

Paris le 28 septembre 2018,

**Projet de l'ANSM d'ajouter une mention d'alerte sur les boîtes des spécialités contenant du *paracétamol* afin de sensibiliser aux risques d'atteintes hépatiques graves en cas de surdose : une mesure additionnelle bienvenue, à condition qu'au moins les recommandations nationales sur les noms commerciaux et les étiquetages soient appliquées au plus haut niveau de sécurité pour les patients, ce qui est loin d'être constaté fin 2018.**

C'est avec intérêt que l'équipe *Prescrire* participe à la consultation publique lancée par l'Agence française des produits de santé (ANSM) sur son projet d'apposer une mention d'alerte sur les boîtes des spécialités contenant du *paracétamol*, afin de sensibiliser aux risques d'atteintes hépatiques graves en cas d'ingestion d'une surdose (1).

**Le paracétamol est l'antalgique de premier choix.** *Prescrire* soutient l'initiative de l'ANSM de sensibiliser au risque de surdose en *paracétamol* (1). Toutefois, cette mesure pourrait conduire les patients et les professionnels de santé à reporter leur choix vers des médicaments antalgiques plus dangereux tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (2). Aussi, il importe que l'ANSM souligne régulièrement que le *paracétamol*, utilisé à bon escient, est le médicament symptomatique de premier choix en cas de douleurs légères à modérées, et qu'il expose à moins d'effets indésirables que d'autres antalgiques, notamment les AINS, en particulier pendant la grossesse.

Les volumes de *paracétamol* consommé en France sont gigantesques. Le Groupe de travail Erreurs médicamenteuses de l'ANSM fait état pour l'année 2014, pour la voie orale, de l'utilisation en ville de 4 000 tonnes de *paracétamol* non associé et de 780 tonnes de *paracétamol* associé (plus respectivement 120 tonnes et 6 tonnes à l'hôpital), et de la commercialisation de 194 spécialités différentes (3). Selon les chiffres de l'Assurance maladie (Medic'Am), environ 443 millions de boîtes de *paracétamol* non associé dispensées en officine ont été présentées au remboursement en 2017, ainsi que 94 millions de boîtes de *paracétamol* associé à la *codéine*, au *tramadol*, ou à la *poudre d'opium*. Medic'AM n'inclut pas la consommation à l'hôpital, ni la consommation en ville des boîtes de spécialités à base de *paracétamol* non présentées au remboursement, par exemple obtenues sans ordonnance (4).

De nombreuses surdoses en *paracétamol* ont été notifiées, majoritairement par voie orale. L'étape de survenue des erreurs est principalement celle de l'administration du médicament, surtout par le patient à son domicile (3). En cas de surdose, le *paracétamol* expose à des atteintes hépatiques aiguës graves conduisant parfois à une greffe hépatique. En France, une étude a montré que le *paracétamol* est le médicament le plus impliqué dans les greffes hépatiques d'origine médicamenteuse (5). Et lorsqu'on interroge des patients greffés, il apparaît qu'ils ignoraient ce risque hépatique lié à une surdose, ce qui justifie de le rappeler à tous les stades de l'usage du *paracétamol* (6).

Prescrire  
83, boulevard Voltaire  
75558 PARIS CEDEX 11  
FRANCE

Tél. : (33) (0)1 49 23 72 80  
Fax : (33) (0)1 48 07 87 32  
contact@prescrire.org

Site internet  
Web site  
www.prescrire.org

Service aux Abonnés  
Tél. : (33) (0)1 49 23 72 86  
Fax : (33) (0)1 49 23 76 48  
abonnements@prescrire.org

International  
Subscription Department  
Tel. : (33) (0)1 49 23 72 85  
Fax : (33) (0)1 49 23 76 48  
international@prescrire.org

Association Mieux Prescrire

Organisme indépendant  
de formation permanente  
des soignants

Independent organisation  
continuing education  
for health professionals

Agréments FMC, EPP et autres  
Org. FC 11 751 711 075  
N° TVA : FR 48 340647619  
SIRET 340 647 619 00014  
Code NAF : 913E  
RIP CCP Paris :  
30041 00001 0061205H020 94  
Association loi de 1901  
n° 86/4331 - JO 21/01/1987  
(Statuts sur demande).

**D'abord exiger des étiquetages sûrs.** Il nous semble impératif qu'en parallèle de cette mesure visant les étiquetages, l'ANSM fasse appliquer ses recommandations nationales sur les noms commerciaux et que celles-ci soient considérées par les industriels : à savoir, l'abandon des noms de fantaisie et l'adoption de noms commerciaux comportant la dénomination commune internationale (DCI). Cette évolution bénéficiera notamment à la protection des patients contre les surdoses en *paracétamol* par le repérage de la composition des médicaments (8).

Il est également urgent que l'ANSM fasse appliquer ses recommandations nationales sur l'étiquetage des formes orales solides et particulièrement du *paracétamol* (9). Ces recommandations nous semblent applicables aux formes buvables et rectales de *paracétamol*. Dans tous les cas, la DCI « *paracétamol* » et le dosage doivent être très clairement lisibles sur les étiquetages. Les diverses mentions d'indication sur les étiquetages telles que douleurs et fièvre, à juste titre, mais aussi état grippal, rhume, douleurs dentaires, maux de tête, règles douloureuses, contribuent à banaliser l'usage du *paracétamol*. Or cette pratique concerne beaucoup de spécialités de soins courants disponibles sans ordonnance. La valorisation excessive des noms de fantaisie au détriment de la DCI, et cette pratique consistant à l'apposition de divers symptômes sur les étiquetages, sont une source évitable de surdose.

Dans le cas d'association à doses fixes incluant du *paracétamol*, il conviendrait que l'ANSM réévalue l'intérêt de telles associations. Qu'au moins sur les étiquetages, chaque mention de DCI soit reliée à la mention de son dosage (a)(9).

Quel que soit le message d'alerte retenu pour les boîtes de *paracétamol*, une telle mesure nous semble seulement un préalable à un test de lisibilité et de compréhension auprès d'un groupe cible de patients et de professionnels de santé, avec évaluation de l'impact en termes de prévention des surdoses.

**Limitier l'exposition aux causes de surdose.** Il est essentiel que l'ANSM maintienne la règle nationale fixant à 8 grammes la quantité maximale de *paracétamol* par boîte (10). Dans les pays où cela a été étudié, il a été démontré que la limitation de la contenance des boîtes a un impact mesurable en santé publique (11, 12). Il serait même opportun, pour inciter à ne pas dépasser la prise de 3 g/jour chez les adultes, de réduire à 6 g de *paracétamol* la contenance des boîtes des spécialités destinées à l'automédication.

De nombreux étiquetages de médicaments de soins courants sont médiocres et les erreurs notifiées avec le *paracétamol* concernent le plus souvent les formes orales sèches (3,9). Interdire le dosage à 1 gramme de *paracétamol* supprimerait le risque de confusion entre dosage à 500 mg et dosage à 1 gramme. D'autant que cette confusion représente environ 7 % des erreurs de doses parmi les erreurs médicamenteuses concernant le *paracétamol* enregistrées au Guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM de 2011 à 2015 (3). Cette interdiction pourrait être accompagnée de l'obligation de rappeler dans la notice les situations justifiant l'utilisation d'une dose de 1 gramme, c'est-à-dire deux comprimés à 500 mg le cas échéant. Une telle mesure permet aussi d'éviter la diversité d'expression des mentions du dosage à 1 gramme : tantôt en milligrammes, « 1000 mg » (comme le dosage à 500 mg) ; tantôt en gramme, « 1 g » ou « 1 gramme ».

Il est inacceptable en 2018 de constater des flacons-frac sur le marché, sans bouchon-sécurité, et pour des formes ingérables rapidement par un enfant : la solution buvable (Dolko®) ou les comprimés orodispersibles (Efferalgan®). Il existe pourtant des plaquettes à film sécurisé et des boîtes rendant leur ouverture et l'accès aux plaquettes difficiles par de jeunes enfants (9). Où sont les lignes directrices de l'ANSM sur ce qui justifie un flacon-frac plutôt que des plaquettes ? Où sont celles sur la sécurisation des conditionnements à l'égard des enfants ?

Toujours à propos des enfants, les mentions posologiques des spécialités à base de *paracétamol* pour enfants méritent d'être réévaluées comme le propose le Groupe de travail Pédiatrie de l'ANSM (13). Leur compréhension par l'entourage devrait faire l'objet d'un "user-test".

Compte tenu du volume très élevé de consommation en *paracétamol* et de la gravité des surdoses, il paraît cohérent d'interdire la publicité grand public pour le *paracétamol*, ce qui renvoie aussi à l'interdiction de la publicité grand public pour les AINS, qui exposent à divers dangers importants. Ce serait une étape avant d'interdire la publicité pour tous les médicaments, ce qui serait un signal fort de la priorité donnée à la protection des patients (14).

**Renforcer l'information en ligne sur les étiquetages.** Dans l'objectif de permettre des comparaisons, dont bénéficieraient les patients et les professionnels de santé afin d'écarter les spécialités de *paracétamol* dont l'étiquetage paraît exposer à des erreurs médicamenteuses, il serait nécessaire que l'ANSM ajoute à son Répertoire des spécialités, ainsi qu'à la Base publique des médicaments, les maquettes des boîtes et des étiquettes de plaquettes, flacons, etc., en conformité avec les recommandations de 2015 du PRAC, le Comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (EMA) (9,15). Nous réitérons également à cette occasion notre demande à l'ANSM de rendre publique sa procédure d'examen des conditionnements avant mise sur le marché (9).

Nous attirons aussi l'attention sur le nombre élevé de spécialités contenant du *paracétamol* avec le statut qualifié de "prescription médicale facultative" (PMF), c'est-à-dire disponibles sans ordonnance et accessibles le cas échéant via les sites internet des officines. Il nous paraît utile que l'ANSM recommande aux pharmaciens que la mention d'alerte figurant sur les visuels de conditionnements présentés à l'écran soit bien visible. Il paraîtrait aussi logique que ce message d'alerte figure sur la Base publique des médicaments.

Plus généralement, l'ANSM pourrait agir pour aider à l'identification des DCI sur les boîtes de médicament, le vrai nom des médicaments, s'appuyant sur divers outils pédagogiques, y compris sur les réseaux sociaux. L'ANSM pourrait s'inspirer de la Food and Drug Administration qui a édité sur son site internet une page dédiée à la prévention des surdoses en *paracétamol* (16).

**Faire le lien avec les pratiques professionnelles.** Il importe que les autorités de santé replacent systématiquement les mesures que l'ANSM prend sur les produits dans le contexte des pratiques professionnelles : prescription, dispensation, administration. Les logiciels d'aide à la prescription (LAP), à la dispensation (LAD), au soin, sont des médias à utiliser aussi bien pour le contrôle des posologies que pour améliorer les techniques d'information du patient. Des supports pour cette information (guides d'entretien, d'éducation, quizz) devraient être élaborés, testés et diffusés.

**Porter le projet au niveau européen.** En parallèle, il nous paraît opportun que l'ANSM porte son action au niveau européen en prolongement des décisions de 2017 du PRAC, le Comité de pharmacovigilance de l'EMA (**b**) (17). Il nous semble impératif que le Comité de coordination des procédures décentralisées et par reconnaissances mutuelles (CMDh) diffuse le fruit des travaux de l'ANSM à toute l'Union européenne : étiquetages à haut niveau de sécurité dont la mention d'alerte sur les dangers d'une surdose ; dosage unique à 500 mg pour les adultes ; interdiction des flacons-  
vrac et sécurisation des conditionnements ; limitation de la contenance.

---

**a-** L'exemple d'association à doses fixes à base de paracétamol choisie dans la consultation publique, l'association paracétamol + pseudoéphédrine, est regrettable car les vasoconstricteurs oraux sont des substances à écarter dans le rhume. À défaut d'être interdite, la pseudoéphédrine ne devrait pas être autorisée sans ordonnance (réf. 1).

**b-** En 2017, le PRAC a recommandé la suspension de la commercialisation des formes à libération prolongée de paracétamol. Selon les experts du PRAC, il est difficile en cas de surdose d'identifier la forme de paracétamol utilisée. Or la prise en charge d'une intoxication diffère selon qu'il s'agit d'une forme à libération immédiate ou d'une forme à libération prolongée (réf. 17).

---

**Lire aussi :**

- 1- ANSM "Consultation publique « Risque hépatique lié au surdosage en paracétamol : mise en place d'un message d'alerte sur les boîtes (conditionnement) »" août 2018 : 6 pages.
- 2- Prescrire "Douleurs nociceptives d'intensité modérée chez un adulte" Premiers Choix Prescrire, actualisation décembre 2017 : 5 pages.
- 3- ANSM "Groupe de travail Erreurs médicamenteuses - Compte rendu de séance du 2 juin 2015" : 15 pages.
- 4- Cnamts "Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Medic'AM 2017". Site [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) consulté le 26 septembre 2018.
- 5- Lignot-Maleyran S et coll. "Drug exposure and risk of acute liver failure leading to registration for liver transplantation (ALFT): results of the SALT-III study in adults in France" 39<sup>èmes</sup> journées de pharmacovigilance, Toulouse : 12-14 juin 2018. *Fundam Clin Pharmacol* 2018 ; **32** (suppl 1) : 78 (abstract PS2-007 : version complète).
- 6- Charpiat B "Risquer sa vie avec le paracétamol par défaut d'information" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (356) : 471-472
- 8- Prescrire Rédaction "Projet de l'ANSM de recommandations nationales sur les noms commerciaux : un projet qui entretient les confusions sources de danger" 14 décembre 2016 : 4 pages.
- 9- Prescrire Rédaction "Projet de l'ANSM de recommandations sur les étiquetages des formes orales solides : un premier pas encourageant vers plus de sécurisation de l'usage des médicaments, à optimiser" 12 novembre 2017 : 8 pages.
- 10- ANSM "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" 20 août 2018 : 2 pages.
- 11- Prescrire Rédaction "La sécurité du conditionnement du paracétamol évaluée en Grande-Bretagne." *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 619-620.
- 12- Prescrire Rédaction "Intoxication aiguë par les antalgiques : limiter les quantités délivrées réduit la gravité" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (262) : 433.
- 13- ANSM "Groupe de travail Pédiatrie – Compte rendu de séance du 27 novembre 2017" : 7 pages.
- 14- Prescrire Rédaction "Publicité pour les médicaments en France en 2018" *Rev Prescrire* 2018 ; **38** (417) : 546-547.
- 15- European medicines Agency "Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors" 18 novembre 2015 : 41 pages.
- 16- FDA "Don't Double Up on Acetaminophen". Site internet <https://www.fda.gov> consulté le 26 septembre 2018.
- 17- EMA "Produits contenant du paracétamol à libération modifiée à suspendre du marché de l'UE. Recommandation approuvée en raison de la difficulté à gérer les surdosages" 19 février 2018 : 4 pages.

Consultation publique « Risque hépatique lié au surdosage en paracétamol :  
mise en place d'un message d'alerte sur les boîtes (conditionnement) »

**Ouverte du 20 août 2018 au 30 septembre 2018**

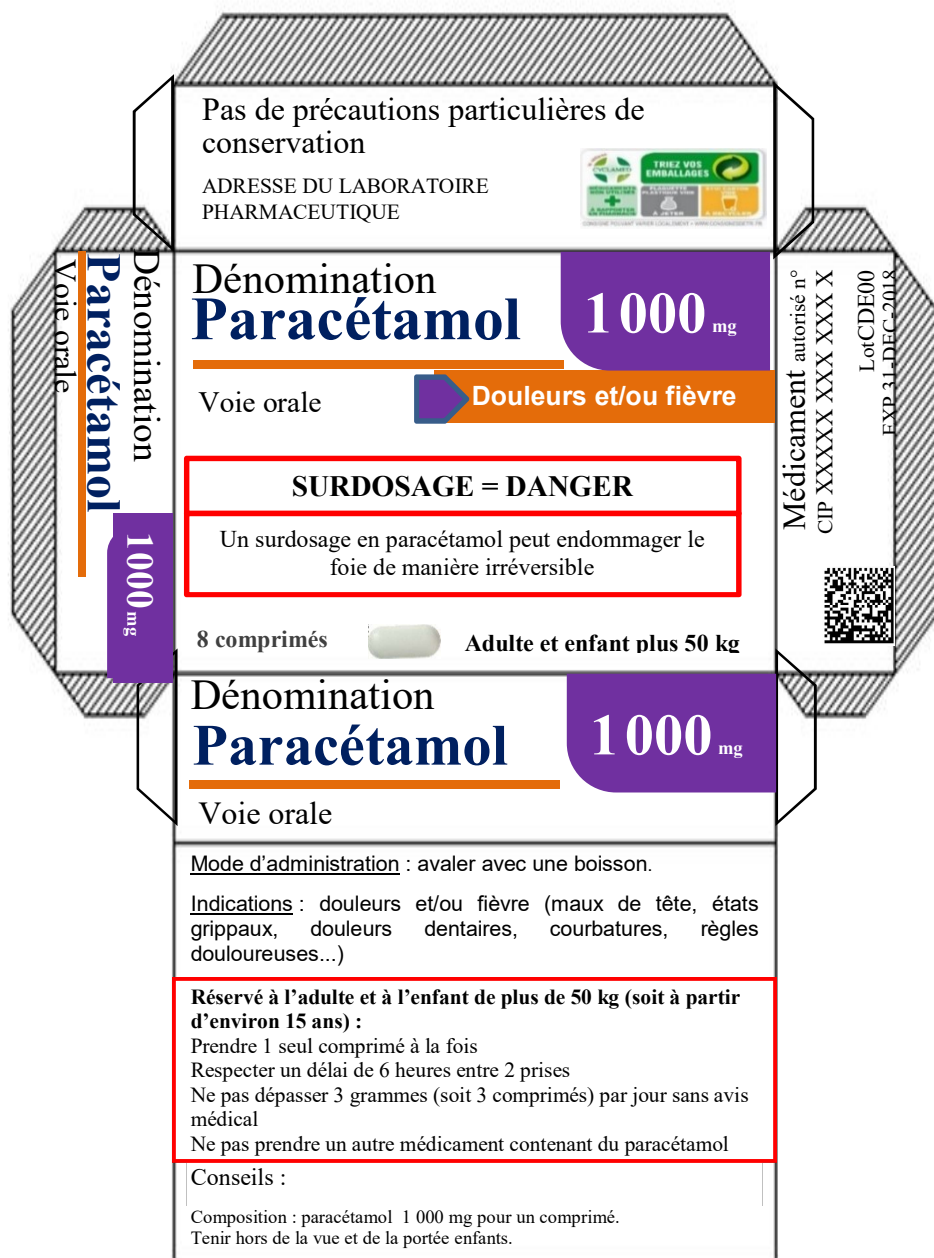
L'ANSM envisage la mise en place de mentions à faire figurer sur toutes les boîtes de paracétamol (formes orales et suppositoires – tous dosages confondus) disponibles en officine (sur prescription ou non), en plus des mentions obligatoires :

- **une mention d'alerte sur le risque hépatique, éventuellement complétée par un pictogramme ;**
- **des mentions visant à réduire ce risque, d'ores et déjà présentes sur certaines boîtes.**

**Le questionnaire ci-dessous est à retourner avant le 30/09/2018 à**  
**[consultation.etiquetage-paracetamol@ansm.sante.fr](mailto:consultation.etiquetage-paracetamol@ansm.sante.fr)**

## Exemples de mentions d'alerte

**Exemple 1** : cas d'un médicament à base de paracétamol (seul) non soumis à prescription médicale



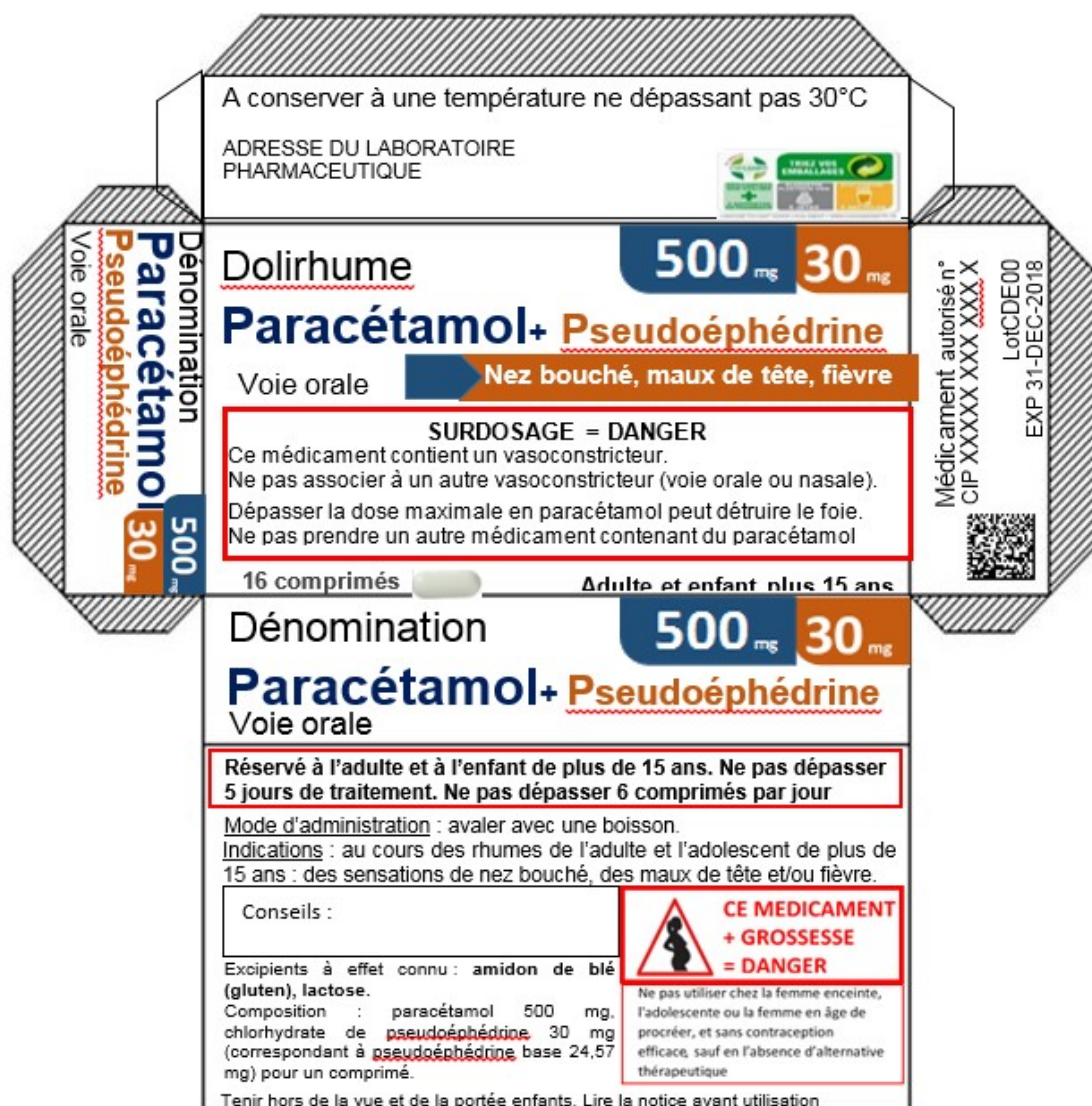
### Commentaire :

Une mesure complémentaire à celle concernant les étiquetages serait de revoir les symptômes mentionnés entre parenthèses sur les boîtes (maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses). Cela expose par exemple à une prise inutile de *paracétamol* au cours d'un état grippal en l'absence de fièvre ou de douleurs. La présence de telles mentions de symptômes sur les étiquetages expose en outre à la prise concomitante, par méconnaissance, de deux spécialités contenant du *paracétamol*. Ce risque est élevé lorsque ces spécialités appartiennent à des gammes ombrelles.

D'autre part, le but est d'éviter les surdoses de *paracétamol* ; et donc le mot "surdose" est plus adapté que le mot "surdosage".



**Exemple 2 : cas d'un médicament à base de paracétamol (associé) non soumis à prescription médicale**



**Commentaire :**

Introduire les risques liés à la *pseudoéphédrine* dans cette consultation complique le message. D'ailleurs, les données montrent que la *pseudoéphédrine* est à écarter dans le rhume, a fortiori davantage pendant la grossesse (pictogramme interdit). Par conséquent, nous sommes en désaccord avec le choix du pictogramme danger.

En somme, il nous paraît préférable d'éviter d'illustrer la consultation par une spécialité à base de *pseudoéphédrine* au risque de la promouvoir.

## Questionnaire

Pour l'équipe *Prescrire* :

Nom : Huyghe

Prénom : Olivier

Mail : ohuyghe@prescrire.org

### **I. Message d'alerte sur le risque hépatique en cas de surdosage**

#### ***Question 1***

Êtes-vous favorable à l'ajout d'un **message d'alerte** sur le risque hépatique en cas de surdosage sur la face principale (face avant) des boîtes de médicaments à base de paracétamol ?

✓ OUI

Commentaires : lire notre commentaire général pages 1 à 4 de ce document.

#### ***Question 2***

Comment doit être formulé ce message d'alerte ? Voir notre choix de la dernière option.

« Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage ».

*Ce message pourrait se présenter ainsi :*

**Attention aux risques pour le foie  
en cas de surdosage**

« Danger pour le foie si vous dépassez la dose maximale ».

*Ce message pourrait se présenter ainsi :*

**Danger pour le foie si vous  
dépassez la dose maximale**

«SURDOSAGE = DANGER : Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible ».

*Ce message pourrait se présenter ainsi :*

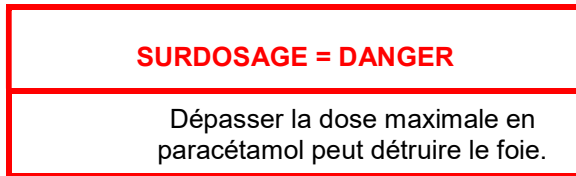
**SURDOSAGE = DANGER**

Un surdosage en paracétamol peut  
endommager le foie de manière  
irréversible



«SURDOSAGE = DANGER : Dépasser la dose maximale en paracétamol peut détruire le foie. ».

*Ce message pourrait se présenter ainsi :*



✓ Notre choix :



### Question 3

Pour les spécialités associant le paracétamol et une autre substance active, le message doit-il être :

✓ Identique

Différent

Par exemple : «~~SURDOSAGE = DANGER : Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie d'une manière irréversible. Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol~~»

Autre proposition :

### Question 4

Un pictogramme alertant sur le risque hépatique doit-il être apposé sur les conditionnements des spécialités à base de paracétamol, en plus de la mention d'alerte envisagée ?

✓ OUI

NON

Commentaires : l'ajout du triangle contenant un point



d'exclamation précédant la mention « SURDOSE = DANGER » nous paraît suffisant.

## II. Mentions visant à réduire ce risque

### Question 5

Des mentions visant à réduire ce risque existent déjà sur certaines boîtes de spécialités à base de paracétamol. De telles mentions doivent-elles être harmonisées et présentes sur toutes les boîtes de paracétamol (formes orales et suppositoires), par exemple : incitation à ne pas l'associer à un autre médicament contenant du paracétamol, dose maximale journalière ?

✓ OUI

NON (un message d'alerte unique est suffisant)

Commentaires : à condition que ces mentions ne surchargent pas les étiquetages au détriment des mentions utiles en matière de prévention des erreurs médicamenteuses (DCI et dosage).