé pour traiter les douleurs légères à modérées, aiguës ou chroniques, des maux de tête ou migraines, des douleurs dentaires, des règles douloureuses et de l’arthrose (13).

2.1.1.2. Action antipyrétique

La fièvre est définie comme une augmentation de la température corporelle au-delà de 38,3°C. Elle est induite par la libération de cytokines pyrogènes (TNFalpha, interleukines, interférons), également impliquées dans la réaction immunologique contre des agents pathogènes. Le centre de la thermorégulation est localisé dans la zone pré-optique de l'hypothalamus au niveau duquel le paracétamol semblerait avoir son action centrale (14). Ainsi, le paracétamol est utilisé en traitement symptomatique de la fièvre et est l'antipyrétique de première intention, en particulier chez les enfants. Cependant le paracétamol reste un traitement symptomatique qui doit être associé à un traitement étiologique de l'hyperthermie (7).

2.1.1.3. Vers de nouvelles propriétés pharmacologiques

La revue de la littérature publiée en 2011 par Blough Eric R. et Miaozong Wu expose des données expérimentales suggérant de nouvelles applications possibles du paracétamol. Ses propriétés anti-oxydantes pourraient (1) :

- améliorer le contrôle de la glycémie chez les personnes âgées et chez les diabétiques,
- améliorer la structure et la fonction des muscles squelettiques chez les personnes âgées,
- avoir des effets cardio- et neuro-protecteurs.

Étant donné le risque d'hépatotoxicité lié au surdosage en paracétamol, des études cliniques bien contrôlées doivent être menées avant d'élargir les champs d'application de cette molécule (1,12).

2.1.2. Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action a fait l'objet de nombreuses controverses et reste encore aujourd'hui à préciser. Cependant il est désormais admis que le paracétamol agit à la fois au niveau central et au niveau périphérique (12).

2.1.2.1. Inhibiteur des cyclooxygénases

Pendant les décennies qui ont suivi l'étude menée par J.R. Vane en 1971, il a été considéré que l'action du paracétamol était majoritairement centrale contrairement aux AINS qui inhibent les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) et empêchent la conversion de l'acide arachidonique (AA) en prostaglandines H₂ (PGH₂) au niveau périphérique (5).

Par la suite des études ont montré que le paracétamol est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines par les COX plus sélectif des COX-2 que des COX-1 (15,16). Cependant, il n'est efficace que lorsque la concentration du milieu en radicaux peroxyde est faible, ce qui explique son inefficacité dans les zones inflammatoires.

D'autre part, une nouvelle théorie a été exposée, selon laquelle le paracétamol inhiberait un autre type de COX, la COX-3, présente au niveau central. Mais cette isoenzyme retrouvée dans le cerveau du chien code pour des protéines complètement différentes de celles de la COX-1 ou de la COX-2 chez l'Homme. Cette hypothèse a donc été abandonnée. La preuve définitive que les effets antalgiques et antipyrétiques du paracétamol sont dépendants de la COX fait encore défaut (6).

2.1.2.2. Effet potentialisateur de la voie sérotoninergique bulbo-spinale descendante inhibitrice

Plusieurs auteurs ont mis en évidence une implication sérotoninergique centrale du paracétamol qui potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques de la moelle épinière et exercerait ainsi un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur (17–20).

Cependant, les études ont été réalisées sur des animaux en bonne santé soumis à une stimulation nociceptive aiguë, ce qui n'est pas optimal en termes de prévisibilité clinique.

L'étude de Alloui et coll. se base sur un modèle de douleur inflammatoire maintenue chez le rat et montre que dans des états de douleur inflammatoire, le paracétamol exerce un effet antinociceptif central impliquant les récepteurs rachidiens 5-HT₃, sans induire d'action anti-inflammatoire (21).

Ces résultats ont été confirmés chez l'Homme par des études montrant que l'action antalgique du paracétamol est complètement bloquée dans le groupe de sujets traités avec du paracétamol associé au tropisétron ou au granisétron, qui sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Ces résultats donnent une nouvelle identité au paracétamol, trop souvent considéré comme une drogue « analogue » à l'aspirine mais n'excluent pas l'existence d'un mécanisme inhibiteur de la cyclooxygénase (22,23).

2.1.2.3. Conversion du paracétamol en AM404 bioactif

Le paracétamol est une pro-molécule inactive qui est désacétylée en un composé, le para-aminophénol, lui aussi inactif mais qui a la propriété de rentrer dans le système nerveux central. Dans le cerveau et la moelle épinière, une enzyme, la *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH) couple le para-aminophénol à l'acide arachidonique et génère ainsi le N-arachidonoylaminophenol (AM404) qui est le métabolite actif (**Figure 4**).

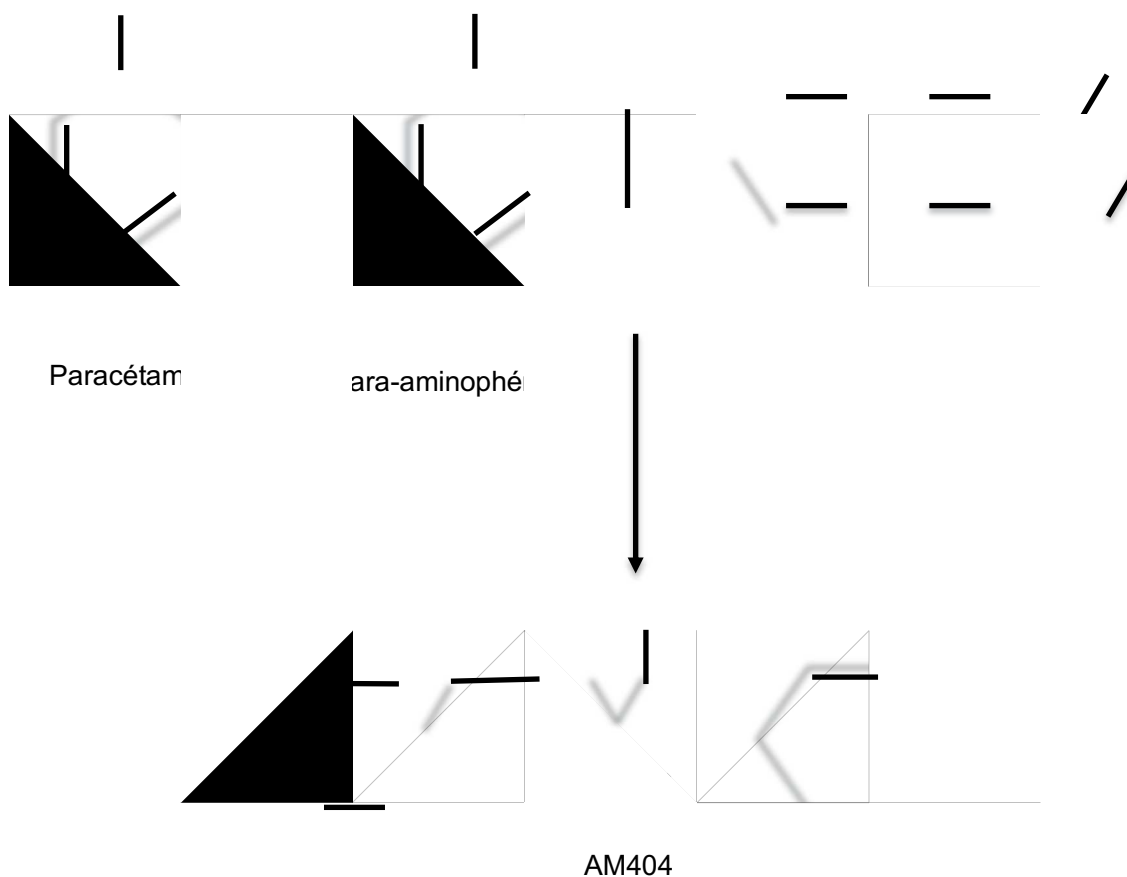


Figure 4 : Voie de synt

AM404 (schéma personnel)

L'AM404 est un puissant activateur des récepteurs vanilloïdes TRPV1 et cannabinoïdes CB1 et constitue donc un lien entre l'acétaminophène et le système des récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes qui sont tous deux présents dans les voies de la douleur et de la thermorégulation (9,24).

2.1.3. Effets indésirables

Les effets indésirables du paracétamol, lorsqu'il est administré aux doses recommandées, sont peu fréquents et généralement sans gravité (25).

2.1.3.1. Allergiques

Les réactions allergiques au paracétamol utilisé à doses thérapeutiques sont rares et peuvent être (26–28):

- des réactions d'hypersensibilité de type I, ou réaction d'hypersensibilité immédiate (moins d'1h après l'exposition), généralement médiées par les IgE,
- des réactions d'hypersensibilité de type IV qui sont le type de réaction non immédiate le plus courant (6h à 10j après l'exposition), généralement médiées par les lymphocytes T.

Les manifestations associées sont variables (29) : rhinoconjonctivite, urticaire, angio-œdème, choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson.

En cas de suspicion d'allergie au paracétamol l'histoire clinique et les tests cutanés se révèlent souvent insuffisants. La réalisation d'un test de provocation orale est donc nécessaire. Une hypersensibilité croisée avec d'autres traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens peut exister et doit être recherchée (30).

2.1.3.2. Digestifs

À doses thérapeutiques le paracétamol est considéré comme bien toléré au niveau gastro-intestinal (12). Des effets indésirables gastro-intestinaux, comme des nausées ou des douleurs abdominales, peuvent cependant accompagner la prise de paracétamol mais le risque d'effet indésirable grave, comme des saignements, reste toutefois moins fréquent qu'avec les AINS (31).

2.1.3.3. Sanguins

A doses thérapeutiques, le paracétamol ne présente pas d'effets sur les facteurs de la coagulation et sur l'agrégation plaquettaire et n'interfère pas avec l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine. Un léger effet antiagrégant plaquettaire peut cependant être observé après la prise de fortes doses de paracétamol, notamment après administration intraveineuse (5,8,12). Seuls quelques rares cas de neutropénie et de purpura thrombopénique ont été observés suite à la prise de cette molécule (32).

2.2. Pharmacocinétique

2.2.1. Absorption

2.2.1.1. Voie orale

Comme pour la plupart des molécules, une faible quantité de paracétamol est absorbée au niveau de l'estomac. La majeure partie est absorbée par diffusion passive au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, plus précisément le duodénum et surtout le jéjunum (33).

Le paracétamol peut être administré par voie orale sous différentes formes galéniques (comprimés, comprimés effervescents, gélules, poudre pour suspension buvables, sirop) qui vont influencer la vitesse d'absorption (5).

Le pic plasmatique, après administration par voie orale d'une dose de 1000 mg de paracétamol, est observé en moyenne après (5,6):

- 45 à 60 minutes pour les comprimés classiques,
- 30 minutes pour les formes liquides (sirop),
- 60 à 120 minutes pour les formes à libération retardée,
- 15 minutes pour les formes à libération rapide.

Le taux d'absorption va également dépendre du taux de vidange gastrique. La présence d'aliments dans l'estomac ou la prise concomitante d'autres médicaments tels que les opioïdes ou les agents anticholinergiques peuvent retarder la vidange gastrique et donc l'absorption du paracétamol. A l'inverse, la caféine augmente l'absorption du paracétamol (34).

2.2.1.2. Voie rectale

Cette voie est préférée chez les enfants et le paracétamol se présente alors sous forme de suppositoire. La biodisponibilité du paracétamol sous cette forme est moindre, environ 2/3 par rapport à l'administration par voie orale et le pic plasmatique est obtenu en moyenne 120 à 180 minutes après administration.

La biodisponibilité et la vitesse d'absorption du paracétamol sous forme de suppositoire dépend de multiples facteurs :

- la dose administrée,
- la taille du suppositoire,
- le degré de lipophilie des excipients,
- le degré de vascularisation rectale.

L'absorption du paracétamol par voie rectale reste donc moins prévisible que par voie orale (5,6).

2.2.1.3. Voie intraveineuse

Le paracétamol peut également être administré par voie intraveineuse. Cette voie d'administration est plus couramment utilisée en milieu hospitalier, notamment lorsqu'une autre voie d'administration n'est pas possible (5).

Le paracétamol peut être administré sous forme (5) :

- d'une pro-drogue, le pro-pacétamol, qui sera hydrolysé en paracétamol sous l'action d'estérases plasmatiques,
- d'une solution de paracétamol prête à être perfusée (le plus couramment utilisé).

La voie d'administration IV a un délai d'action plus rapide (15 minutes) et permet d'obtenir des paramètres pharmacocinétiques plus prévisibles que la voie orale (35).

2.2.2. Distribution

Le volume de distribution du paracétamol est de 0,5 L/kg immédiatement après injection intraveineuse et augmente à 0,9 L/kg après distribution complète. La biodisponibilité du paracétamol après administration orale est dose-dépendante et varie entre 70 et 90% de la dose administrée (36).

Il se lie peu aux protéines plasmatiques lorsqu'il est administré à dose thérapeutique mais en cas de surdosage le taux de liaison aux protéines plasmatiques augmente de 15 à 21%. Le paracétamol est donc rapidement distribué à l'ensemble des tissus et fluides corporels à l'exception de la graisse et du liquide cérébro-spinal (37).

Il traverse également la barrière hémato-encéphalique, atteignant sa concentration maximale 2 à 3 heures après administration orale, et la barrière placentaire (6). La prise de paracétamol par la mère ne nécessite pas d'interruption de l'allaitement car moins de 0,1% de la dose maternelle serait présente dans 100mL de lait (38).

2.2.3. Métabolisme

Après administration par voie orale environ (5,39) :

- 90% du paracétamol est métabolisé en métabolites non toxiques au niveau du foie grâce aux systèmes enzymatiques du cytosol des hépatocytes,

- < 5% est éliminé sous forme inchangée par les reins,
- 5 à 10% est oxydé en métabolite toxique, le N-acétyl-p-benzoquinonimine (NAPQI), sous l'action des CYP450.

Chez l'adulte, les 90% de paracétamol qui sont transformés au niveau du foie en métabolites non toxiques le sont par des réactions de conjugaison avec (5) :

- l'acide glucuronique (50-60%),
- l'acide sulfurique (25-35%),
- la cystéine (3%).

Chez les prématurés, les nouveaux nés et les jeunes enfants, la majorité du paracétamol est conjugué avec l'acide sulfurique (6).

D'autre part, la formation de NAPQI se fait sous l'action des CYP450, notamment l'isoenzyme 2E1 et dans une moindre mesure les isoenzymes 1A2, 3A4 et 2A6. Aux doses thérapeutiques, le NAPQI est rapidement neutralisé par conjugaison des groupes sulfhydryles du glutathion sous l'action de glutathion S-transférase formant ainsi des dérivés mercapturiques et des cystéines conjuguées éliminés dans les urines. En cas de surdosage en paracétamol, les réserves hépatiques de glutathion sont épuisées et le NAPQI s'accumule et interagit avec les composants cellulaires aboutissant à des dommages hépatiques (**Figure 5**) (6,34).

2.2.4. Élimination

L'élimination du paracétamol se fait essentiellement par voie urinaire (5) :

- 90% sous forme conjuguée,
- < 5% sous forme inchangée
- 5-10% sous forme de NAPQI conjugué.

La demi-vie d'élimination du paracétamol est de 2 à 4 heures en moyenne chez l'adulte et est plus courte chez l'adolescent et chez l'enfant (6,8).

3. Intoxication au paracétamol

3.1. Posologie

Selon les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les posologies usuelles sont les suivantes (**Tableau 2**) (40):

- chez l'**enfant < 50kg** : 60 mg/kg/24h, à répartir en 4 ou 6 prises, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures,
- chez l'**adulte sain et l'enfant > 50kg** : 1g toutes les 4 à 6 heures pour une dose moyenne de 3g/24h pouvant aller jusqu'à 4g/24h en cas de douleurs plus intenses. Un intervalle minimum de 4 heures doit être respecté entre deux prises,
- chez les patients atteints d'**insuffisance rénale sévère** : 1g toutes les 8 heures pour une dose maximale de 3g/24h. Un intervalle minimum de 8 heures doit être respecté entre deux prises.

Les posologies maximales recommandées sont les suivantes (**Tableau 2**) (40) :

- chez l'**enfant < 40 kg** : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/24h,
- chez l'**enfant de 41 kg à 50 kg** : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3g/24h,

- chez l'adulte et l'enfant > 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 4g/24h,
- chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 3g/24h.

	Enfants < 50kg		Adultes et enfants > 50kg	Patients atteints d'insuffisance rénale sévère
	< 40kg	De 41 à 50kg		
Posologies usuelles	15 mg/kg toutes les 6h	15 mg/kg toutes les 6h	1g toutes les 4 à 6h	1g toutes les 8h
Posologies maximales	80 mg/kg/24h	3g/24h	4g/24h	3g/24h

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des posologies usuelles et maximales de paracétamol selon l'ANSM (tableau personnel)

3.2. Hépatotoxicité

3.2.1. Surdosage

Le risque d'hépatotoxicité chez les patients sains lorsque les doses recommandées sont respectées est extrêmement faible (12). Une dose unique de 7,5g ou de 150mg/kg est généralement considérée comme la dose minimale pouvant provoquer une toxicité aiguë (6). Le risque hépatique est de 50% si la dose est de 250mg/kg et de 100% pour 300mg/kg (41).

Une insuffisance hépatique aiguë peut donc être la conséquence d'un surdosage unique mais également de la prise chronique de doses supra-thérapeutiques. L'atteinte hépatique peut alors survenir à des doses plus faibles que lors de l'ingestion aiguë unique (39).

3.2.2. Mécanisme de l'hépatotoxicité

En cas de surdosage, le glutathion est conjugué au NAPQI et le stock de glutathion hépatique est rapidement déplété. Quand le taux de glutathion atteint moins de 30% des réserves normales, le NAPQI n'est plus détoxifié, il s'accumule au niveau du foie et n'est plus excrété dans les urines (6). Il se lie alors de manière covalente aux protéines cellulaires des hépatocytes entraînant (39,42) :

- une perturbation de l'homéostasie calcique,
- l'arrêt de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP),
- la production de radicaux réactifs,
- la fragmentation de l'ADN,
- des dysfonctions mitochondriales.

L'ensemble de ces phénomènes entraîne la mort cellulaire des hépatocytes aboutissant à une insuffisance hépatique aiguë par nécrose prédominant en zone centrolobulaire (13,41).

3.2.3. Facteurs de risque

Le métabolisme du paracétamol va dépendre des facteurs physiologiques et pathologiques de l'individu mais également de ses traitements médicamenteux. Le prescripteur doit donc prendre en compte l'ensemble de ces caractéristiques afin d'adapter la posologie.

L'étude rétrospective menée par Bacle A. et coll en 2019 a permis de cibler sept facteurs de risque nécessitant une adaptation posologique (43):

- âge supérieur à 75 ans,
- alcoolisme chronique,
- poids inférieur à 50 kg,
- malnutrition,
- hépatite virale chronique,
- insuffisance rénale chronique sévère,
- insuffisance hépatocellulaire.

La prise concomitante de traitements médicamenteux tels que les antituberculeux (rifampicine, isoniazide) ou les antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital) peut également modifier le métabolisme du paracétamol et doit être prise en compte avant toute prescription de ce dernier (36,44).

3.2.4. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques survenant dans les premières heures après un surdosage en paracétamol sont peu spécifiques. Des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales) peuvent être observés mais ne sont pas systématiques (45). Dans certains cas, un coma et une acidose métabolique surviennent d'emblée ; cela s'explique par la perturbation de la fonction mitochondriale (39).

Dans les 8 à 72 heures suivant l'ingestion de doses supra-thérapeutiques de paracétamol, les examens complémentaires (taux de transaminases, lipase, créatinine, phosphate, International Normalized Ratio, taux de prothrombine...) permettront d'objectiver les altérations biologiques associées à une insuffisance hépatique aiguë (45,46).

Ce n'est que 3 à 4 jours après la prise de paracétamol que l'insuffisance hépatique est cliniquement manifeste (39). L'insuffisance hépatique fulminante est alors particulièrement redoutée et peut associer ictère, troubles de l'hémostase, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), hypoglycémie, insuffisance rénale, encéphalopathie et hypertension intracrânienne (41).

3.3. Traitement

En cas d'intoxication au paracétamol, le traitement dépend de la dose ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion (47).

Si le patient se présente dans les 2 à 4 heures suivant l'ingestion d'une dose potentiellement toxique de paracétamol, une décontamination digestive est indiquée. L'administration d'une dose unique de 1g/kg de charbon actif, sans dépasser la dose maximale de 50g, permet de réduire la paracétamolémie et donc le risque hépatotoxique (46).

Au-delà de 4 heures après une intoxication aiguë, un dosage sanguin du taux de paracétamol est réalisé et l'administration de l'antidote, le N-acétylcystéine (NAC) qui est un précurseur du glutathion, sera alors guidée par le nomogramme de Rumack et Matthew (**Figure 6**). Ce nomogramme permet d'évaluer le risque hépatotoxique en cas de surdosage aigu (46).

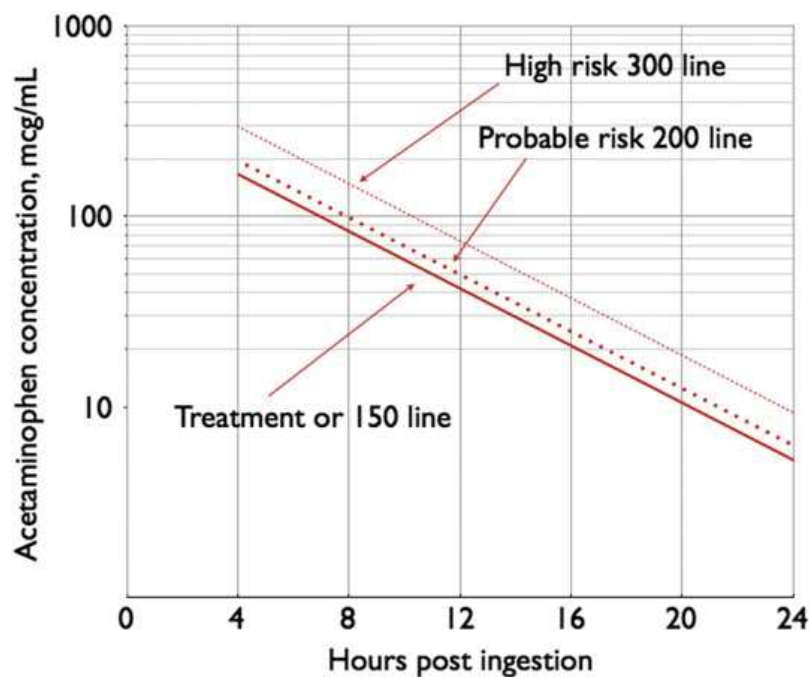


Figure 6 : Nomogramme de Rumack et Matthew, 1971 (45)

Une ligne, nommée « ligne 200 » relie le dosage de 200 µg/mL à 4h à celui de 25 µg/mL à 16h après ingestion. Cette « ligne 200 » définit le groupe de patients présentant un risque probable d'hépatotoxicité après un surdosage aigu.

Une ligne parallèle à 150 µg/mL à 4h après ingestion, nommée « ligne 150 » ou « ligne de traitement » représente la ligne seuil d'administration du NAC (45). Cette valeur seuil est la référence dans la plupart des pays développés comme les États-Unis (45), la France (42), les Pays-Bas (47)... mais a été abaissée à 100 µg/mL à 4h

en Angleterre en 2012 (48). Cette absence de consensus au niveau international reflète bien la complexité du paracétamol et de la prise en charge des intoxications liées à son surdosage.

Ce nomogramme ne peut être utilisé qu'en cas de surdosage aigu lorsque le moment de la prise est connu et compris entre 4 et 24h. Dans les cas de prises chroniques de doses supra-thérapeutiques, de prise de forme à libération prolongée ou si le moment de la prise n'est pas connu, ce nomogramme est inexploitable et ce sont les examens complémentaires (taux de transaminases, lipase, créatinine, phosphate, International Normalized Ratio, taux de prothrombine...) qui guideront la prise en charge (45–47).

Le NAC est disponible sous forme intraveineuse ou orale et son protocole d'administration est le suivant (**Tableau 3**) (45,46):

Forme intraveineuse	Forme orale
<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} dose : 150 mg/kg sur 1 heure - 2^{ème} dose : 50 mg/kg sur 4 heures, soit 12,5 mg/kg/heure - 3^{ème} dose : 100 mg/kg sur 16 heures, soit 6,25 mg/kg/heure 	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} dose : 140 mg/kg - 2^{ème} dose : 70 mg/kg toutes les 4 heures pour un total de 18 doses en 72 heures

Tableau 3 : Protocoles standards d'administration du N-acétylcystéine (tableau personnel)

Le traitement par NAC est poursuivi jusqu'à ce que la paracétamolémie soit inférieure à 10 µg/mL (45).

Lorsque le nomogramme de Rumack et Matthew n'est pas exploitable, le NAC est administré dans les cas suivants (46) :

- ingestion unique ≥ 10 g (ou ≥ 150 mg/kg) et dosage ne pouvant être obtenu dans les 8 heures post-ingestion,
- prise de paracétamol non datable et évidence d'une atteinte hépatique,
- prise de paracétamol non datable et paracétamolémie > 10 µg/mL,
- femmes enceintes et prise d'une dose potentiellement toxique.

Des protocoles de prise en charge de l'intoxication au paracétamol existent, toutefois une approche individuelle adaptée à l'évolution clinique du patient est actuellement recommandée (46).

4. Paracétamol et santé publique

4.1. Au niveau international

Aux États-Unis, le paracétamol, connu sous le nom d'acetaminophen ou APAP, est responsable de près de 500 décès, 100 000 appels vers les centres antipoison américains, 50 000 consultations d'urgence et 10 000 hospitalisations par an (49).

Le comité consultatif de la *Food and Drug Administration* (FDA) s'est donc réuni en 2002 et 2009 pour débattre de ce sujet (49). Il en a résulté la création du label OTC IAAA, « *Over-The-Counter Internal Analgesic Antipyretic and Antirheumatic* », pour les produits pharmaceutiques analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux en vente libre. Ce label impose un nouvel étiquetage informant les consommateurs du risque hépatotoxique lié à l'usage du paracétamol (50).

De plus, dans toutes les associations de médicaments contenant du paracétamol vendues après janvier 2014, la quantité de paracétamol par comprimé a été limitée à 325 mg au lieu de 500, 650 ou 750 mg (12,49).

4.2. Au niveau national

Le risque de toxicité hépatique lié au paracétamol n'est pas une découverte récente et dans les années 80, la France a été le premier pays européen à limiter la dose de paracétamol à 8 grammes par boîte.

De plus, lors de la mise en vente libre du paracétamol en 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), renommée Agence

Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012, a lancé une campagne d'aide à l'automédication (**Figure 7**). Dans le cas du paracétamol, un dépliant (**Figure 8**) mentionnant le risque hépatique en cas de surdosage était disponible pour les patients (51).



**Figure 7 : Fiche d'aide à l'automédication de l'AFSSAPS – Partie 1
(Le paracétamol en bref - information patient)**

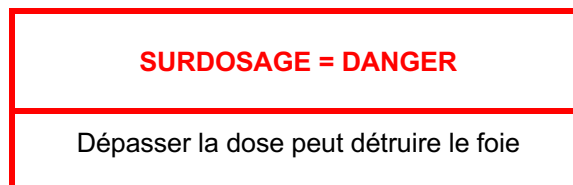


**Figure 8 : Fiche d'aide à l'automédication de l'AFSSAPS – Partie 2
(Le paracétamol en bref - information patient)**

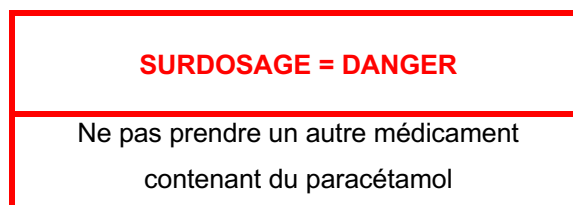
Aujourd'hui, le paracétamol est la substance active la plus vendue en France et sa consommation a augmenté de 53% en 10 ans. Près de 200 spécialités contenant du paracétamol, seul ou associé à d'autres substances, sont actuellement commercialisées en France et sont disponibles avec ou sans ordonnance (51). La France se place donc en tête des ventes européennes de paracétamol par habitant, devant le Royaume-Uni, l'Italie, les Pays-Bas, l'Irlande, le Portugal et la Grèce (52). Il en résulte qu'en France, la première cause de transplantation hépatique d'origine médicamenteuse est le mésusage du paracétamol (53).

Afin de sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité hépatique en cas de surdosage, l'ANSM a lancé une consultation publique de août à septembre 2018 concernant l'étiquetage des boîtes de paracétamol. Suite à cette consultation publique, les laboratoires concernés ont 9 mois à partir du 9 juillet 2019 pour faire figurer les messages d'alerte suivants sur la face avant des boîtes de paracétamol (**Figure 9**) (53) :

- Pour les médicaments uniquement à base de paracétamol :



- Pour les médicaments à base de paracétamol associé à une autre substance active :



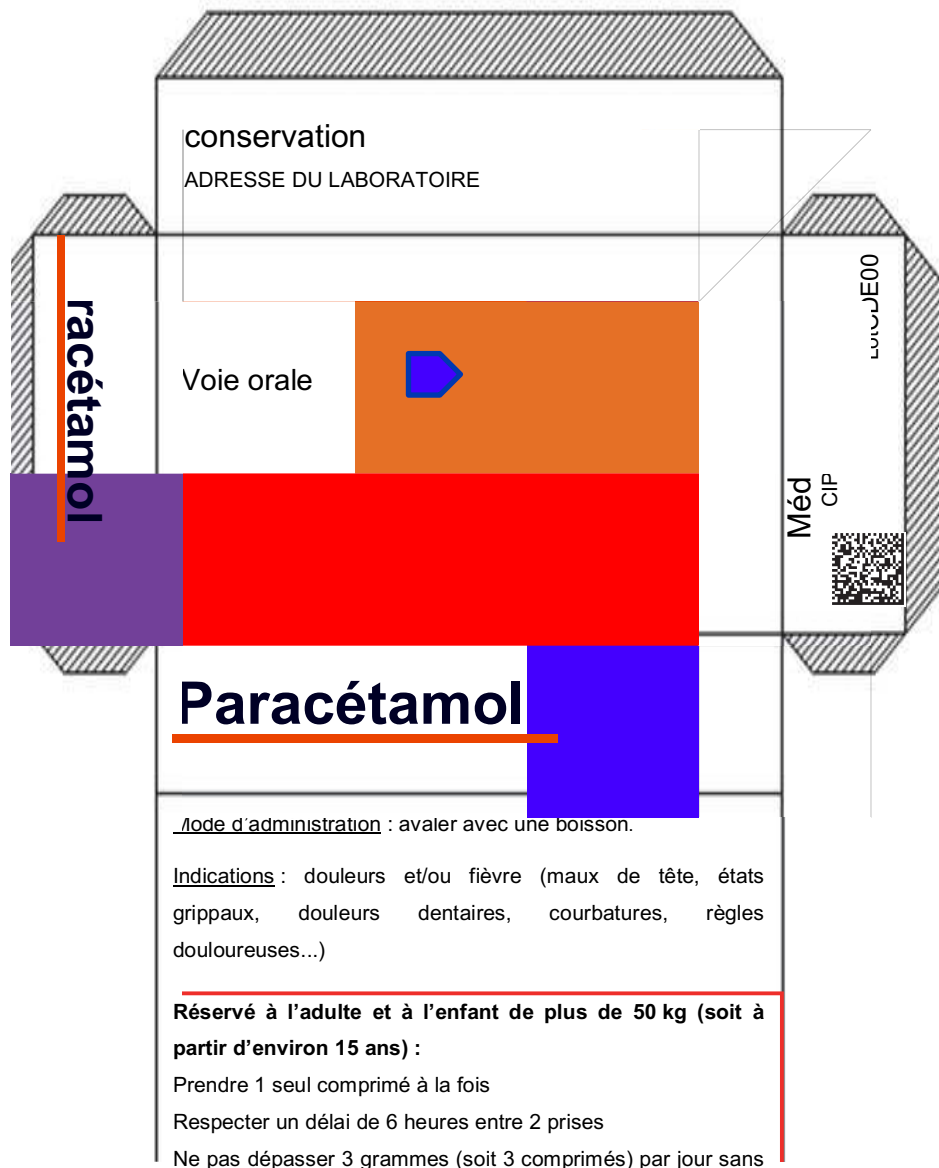


Figure 9 : Exemple d'un emballage de médicament à base de paracétamol (seul) non soumis à prescription médicale (ANSM)

4.3. Au niveau régional

Au niveau régional, des chiffres ont pu être obtenus en Ile-de-France grâce à une étude menée en 2010 et 2011 (54). Un observatoire expérimental de surveillance multisources des intoxications aiguës en Ile-de-France a montré, qu'en cas d'ingestion volontaire, le paracétamol est le deuxième médicament à l'origine des appels au centre Antipoison de Paris. Cependant, en cas d'exposition accidentelle il

occupe le premier rang. Il est également le premier pourvoyeur d'intoxications aiguës nécessitant une hospitalisation en réanimation (42).

En Alsace aucune étude récente n'a été menée, motivant ainsi ce travail de thèse.

Partie II :
ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

1. Introduction

La douleur est le premier motif des consultations dentaires d'urgence (55). La spécificité des douleurs dentaires a de tout temps été reconnue. En effet, au 16^{ème} siècle, Ambroise Paré décrivait déjà la douleur dentaire comme « la plus grande et la plus cruelle des douleurs n'entraînant pas la mort » (56). Il s'agit le plus fréquemment des douleurs endodontiques, et notamment de pulpites, pouvant atteindre l'intensité maximale sur n'importe quelle échelle d'évaluation de la douleur. Cela s'explique par la densité d'innervation de la pulpe dentaire par les fibres nociceptives (57).

En France, la douleur dentaire représente entre 47 et 74,4% des motifs de consultation (58,59) et plus de la moitié des patients attendent au moins trois jours entre l'apparition de la douleur et la consultation aux urgences odontologiques (58). C'est dans ce délai que les patients prennent des quantités excessives d'antalgiques, et notamment de paracétamol, pouvant aboutir à un surdosage (60).

Le paracétamol est la substance de choix en cas de douleurs grâce à ses propriétés pharmacodynamiques. En effet, cette molécule est bien tolérée et présente peu d'effets secondaires lorsqu'elle est utilisée à dose thérapeutique. Mais le paracétamol est aussi la première molécule responsable d'intoxications accidentelles et l'une des premières causes de décès par intoxication médicamenteuse (42). Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, un patient est décédé en mars 2018 à la suite d'une intoxication au paracétamol pour douleurs dentaires. Celui-ci avait ingéré 32 grammes de paracétamol sur une période de 48 heures.

Actuellement, peu d'études concernent l'intoxication au paracétamol associée aux douleurs bucco-dentaires.

L'objectif principal de cette étude est de définir la prévalence de l'intoxication au paracétamol suite à une douleur bucco-dentaire au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg au cours de l'année 2018. Les objectifs secondaires sont de connaître les pathologies bucco-dentaires à l'origine d'une intoxication au paracétamol, de déterminer les caractéristiques des patients intoxiqués au paracétamol pour douleurs

bucco-dentaires et de les comparer à celles des patients intoxiqués au paracétamol pour une autre raison.

2. Matériel et méthode

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir de la paracétamolémie, transmise par le laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire et de l'analyse des dossiers médicaux (logiciel DxCare et ODS dentaire) de patients hospitalisés au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg de janvier à décembre 2018 suite à une intoxication au paracétamol.

2.1. Patients

Les patients inclus dans cette étude ont été sélectionnés parmi la liste des patients ayant bénéficié d'une paracétamolémie au cours de l'année 2018 au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, soit 1719 patients.

2.1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- patient présentant une paracétamolémie supérieure à 10 mg/L (seuil thérapeutique),
- patient admis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour intoxication au paracétamol durant la période de janvier à décembre 2018.

2.1.2. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient :

- patient présentant une paracétamolémie inférieure à 10 mg/L (seuil thérapeutique),
- patient ayant bénéficié d'une paracétamolémie avant janvier 2018 ou après décembre 2018.

2.1.3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- patient dont le dossier comporte une opposition d'utilisation des données médicales à des fins de recherche.

2.2. Variables étudiées

Le recueil de données a été effectué à l'aide du logiciel Microsoft® Excel pour Mac (Version 16.34, 2019) sous forme de tableaux. Les données recueillies pour chaque patient étaient les suivantes :

- étiologie de l'intoxication au paracétamol (douleur, douleur bucco-dentaire, souffrance psychique, insomnie, toxicomanie, ingestion accidentelle, autre),
- caractéristiques démographiques (âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, maîtrise du français),
- renseignements cliniques (paracétamolémie, molécule à l'origine de l'intoxication - prise seule ou en association, en automédication ou sur prescription, pathologie bucco-dentaire à l'origine de l'intoxication, comorbidités associées, répercussions).

2.3. Analyse Statistique

Les variables continues ont été décrites sous forme de moyenne \pm écart type et les variables qualitatives l'ont été en termes d'effectif et de pourcentage ; en détaillant pour chacune le nombre de données manquantes.

La comparaison des variables continues entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant le test de Student ou le test de Mann-Whitney, en fonction des hypothèses d'utilisation de chacun de ces tests. Pour la comparaison des variables qualitatives entre les 2 groupes, le test du Chi-2 de Pearson a été utilisé si les conditions d'application le permettaient ; si ce n'était pas le cas, le test exact de Fisher a été réalisé.

La distribution normale des variables continues était déterminée à l'aide du test de Shapiro-Wilk ou de manière graphique.

Pour la catégorie socio-professionnelle, une analyse post-hoc a été réalisée en utilisant le test du Chi-2 avec la correction de Bonferroni.

Les p-valeurs $<0,05$ étaient considérées comme significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel « GMRC ShinyStats version 2.1 » mis à disposition par le Groupe de Méthode en Recherche Clinique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, et le logiciel R version 3.5.0.

2.4. Approbation du Comité d'Éthique

L'approbation du protocole d'étude a été obtenu par le Comité d'Éthique des Facultés de Médecine, d'Odontologie, de Pharmacie, des Écoles d'Infirmières, de Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sous la référence FC/2020-2 (**Annexe 2**).

3. Résultats

3.1. Répartition des patients au sein de l'étude

Au total, 1719 patients ont bénéficié d'une paracétamolémie en 2018 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Parmi eux, 175 patients avaient une paracétamolémie supérieure à 10 mg/L et ont été inclus dans l'étude. Au sein de cet échantillon, 169 patients ont été intoxiqués au paracétamol pour une autre raison qu'une douleur bucco-dentaire (Groupe 1) et 6 patients ont été intoxiqués au paracétamol suite à une douleur bucco-dentaire (Groupe 2). Parmi les 6 patients ayant été intoxiqués au paracétamol suite à une douleur bucco-dentaire, 3 d'entre eux avaient un dossier répertorié dans le logiciel ODS dentaire (**Figure 10**).

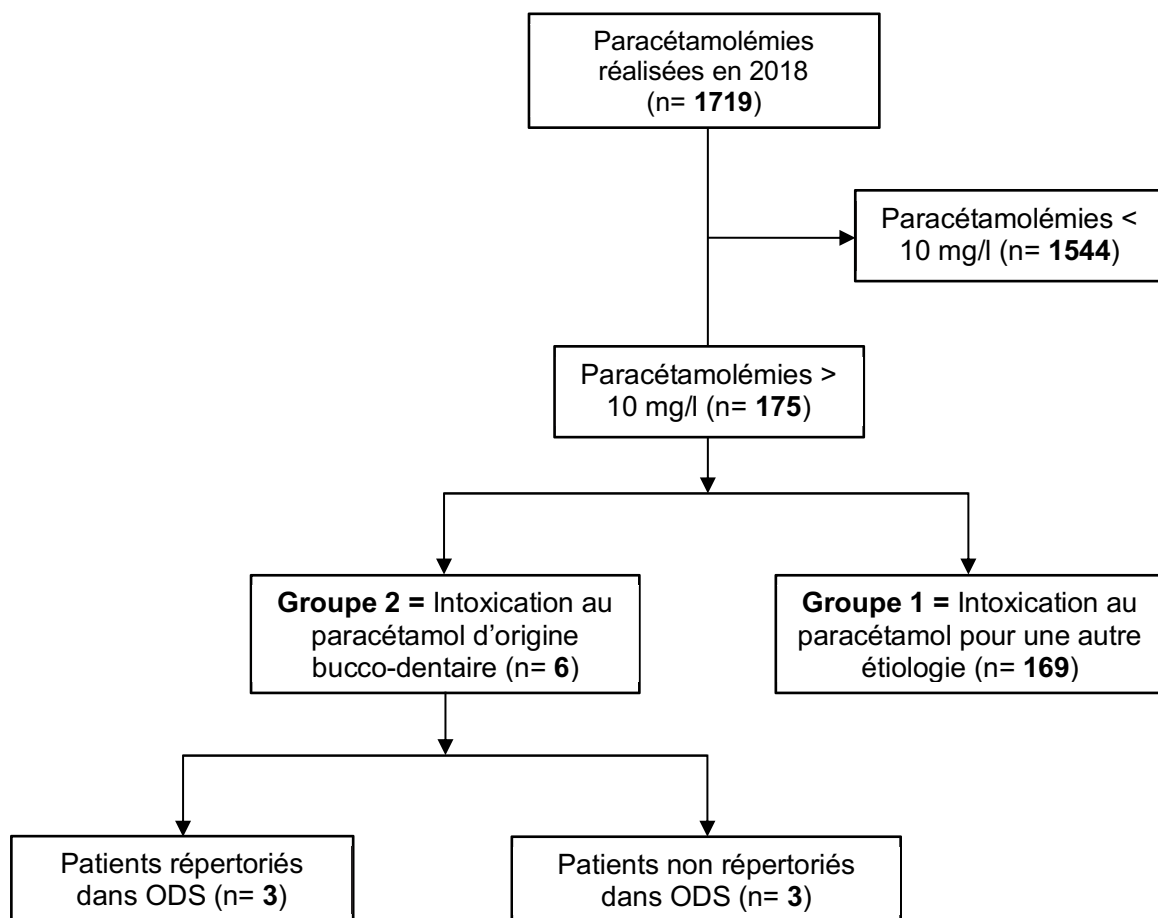


Figure 10 : Diagramme de flux des patients de l'étude (schéma personnel)

3.2. Étiologie de l'intoxication au paracétamol

Dans cette étude, plus de la moitié des patients (64,00%) ont été intoxiqués au paracétamol suite à des troubles psychologiques. Les patients intoxiqués au paracétamol pour douleurs bucco-dentaires ne représentaient que 3,43% de l'échantillon total (**Tableau 4**). Les autres étiologies d'intoxication sont présentées dans le Tableau 4.

Variables		Effectif total n (%)
		175 (100%)
Pathologie	Douleurs	40 (22,86)
	Douleurs bucco-dentaires	6 (3,43)
	Insomnie	4 (2,29)
	Prise accidentelle	2 (1,14)
	Troubles psychologiques	112 (64,00)
	Toxicomanie	2 (1,14)
	Autre	7 (4,00)
	Données manquantes	2 (1,14)

Tableau 4 : Données descriptives concernant les différentes étiologies de l'intoxication au paracétamol des patients inclus dans l'étude (tableau personnel)

3.3. Caractéristiques démographiques

L'âge moyen des patients était de 34,17 ans (\pm 20,50 ans) et 68,00% des patients étaient de sexe féminin. 49,14% des patients maîtrisaient le français, mais cette information manquait dans 43,43% des cas. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'âge, de sexe et de maîtrise du français entre le groupe 1 et 2 ($p = 0,541$, $p = 1,00$, $p = 0,35$ respectivement) (**Tableau 5**).

Concernant la catégorie socio-professionnelle, malgré une valeur $p = 0,02$ selon le test de Fisher, il n'y a aucune comparaison 2 à 2 significative entre les deux groupes selon l'analyse post-hoc réalisée en utilisant la correction de Bonferroni (**Annexe 3**).

Variables		Groupe 1 : Intoxication non liée aux douleurs bucco- dentaires n (%)	Groupe 2 : Intoxication pour douleurs bucco- dentaires n (%)	Effectif total n (%)	Test statistique p
		Effectif n = 169 (96,57%)	Effectif n = 6 (3,43%)	175 (100%)	
Age moyen ± écart type	-	34,17 ± 20,74	34,00 ± 12,87	34,17 ± 20,50	0,541
Sexe	Féminin	115 (68,05)	4 (66,67)	119 (68,00)	1,00
	Masculin	54 (31,95)	2 (33,33)	56 (32,00)	
Catégorie socio- professionnelle	Actifs	43 (25,44)	0 (0,00)	43 (24,57)	0,02
	Adolescents	34 (20,12)	0 (0,00)	34 (19,43)	
	Apprentis	5 (2,96)	0 (0,00)	5 (2,86)	
	Autres	14 (8,28)	2 (33,33)	16 (9,14)	
	Chômage	12 (7,10)	2 (33,33)	14 (8,00)	
	Retraités	12 (7,10)	0 (0,00)	12 (6,86)	
	Étudiants	11 (6,51)	0 (0,00)	11 (6,29)	
	Données manquantes	38 (22,49)	2 (33,33)	40 (22,86)	
	Maîtrise français	du Non	12 (7,10)	1 (16,67)	13 (7,43)
Oui		84 (49,70)	2 (33,33)	86 (49,14)	
Données manquantes		73 (43,20)	3 (50,00)	76 (43,43)	-

Tableau 5 : Données descriptives concernant les caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude (tableau personnel)

3.4. Renseignements cliniques

3.4.1. Paracétamol

La paracétamolémie moyenne était de 71,04 (\pm 71,43) mg/L. La majorité des patients (66,29%) a été intoxiqué au paracétamol à la suite d'une automédication. 53,14% des patients ont été intoxiqués au paracétamol associé à une autre molécule. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe 1 et 2 pour ces variables ($p > 0,05$) (**Tableau 6**).

Par exemple, concernant le type de molécule associée au paracétamol, les patients ont associé le paracétamol majoritairement à l'alcool (34,41%) et aux anti-

inflammatoire non stéroïdiens (26,88%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe 1 et 2 ($p > 0,05$) (**Tableau 6**).

3.4.2. Comorbidités associées

50,29% des patients avaient des comorbidités associées, dont 49,70% dans le groupe 1 et 66,67% dans le groupe 2. Cette différence n'était pas statistiquement significative entre le groupe 1 et 2 selon le test de Fisher ($p = 0,65$).

Quelle que soit la comorbidité étudiée, il n'y avait pas de différence statistiquement significative, la valeur p étant toujours supérieure à 0,05. La majorité des patients présentait un syndrome dépressif (60,71% dans le groupe 1 et 25,00% dans le groupe 2) ou était alcoolique (19,05% dans le groupe 1 et 25,00% dans le groupe 2) (**Tableau 6**).

3.4.3. Répercussions

44,57% des patients ont eu des répercussions suite à l'intoxication au paracétamol, dont 43,79% dans le groupe 1 et 66,67% dans le groupe 2 ($p = 0,65$). Quelle que soit le type de répercussion, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$). Parmi les patients ayant présenté une répercussion suite à l'intoxication au paracétamol, les complications du type troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) étaient le plus fréquemment rencontrées. Celles-ci concernaient 89,19% des patients dans le groupe 1 et 100% des patients du groupe 2 (**Tableau 6**).

Variables			Groupe 1 : Intoxication non liée aux douleurs bucco-dentaires n (%)	Groupe 2 : Intoxication pour douleurs bucco-dentaires n (%)	Effectif total n (%)	Test statistique p	
			Effectif n = 169 (96,57%)	Effectif n = 6 (3,43%)	175 (100%)		
Paracétamolémie (mg/L) ± écart type	-	-	71,79 ± 72,22	49,90 ± 41,91	71,04 ± 71,43	0,4288	
Mode de prescription	Prescription	-	27 (15,98)	2 (33,33)	29 (16,57)	0,26	
	Automédication	-	113 (66,86)	3 (50,00)	116 (66,29)		
	Données manquantes	-	29 (17,16)	1 (16,67)	30 (17,14)	-	
Molécule associée	Paracétamol seul	-	46 (27,22)	2 (33,33)	48 (27,43)	-	1,0
	Paracétamol associé à une autre molécule	Total	90 (53,25)	3 (50,00)	93 (53,14)	-	
		Anti-dépresseurs	7 (7,78)	0 (0,00)	7 (7,53)	1,00	
		Anti-histaminiques	4 (4,44)	0 (0,00)	4 (4,30)	1,00	
		Anti-inflammatoire stéroïdiens	2 (2,22)	0 (0,00)	2 (2,15)	1,00	
		Anti-inflammatoire non stéroïdiens	24 (26,67)	1 (33,33)	25 (26,88)	1,00	
		Anti-spasmodiques	8 (8,89)	0 (0,00)	8 (8,60)	1,00	
		Antibiotiques	7 (7,78)	0 (0,00)	7 (7,53)	1,00	
		Antalgiques	8 (8,89)	0 (0,00)	8 (8,60)	1,00	
		Anxiolytiques	6 (6,67)	0 (0,00)	6 (6,45)	1,00	
		Benzodiazépines	19 (21,11)	0 (0,00)	19 (20,43)	1,00	
		Cannabis	1 (1,11)	0 (0,00)	1 (1,08)	1,00	
		Codéine	13 (14,44)	1 (33,33)	14 (15,05)	0,39	
		Hypnotiques	8 (8,89)	0 (0,00)	8 (8,60)	1,00	
		Inhibiteur de la pompe à protons	4 (4,44)	0 (0,00)	4 (4,30)	1,00	
		Neuroleptiques	5 (5,56)	1 (33,33)	6 (6,45)	0,18	
		Alcool	31 (34,44)	1 (33,33)	32 (34,41)	1,00	
Autres	27 (30,00)	2 (66,67)	29 (31,18)	0,23			
Données manquantes	-	33 (19,53)	1 (16,67)	34 (19,43)	-		
Comorbidités associées	Oui	Total	84 (49,70)	4 (66,67)	88 (50,29)	-	0,65
		Diabète	2 (2,38)	0 (0,00)	2 (2,27)	1,00	
		Syndrome dépressif	51 (60,71)	1 (25,00)	52 (59,09)	0,30	
		Désordre hépatique	11 (13,10)	0 (0,00)	11 (12,50)	1,00	
		Insuffisance rénale	7 (8,33)	0 (0,00)	7 (7,95)	1,00	
		Alcoolisme	16 (19,05)	1 (25,00)	17 (19,32)	1,00	
		Psychiatrie	6 (7,14)	0 (0,00)	6 (6,82)	1,00	
		Autres	14 (16,67)	2 (50,00)	16 (18,18)	0,15	
	Non	-	55 (32,54)	1 (16,67)	56 (32,00)	-	
	Données manquantes	-	30 (17,75)	1 (16,67)	31 (17,71)	-	
Répercussions	Oui	Total	74 (43,79)	4 (66,67)	78 (44,57)	-	0,65
		Atteinte hépatique	12 (16,22)	1 (25,00)	13 (16,67)	0,53	
		Transplantation hépatique	2 (2,70)	0 (0,00)	2 (2,56)	1,00	
		Troubles digestifs	66 (89,19)	4 (100,00)	70 (89,74)	1,00	
		Trouble de la conscience	3 (4,05)	0 (0,00)	3 (3,85)	1,0	
	Non	-	47 (27,81)	1 (16,67)	48 (27,43)	-	
	Données manquantes	-	48 (28,40)	1 (16,67)	49 (28,00)	-	

Tableau 6 : Données descriptives concernant les variables étudiées au cours de l'étude (tableau personnel)

3.5. Patients intoxiqués au paracétamol suite à des douleurs bucco-dentaires répertoriés dans le logiciel ODS dentaire

Parmi les 6 patients intoxiqués au paracétamol pour douleurs bucco-dentaires, 3 patients ont été suivis au pôle de médecine et de chirurgie bucco-dentaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et possédaient un dossier odontologique consulté grâce au logiciel ODS Dentaire. Les caractéristiques des patients ainsi que leur parcours de soin ont été décrits dans les tableaux suivants grâce aux données disponibles dans leur dossier dentaire (**Tableau 7, Tableau 8, Tableau 9**).

3.5.1. Patient 1

Patient 1	
Age	21 ans
Sexe	Masculin
Antécédents médicaux et chirurgicaux	Aucun
Histoire de la maladie	13/09/2018 : Admis aux urgences médicales adultes pour « intoxication médicamenteuse au paracétamol suite à douleurs dentaires et céphalées depuis une semaine ». 14/09/2018 : Admis aux urgences dentaires (UF 8616) pour « douleurs insomniantes depuis 3 jours au niveau de la dent #27. <ul style="list-style-type: none"> - Examen exo-buccal : non rapporté dans dossier odontologique - Examen endo-buccal : plaque, #27 : palpation vestibulaire douloureuse, restauration occlusale - Examens complémentaires : #27 : test de vitalité positif, #26 radio rétro-alvéolaire (Figure 11B) : image radioclaire sous la restauration disto-occlusale »
Diagnostic	#27 : non rapporté #26 : non rapporté
Paracétamolémie	28,55 mg/L
Molécules associées au paracétamol	Aucune
Répercussions	Douleur abdominale + nausées

Tableau 7 : Éléments disponibles dans le dossier dentaire concernant les caractéristiques et le parcours de soins du patient 1 (tableau personnel)



Figure 11 : A, orthopantomogramme (13/02/2017) ; B, radiographie rétro-alvéolaire du secteur maxillaire gauche (14/09/2018) disponibles dans le dossier dentaire du patient 1

3.5.2. Patient 2

Patient 2	
Age	28 ans
Sexe	Féminin
Antécédents médicaux et chirurgicaux	Schizophrénie, alcoolisme chronique, HTA, tachycardie, intoxication médicale volontaire Tabac : 12 PA, cannabis
Histoire de la maladie	12/01/2018 : Admis aux urgences dentaires (UF 8616) pour « douleur à la déglutition » <ul style="list-style-type: none"> - Examen exo-buccal : non rapporté - Examen endo-buccal : #46 palpation non douloureuse, percussion douloureuse - Examen complémentaire : #46 : test de vitalité négatif - Refus de la prescription d'antibiotique par le patient » 08/02/2018 : Admis aux urgences médicales adultes pour « intoxication médicamenteuse au paracétamol suite à « rage de dent » et maux de tête ». 21/06/2018 : admis en chirurgie orale (UF 8601) pour « avulsion des dents #37, prescription d'antibiotiques en prévision de l'avulsion de #46 ».
Diagnostic	#46 : Parodontite apicale aiguë
Paracétamolémie	69,44 mg/L
Molécules associées au paracétamol	Alcool, neuroleptiques, autres
Répercussions	Aucune

Tableau 8 : Éléments disponibles dans le dossier dentaire concernant les caractéristiques et le parcours de soins du patient 2 (tableau personnel)



Figure 12 : Orthopantomogramme (12/01/2018) disponible dans le dossier dentaire du patient 2

3.5.3. Patient 3

Patient 3	
Age	21 ans
Sexe	Féminin
Antécédents médicaux et chirurgicaux	Aucun
Histoire de la maladie	<p>24/09/2018 : Admis aux urgences médicales adultes pour « intoxication médicamenteuse au paracétamol suite à des douleurs dentaires (dents #36,37,38) évoluant depuis 5 jours, avec adénopathie cervicale gauche, contracture du muscle sternocléidomastoïdien, asthénie. N'a pas vu de dentiste. Mauvais état dentaire, amalgame sur #36-37, douleur à la percussion sur #36, 38 ».</p> <p>25/09/2018 : Vu « au chevet » par les urgences dentaires (UF 8611) pour « douleur au niveau des dents #37 et 38 incluse. Prévoir soins sur les dents #47, 36, 37 et avulsion #38 ». Demande de traducteur russe.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen exo-buccal : non rapporté - Examen endo-buccal : non rapporté - Examens complémentaires : non rapporté
Diagnostic	#36-37 : parodontite apicale aiguë #38 : péricoronarite
Paracétamolémie	61,671 mg/L
Molécules associées au paracétamol	Aucune
Répercussion	Atteinte hépatique et troubles digestifs

Tableau 9 : Éléments disponibles dans le dossier dentaire concernant les caractéristiques et le parcours de soins du patient 3 (tableau personnel)



Figure 13 : Orthopantomogramme (28/09/2018) disponible dans le dossier dentaire du patient 3.

4. Discussion

4.1. Matériel et méthode

4.1.1. Population étudiée

La liste des paracétamolémies effectuées en 2018 transmise par le laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire des HUS, inclut l'ensemble des patients admis et/ou hospitalisés au sein des HUS, quel que soit le service (Urgences médicales – consultations externes et hospitalisation, Gériatrie, Pédiatrie, Unité d'Hospitalisation de Courte Durée, Réanimation, Cardiologie, Néphrologie, Urgences Obstétriques, Endocrinologie – Diabétologie...). Cette étude ne se limite donc pas uniquement aux patients admis aux urgences médicales comme cela a pu être le cas dans d'autres études, comme par exemple celle de O'Sullivan et coll. en 2018 (61). Tous les patients admis pour intoxication au paracétamol aux HUS bénéficient d'une paracétamolémie par le laboratoire de biologie des HUS. Il est donc peu probable que cette étude souffre d'un biais de sélection par omission de patients admis pour intoxication au paracétamol aux HUS.

4.1.2. Intoxication au paracétamol

Dans cette étude, une paracétamolémie supérieure à 10 mg/L définit l'intoxication car elle représente le seuil thérapeutique. En effet, lorsqu'il n'est pas possible de dater la prise de paracétamol au moment de l'hospitalisation du patient, un traitement par NAC est entrepris si la paracétamolémie est supérieure à 10 mg/L (46). De plus, pour tout patient intoxiqué au paracétamol chez qui un traitement par NAC est débuté, le traitement est poursuivi jusqu'à ce que la paracétamolémie soit inférieure à 10 mg/L (45). Cependant, sélectionner les patients par la valeur du seuil thérapeutique représente un biais car une paracétamolémie inférieure à 10 mg/L peut aussi représenter une intoxication au paracétamol. En effet, la paracétamolémie n'est pas forcément réalisée en premier lieu si d'autres actes plus urgents doivent être mis en œuvre. Le dosage peut alors être réalisé plus tardivement et ainsi être

inférieur à 10 mg/L alors qu'il aurait été plus élevé s'il avait été réalisé à l'admission du patient. Il faut également noter que les comorbidités, les habitudes nocives ou la prise concomitantes d'autres substances modifient l'absorption du paracétamol et sa toxicité (36,43,44). La dose toxique de paracétamol est donc propre à chaque patient. Pour connaître le nombre exact de patients intoxiqués au paracétamol, il aurait donc été nécessaire d'analyser les 1719 dossiers de patients disponibles à partir de la liste des paracétamolémies réalisées aux HUS en 2018 et de rechercher un diagnostic d'intoxication au paracétamol. Néanmoins, ceci s'avère très compliqué puisque de trop nombreux facteurs sont à prendre en compte (état physiologique et pathologique du patient, molécules associées...) et que la seule paracétamolémie ne permet pas un diagnostic certain d'intoxication.

D'autres études comme celles de Clément et coll. ou de Pape et coll. publiées respectivement en 2011 et 2019 se basent sur la Dose Ingérée Supposée (SID) et non sur la paracétamolémie pour déterminer l'intoxication au paracétamol (62,63). La SID correspond à :

$$\text{SID (mg/kg/24h)} = \frac{\text{dose ingérée (mg)}}{\text{poids (kg)} \times \text{période d'ingestion (24h)}}$$

En revanche, cette méthode semble peu fiable car elle repose sur les affirmations du patient en ce qui concerne la dose ingérée et la période d'ingestion.

4.1.3. Variables étudiées

Compte tenu du nombre de facteurs pouvant influencer l'intoxication au paracétamol, toutes les caractéristiques démographiques et médicales disponibles dans le dossier médical et/ou dentaire du patient ont été recueillies afin de mettre en évidence un éventuel lien de causalité entre la variable étudiée et l'intoxication au paracétamol. Si certaines données sont systématiquement retrouvées (paracétamolémie, âge, sexe...), ce n'est pas toujours le cas pour d'autres variables telles que la catégorie socio-professionnelle ou la maîtrise du français. La plupart du temps, ces informations ne sont précisées que lorsqu'une évaluation psychiatrique a été réalisée

ou lorsque l'anamnèse à l'admission est impossible à réaliser du fait de la barrière de la langue.

Dans l'étude menée par Pape et coll., les patients ayant une connaissance ou une compréhension limitée du français ont été exclus de l'étude, leurs réponses au questionnaire permettant de calculer la SID n'étant pas considérées comme fiables (63).

La période d'inclusion des patients s'étend sur 12 mois, de janvier à décembre 2018. Le recueil des données ayant débuté en mars 2019, seules les répercussions immédiates de l'intoxication au paracétamol ont pu être analysées et non les répercussions à long terme. Il pourrait être intéressant de reprendre les dossiers des patients inclus dans l'étude pour rechercher l'existence de potentielles répercussions au long terme.

4.1.4. Recueil de données et logiciels

Dans cette étude trois logiciels à disposition du personnel médical des HUS ont été utilisés : DxCare, ODS Dentaire et GMRC ShinyStats.

Le logiciel DxCare regroupe l'essentiel des informations médicales du patient pris en charge au HUS. Il est utilisé par la majorité des services des HUS ce qui facilite le recueil de données. Cependant, certaines informations médicales n'y sont pas répertoriées. C'est le cas pour le service de réanimation par exemple, qui n'utilise pas ce logiciel, rendant le dossier médical informatique des patients y ayant séjourné incomplet. Par ailleurs, il est impossible de rechercher des informations en sélectionnant des filtres et/ou de mots-clés tels que « intoxication », « paracétamol », « douleurs dentaires » ... ce qui rend le recueil de données long et fastidieux.

Le logiciel dentaire ODS est un outil de gestion du cabinet dentaire utilisé uniquement au sein du Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaire. Celui-ci n'est pas relié au dossier médical informatisé du patient et la recherche d'informations dentaires par mots clés n'est pas possible, nécessitant donc un recueil de données

complémentaire. Il faut aussi noter que les patients présentant un dossier dentaire n'ont pas forcément de dossier médical et inversement.

L'étude rétrospective constitue une bonne méthode de travail, puisque la variable étudiée est rare. Néanmoins, ce type d'enquête pose le problème des données approximatives voire manquantes (biais d'information).

4.2. Résultats

4.2.1. Comparabilité des groupes

Les effectifs des deux groupes comparés étant très différents (175 patients dans le groupe 1 contre 6 patients dans le groupe 2), les résultats obtenus ne sont pas significatifs ($p < 0,05$) à l'exception de la comparaison de la catégorie socio-professionnelle ($p = 0,02$). Cependant, l'analyse post-hoc réalisée ne nous permet pas de conclure à une quelconque différence significative entre les deux groupes.

4.2.2. Étiologie de l'intoxication

Dans cette étude, seuls 3,43% des patients inclus présentent une intoxication au paracétamol d'origine bucco-dentaire, et 64,00% des intoxications au paracétamol ont eu lieu dans un contexte de troubles psychologiques chez des patients ayant déjà eu, pour la plupart, des antécédents d'intoxications médicamenteuses volontaires.

Les études de O'Sullivan et coll. et de Siddique et coll. ne s'intéressent qu'aux cas d'intoxications accidentelles au paracétamol et retrouvent respectivement une origine dentaire dans 38% et 41% des cas (61,64). Ces résultats semblent mettre en évidence que lorsque l'intoxication est accidentelle, l'étiologie dentaire est plus fréquente.

4.2.3. Caractéristiques démographiques

L'âge moyen des patients intoxiqués au paracétamol suite à une douleur dentaire est de $34,00 \pm 12,87$ ans dans notre étude et de 33,00 et 36,33 ans respectivement dans les études de O'Sullivan et coll. et de Siddique et coll. (61,64). L'intoxication au paracétamol suite à des douleurs dentaires intéresse donc plutôt une population jeune. Ces deux études, comme la nôtre (66,67%), retrouvent une majorité de femmes. Cependant, cette donnée ne semble pas être systématique et pertinente puisque d'autres études retrouvent majoritairement des hommes (62,63). Le sexe ne semble donc pas être une caractéristique en lien avec l'intoxication au paracétamol d'origine bucco-dentaire.

Un tiers (33,33%) des patients intoxiqués au paracétamol suite à une douleur bucco-dentaire était sans emploi. Cela peut être mis en parallèle avec l'étude de Tramini et coll. qui s'intéresse aux caractéristiques des patients consultant les services d'urgences dentaires et qui mentionne que 55% des patients étaient sans emploi (59). Néanmoins, il reste impossible de conclure en l'existence d'un lien réel entre la catégorie socio-professionnelle et l'intoxication au paracétamol.

4.2.4. Renseignements cliniques

4.2.4.1. Paracétamol

Notre étude, comme celle de Pape et coll. retrouve que la majorité des patients intoxiqués avait pris le paracétamol en automédication. Pape et coll. précisent également que 44,7% des patients ont obtenus le paracétamol sans prescription. D'ailleurs, dans 29,9% des cas il s'agit de médicaments restants d'une ancienne prescription et dans 10,9% des cas le paracétamol a été obtenu auprès d'un proche (63).

La facilité à se procurer le paracétamol laisse penser que ce médicament est sans danger, c'est pourquoi l'ANSM a décidé de modifier l'étiquetage des boîtes de

paracétamol à partir de juillet 2019 afin de sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité hépatique en cas de surdosage (53).

Cette prise de conscience peut paraître tardive par rapport à l'Angleterre et au Pays de Galles. En effet, dès 1998 la Medicines Control Agency (MCA) a limité les ventes de paracétamol dans les magasins généraux à un maximum de 16 comprimés de 500 mg (soit 8 grammes au total). De plus grandes quantités ne peuvent être délivrées qu'en pharmacie et sur ordonnance. Des avertissements spécifiques sur les dangers du paracétamol ont également été imprimés sur les emballages et les brochures (65). Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a également pris des mesures en mars 2014 en retirant officiellement du marché toutes les associations de médicaments contenant plus de 325 mg de paracétamol (34).

D'autre part, les résultats de cette étude révèlent que le paracétamol était majoritairement pris en association avec d'autres molécules et notamment avec de l'alcool, facteur de risque majeur d'hépatotoxicité. Nous notons également que le paracétamol a été associé à des benzodiazépines, des AINS ou de la codéine par exemple. Cependant, notre étude ne précise pas s'il s'agit d'une prise unique concomitante à l'intoxication au paracétamol ou s'il s'agit du traitement habituel du patient. Par exemple, selon les études menées par Schmidt et Dalhoff, la prise au long cours de benzodiazépines n'aurait pas d'effet sur la toxicité du paracétamol alors qu'un surdosage concomitant aux benzodiazépines entrainerait des répercussions plus graves suite à l'intoxication au paracétamol (66,67).

La prise concomitante d'autres substances peut donc modifier le métabolisme du paracétamol et majorer sa toxicité, mais une même substance peut avoir plusieurs incidences, voire des effets protecteurs sur l'intoxication au paracétamol (44,67). En effet, selon l'étude de Schmidt et Dalhoff, une issue plus favorable a été observée chez les patients présentant un surdosage concomitant d'AINS (67).

4.2.4.2. Comorbidités associées

Dans cette étude, 50,29% des patients inclus ont des comorbidités associées dont, dans 59,09%, un syndrome dépressif. Cela est en corrélation avec le fait que 64,00% des intoxications au paracétamol ont eu lieu dans un contexte de troubles psychologiques. En effet, il s'agit de la molécule la plus largement impliquée dans les cas d'intoxications médicamenteuses volontaires du fait de sa disponibilité (68).

D'autre part, 66,67% des patients intoxiqués au paracétamol d'origine dentaire présentent des comorbidités associées. Un quart d'entre eux (25,00%) sont concernés par de l'alcoolisme chronique ; or l'alcool est un des facteurs de risque majeur de la toxicité du paracétamol du fait de la déplétion en glutathion que cela entraîne (44). Dans l'étude de Clément et coll., 15,4% des patients intoxiqués sont des consommateurs chroniques d'alcool (62). Les patients alcooliques doivent donc faire l'objet d'une attention particulière lors de la prescription de paracétamol.

4.2.4.3. Répercussions

Dans cette étude, 66,67% des patients intoxiquées suite à une douleur bucco-dentaire ont présenté des répercussions suite au surdosage en paracétamol. Parmi ces patients, 100% d'entre eux ont subi des troubles digestifs de type nausées, vomissements et douleurs abdominales. Ces symptômes modérés et non spécifiques ont été rencontré par 53,8% des patients inclus dans l'étude menée par Clément et coll. et par 22,2% des patients ayant pris plus de 4 grammes de paracétamol par jour dans l'étude de Pape et coll. (62,63). Malgré le manque de spécificité de ces symptômes, ils ne doivent pas être minimisés car ils peuvent guider les professionnels de santé dans le diagnostic d'une intoxication au paracétamol.

CONCLUSION

Le paracétamol est l'antalgique le plus couramment utilisé dans de nombreux pays, dont la France. Il est disponible sous de multiples formes galéniques, seul ou associé à d'autres molécules, avec ou sans prescription d'un professionnel de santé. C'est une molécule bien tolérée qui entraîne peu d'effets secondaires à dose thérapeutique. Cependant, en cas de surdosage, il peut être à l'origine d'une nécrose hépatocytaire dose-dépendante. De ce fait, il est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays occidentaux et l'une des premières causes de décès toxiques.

De nombreux facteurs influencent la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et donc la toxicité du paracétamol, c'est pourquoi les doses dites thérapeutiques et supra-thérapeutiques sont variables selon les patients. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie aux caractéristiques physiologiques et pathologiques du patient ainsi qu'aux traitements en cours.

Le paracétamol est le traitement de choix pour traiter les douleurs d'intensité légère à modérée (palier 1) et notamment les douleurs bucco-dentaires. Cependant ces douleurs peuvent être réfractaires aux antalgiques de palier 1 poussant ainsi le patient à ingérer des doses supra-thérapeutiques et à s'intoxiquer.

En 2018, 1719 patients hospitalisés aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ont bénéficié d'une paracétamolémie dans le cadre d'une suspicion d'intoxication au paracétamol. L'étude réalisée a permis de mettre en évidence la prévalence des intoxications au paracétamol associées aux douleurs bucco-dentaires aux HUS et de déterminer les caractéristiques des patients intoxiqués au paracétamol. Par contre, il n'a pas été possible de mettre en évidence les pathologies bucco-dentaires à l'origine de l'intoxication au paracétamol, compte tenu du peu de patients concernés et de l'absence d'informations dans les dossiers médicaux.

Afin de tenir compte de la spécificité de la pharmacodynamie du paracétamol, il serait nécessaire de réaliser une étude incluant l'ensemble des patients ayant

bénéficié d'une paracétamolémie aux HUS, sans critère de sélection basé sur une valeur seuil. De même, il serait intéressant d'étudier les conséquences à long terme d'une telle intoxication.

Si le paracétamol est une molécule de choix dans notre pratique, cette étude met en évidence le risque de complications en cas de mésusage du paracétamol. Les professionnels de santé doivent y recourir avec discernement, le grand public doit respecter les règles de son bon usage.

Signature des conclusions

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Blough ER, Wu M. Acetaminophen: beyond pain and Fever-relieving. *Front Pharmacol.* 2011;2:72.
2. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives. *Gene Expr.* 21 mars 2018;18(1):19-30.
3. Lee WM. Acetaminophen-related acute liver failure in the United States. *Hepato Res.* 2008;38(s1):S3-8.
4. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain.* 2015;19(7):953-65.
5. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* févr 2014;71(1):11-23.
6. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev.* 1 sept 2006;12(3-4):250-75.
7. Driad Y. Stabilité du paracétamol: application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. [Thèse]. Nancy (France): Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2009.
8. Le Garrec S, Burnat P, Gentes P. Le paracétamol. Elsevier Paris. 1994;45(4):227-42.
9. Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem.* 9 sept 2005;280(36):31405-12.
10. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva : Albany, NY: World Health Organization ; WHO Publications Center USA ; 1986. 74 p.
11. Baaroun V, Descroix V. Médicaments antalgiques de la douleur aiguë en médecine buccale. *EMC - Médecine buccale.* 2012;7(4):1-10.
12. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* juin 2013;21(3):201-32.
13. Guggenheimer J, Moore PA. The Therapeutic Applications of and Risks Associated With Acetaminophen Use. *J Am Dent Assoc.* janv 2011;142(1):38-44.

14. Chiumello D, Gotti M, Vergani G. Paracetamol in fever in critically ill patients-an update. *J Crit Care*. 2017;38:245-52.
15. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. févr 2008;22(2):383-90.
16. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. févr 2005;12(1):46-55.
17. Tjølsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol*. 7 févr 1991;193(2):193-201.
18. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol*. 11 juill 1996;308(1):31-40.
19. Pelissier T, Alloui A, Caussade F, Dubray C, Cloarec A, Lavarenne J, et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther*. juill 1996;278(1):8-14.
20. Ruggieri V, Vitale G, Pini LA, Sandrini M. Differential involvement of opioidergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) in the rat: comparison with paracetamol. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. mai 2008;377(3):219-29.
21. Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A, et al. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol*. 17 mai 2002;443(1-3):71-7.
22. Pickering G, Lorient M-A, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther*. avr 2006;79(4):371-8.
23. Pickering G, Estève V, Lorient M-A, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2008;84(1):47-51.
24. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol*. 15 févr 2006;531(1-3):280-1.

25. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* déc 1998;51(12):1357-65.
26. Thompson G, Bundell C, Lucas M. Paracetamol allergy in clinical practice. *Aust J Gen Pract.* avr 2019;48(4):216-9.
27. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am.* juill 2010;94(4):645-64, xv.
28. De Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* déc 2000;85(6 Pt 1):508-11.
29. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(1):60-4.
30. Wémeau-Stervinou L, Tercé G, Bailliez C, Wallaert B. L'allergie au paracétamol. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2011;51(3):332-5.
31. Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med.* mars 2018;130(2):188-99.
32. World Health Organization. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en anesthésie: Analgésiques non opioïdes: Paracétamol [Internet]. 1991 [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2962f/6.2.html>
33. Raffa RB, Pergolizzi JV, Taylor R, Decker JF, Patrick JT. Acetaminophen (Paracetamol) Oral Absorption and Clinical Influences. *Pain Pract.* 2014;14(7):668-77.
34. Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: Old Drug, New Issues. *J Endod.* 1 mai 2015;41(5):588-93.
35. Golembiewski J. Intravenous Acetaminophen. *J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses.* 2017;32(2):151-5.
36. What dose of paracetamol for older people? *Drug Ther Bull.* juin 2018;56(6):69-72.
37. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet.* avr 1982;7(2):93-107.
38. Bitzén PO, Gustafsson B, Jostell KG, Melander A, Wåhlin-Boll E. Excretion of

- paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(2):123-5.
39. Faber K, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Ceschi A. Intoxication aiguë au paracétamol. *Forum Med Suisse.* 10(38):647–651.
40. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des spécialités pharmaceutiques [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
41. Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation.* oct 2006;15(5):354-63.
42. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? *Médecine Intensive Réanimation.* 1 sept 2017;26(5):383-95.
43. Bacle A, Pronier C, Gilardi H, Polard E, Potin S, Scailteux L-M. Hepatotoxicity risk factors and acetaminophen dose adjustment, do prescribers give this issue adequate consideration? A French university hospital study. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2019;75(8):1143-51.
44. Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. *Rev Médicale Suisse.* Oct 17;3(129):2345-9.
45. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin.* oct 2012;28(4):499-516.
46. Ramlawi M, Marti C, Sarasin F. Intoxication aiguë au paracétamol. *Rev Médicale Suisse.* 2013;5.
47. Zhang C. When to treat paracetamol overdose. *Neth J Med.* oct 2014;72(8):437.
48. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med.* juin 2014;72(5):251-7.
49. Lee WM. Public Health: Acetaminophen (APAP) Hepatotoxicity—Isn't It Time for APAP to Go Away? *J Hepatol.* déc 2017;67(6):1324-31.
50. Food and Drug Administration, HHS. Organ-specific warnings; internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use; final monograph. Final rule. *Fed Regist.* 29 avr 2009;74(81):19385-409.
51. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage -

- Point d'Information - ANSM [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-l-ANSM-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage-Point-d-Information>
52. Duong M, Gulmez SE, Salvo F, Abouelfath A, Lassalle R, Droz C, et al. Usage patterns of paracetamol in France. *Br J Clin Pharmacol*. août 2016;82(2):498-503.
 53. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué - ANSM [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communiqué>
 54. Legout C, Villa A, Baud F, Baffert E, Eftekhari P, Langrand J, et al. Observatoire multisources des intoxications aiguës en Île-de-France : une étude exploratoire. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(32-33):579-85.
 55. Wierzba CB, Moreau N. Les urgences bucco-dentaires. *Alpha Omega Fr*. mars 2017;4.
 56. Ruel-Kellermann M. Douleurs dentaires aux XVIe et XVIIe siècles. *Témoignages*. 2013;6.
 57. Haug S, Marthinussen M. Acute Dental Pain and Salivary Biomarkers for Stress and Inflammation in Patients with Pulpal or Periapical Inflammation. *J Oral Facial Pain Headache*. avr 2019;33(2):227-33.
 58. Roger-Leroi V, Laléchère-Lestrade C, Tubert-Jeannin S. Characteristics of the patients needing emergency dental treatment at the hospital of Clermont-Ferrand (France). *Rev Epidemiol Sante Publique*. juin 2007;55(3):197-202.
 59. Tramini P, Nassar BAQ, Valcarcel J, Gibert P. Factors associated with the use of emergency dental care facilities in a French public hospital. *Spec Care Dentist*. 2010;30(2):66-71.
 60. Lafont J, Lan R, Roche-Poggi P, Campana F, Catherine J. Intoxication au paracétamol et douleurs dentaires: revue de la littérature et recommandations de prise en charge. In: 65ème Congrès de la SFCO [Internet]. Rouen, France: EDP Sciences; 2017 [cité 24 nov 2018]. p. 02016. Disponible sur: <http://www.sfco-congres.org/10.1051/sfco/20176502016>

61. O'Sullivan LM, Ahmed N, Sidebottom AJ. Dental pain management – a cause of significant morbidity due to paracetamol overdose. *Br Dent J.* avr 2018;224(8):623-6.
62. Clement C, Scala-Bertola J, Javot L, Royer-Morrot MJ, Gillet P, Trechot P, et al. Misuse of acetaminophen in the management of dental pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2011;20(9):996-1000.
63. Pape E, Collin C, Camelot F, Javot L, Petitpain N, Puskarczyk E, et al. Paracetamol Misuse and Dental Pain: Results from the French Observational DAntaLor Study. *J Oral Facial Pain Headache.* Winter 2019;33(1):123-9.
64. Siddique I, Mahmood H, Mohammed-Ali R. Paracetamol overdose secondary to dental pain: a case series. *Br Dent J.* sept 2015;219(6):E6.
65. Morgan O, Griffiths C, Majeed A. Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study. *J Public Health.* 1 mars 2005;27(1):19-24.
66. Schmidt LE, Dalhoff K. The effect of regular medication on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(8):1539-45.
67. Schmidt LE, Dalhoff K. Concomitant overdosing of other drugs in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(5):535-41.
68. Benlamkaddem S, Iken I, Houari N, Elbouazzaoui A, Boukatta B, Sbai H, et al. Paracetamol self-poisoning: when oral N-acetylcysteine saves life? a case report. *Pan Afr Med J [Internet].* 29 janv 2018 [cité 15 mai 2020];29. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987070/>

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole de recueil de données des patients inclus dans l'étude.

- Recueil du Numéro Identification Patient (NIP) dans le dossier Excel du laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire
- Connexion au logiciel DxCare
- Recherche du dossier patient
 - Onglet « fonction transversales »
 - Recherche dossiers patient
 - Cocher NIP
 - Cocher « sans prise en charge »
- Entrer le NIP du patient puis cliquer sur « enter »
- Double clic sur la ligne « infos patient »
- Sélectionner ligne admission patient
- Dans colonne de recherche :
 - Onglet « Mon patient »
 - Sélectionner « PEC 24H »
 - Sélectionner « Comptes-rendus »
- Dans la fenêtre comptes-rendus :
 - Sélectionner « tous les séjours »
 - Sélectionner « Activer le bris de glace » et entrer le commentaire « suivi patient »
- Recherches des éléments du dossier relatif à l'intoxication :
 - Diagnostic PMSI
 - Questionnaire médicale
 - Note d'admission
 - Compte rendu d'hospitalisation
 - Note médicale (service/médecin spécialisé...)
 - Prescription
- Anonymisation du dossier par attribution d'un numéro d'anonymat patient
- Recueil des résultats dans un fichier Excel.

Annexe 2 : Avis favorable du Comité d'Éthique

COMITE D'ETHIQUE

des Facultés de Médecine, d'Odontologie,
de Pharmacie, des Ecoles d'Infirmières, de
Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux

Strasbourg, le 11.02.2020

Réf : FC/2020-2

Dr Broly
HUS

Jean SIBILIA
Doyen

Affaire suivie par
Anne-Marie KASPROWICZ
NHC
Tél. : (33) 03 69 55 08 79
Anne-marie.medina@chru-
strasbourg.fr

Le comité d'éthique vous remercie d'avoir soumis votre étude intitulée «**Intoxication au paracétamol et douleurs dentaires : prévalence et prise en charge au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**».

Nous émettons un avis favorable à cette étude et restons à votre disposition.

Bien cordialement

Horaires d'ouverture :

- du lundi au vendredi
de 08h00 à 12h00
de 13h00 à 16h00

Pr François Claus



Pr François CLAUSS
HOPITALS UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
NHC
Maïeutique, Soins et Prévention
CNSP

Faculté de médecine
Secrétariat Général
4, rue Kirschleger
F-67085 Strasbourg Cedex
Tél : (33) 03 68 85 34 98
Fax : (33) 03 68 85 34 24
www-unistra.fr
medecine@adm-ulp.u-strasbg.fr

Annexe 3 : Comparaison 2 à 2 des différentes catégories socio-professionnelle réalisée par une analyse post-hoc en utilisant la correction de Bonferroni

	Actifs	Adolescents	Apprentis	Autres	Chômage	Retraités
Adolescents	NA	-				
Apprentis	NA	NA	-			
Autres	1,00	1,00	1,00	-		
Chômage	1,00	1,00	1,00	1,00	-	
Retraités	NA	NA	NA	1,00	1,00	-
Étudiants	NA	NA	NA	1,00	1,00	NA

PARMENTIER (Manon) – Intoxication au paracétamol et douleurs bucco-dentaires : prévalence et prise en charge au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. Odontol. : Strasbourg : 2020 ; N°26)
N°43.22.20.26

Résumé :

Introduction : Le paracétamol est l'antalgique de choix dans le monde et en France pour traiter les douleurs d'intensité légère à modérée et notamment les douleurs bucco-dentaires. En cas de surdosage, il est l'une des premières causes de décès toxique. L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence des intoxications au paracétamol suite à une douleur bucco-dentaire au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg au cours de l'année 2018. **Matériel et méthode :** Une étude épidémiologique rétrospective a été réalisée. Dans le cadre d'une suspicion d'intoxication au paracétamol, 1719 paracétamolémies ont été réalisées. Seuls les patients présentant une paracétamolémie supérieure à 10 mg/L (seuil thérapeutique) ont été inclus. Les variables étudiées étaient : étiologie de l'intoxication au paracétamol, caractéristiques démographiques et renseignements cliniques. Ces données ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives et inférentielles. **Résultats :** Au total, 175 patients avaient une paracétamolémie supérieure à 10mg/L. L'âge moyen des patients était de 34,17 ans et 68,00% des patients étaient des femmes. La paracétamolémie moyenne était de 71,04 mg/L. 3,43% des patients présentaient une intoxication au paracétamol d'origine bucco-dentaire et 64,00% des intoxications au paracétamol ont eu lieu dans un contexte de troubles psychologiques. La majorité des patients ont pris le paracétamol en automédication (66,29%) et en association avec une autre molécule (53,14%) ; le plus fréquemment associé à de l'alcool (34,41%) et des AINS (26,88%). 50,29% des patients présentaient des comorbidités associées et 44,57% d'entre eux ont eu des répercussions suite à l'intoxication au paracétamol. **Discussion :** L'étude réalisée a permis de mettre en évidence la prévalence des intoxications au paracétamol associées aux douleurs bucco-dentaires aux HUS et de déterminer les caractéristiques des patients intoxiqués au paracétamol. Par contre, il n'a pas été possible de mettre en évidence les pathologies bucco-dentaires à l'origine de l'intoxication au paracétamol, compte tenu du peu de patients concernés et du manque d'informations dans les dossiers médicaux. Il existe peu de publications sur le lien entre intoxication au paracétamol et douleurs bucco-dentaires. Si le paracétamol est une molécule de choix en pratique, cette étude met en évidence le risque de complications en cas de mésusage du paracétamol. Les professionnels de santé doivent y recourir avec discernement, le grand public doit respecter les règles de son bon usage.

Rubrique de classement : SANTÉ PUBLIQUE BUCCO-DENTAIRE

Mots-clés : paracétamol / complications ; dentalgies ; intoxication ; surdose ; toxicité ; hospitalisation ; odontologie ; santé publique

MeSH : acetaminophen / complications ; toothache ; poisoning ; drug overdose / prescription drug misuse ; toxicity ; hospitalization ; dentistry ; public health

Jury :

Président : Professeur MUSSET Anne-Marie

Assesseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur OFFNER Damien
Docteur BROLY Elyette

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

M. PARMENTIER

34 Rue de Zellenberg

67100 STRASBOURG

Adresse de messagerie : manon.parmentier95@gmail.com