



Dossier SFETD du mois

LE PARACETAMOL EST-IL VRAIMENT PEU EFFICACE ET DANGEREUX ?

**Pr Serge Perrot (Université Paris Descartes), Pr Philippe Bertin (Université Limoges),
Pr Alain Eschali r (Université d'Auvergne)
Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD)**

Se poser la question de la dangerosité potentielle du paracétamol aurait paru saugrenu il y a une dizaine d'années. Actuellement cette question est légitime. Elle s'intègre dans le cadre de la réévaluation globale du rapport bénéfice/risque de chaque médicament et particulièrement des antalgiques. Cette question est d'autant plus justifiée que le grand public reçoit régulièrement des informations alarmistes sur les risques du paracétamol. Ainsi, depuis l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène, de nombreux médias se sont faits l'écho de publications alarmantes concernant le paracétamol, et notamment ses risques hépatiques, digestifs et plus récemment cardio-vasculaires. Parallèlement, d'autres publications mettent en avant l'efficacité modeste, voire nulle, de ce médicament. Bref, on peut aujourd'hui se poser la question, le paracétamol va-t-il rejoindre la liste des médicaments antalgiques retirés du marché ?

1 - En premier lieu, il est utile de se poser celle de l'efficacité du paracétamol. Le paracétamol est-il efficace dans la douleur, en clair est-ce vraiment un antalgique?

Commercialisé depuis 1957, le paracétamol est le médicament le plus vendu en France. Il a toujours été recommandé en première ligne dans la prise en charge des douleurs d'intensité faible à modérée, notamment des douleurs arthrosiques ou post opératoires, par différentes sociétés savantes. Le rapport de la société américaine de rhumatologie (ACR) de 2010 concernant la prise en charge de la douleur en rhumatologie, met en avant, dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse, le paracétamol, du fait de son bon rapport efficacité/risque (1). En fait la question est débattue selon les types de douleur :

- Le paracétamol dans la douleur de l'arthrose ?

Plusieurs recommandations ont proposé le paracétamol comme traitement de première intention dans l'arthrose du genou et de la hanche, notamment les recommandations américaines de l'ACR 2012 (2), européennes de l'EULAR de 2005 (3). Les recommandations internationales de l'OARSI, société internationale de l'arthrose, publiées en 2014 (4) sont plus mesurées sur le paracétamol, le réservant à certains patients atteints de comorbidités. Les recommandations des sociétés savantes se basent souvent sur des méta-analyses d'études publiées. Dans l'arthrose, la revue Cochrane de 2006 (5) a colligé 15 essais randomisés contrôlés incluant 5986 patients, 7 essais comparant le paracétamol au placebo et 10 comparant le paracétamol aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans les essais contrôlés paracétamol versus placebo, le paracétamol est démontré plus efficace que le placebo 5 fois sur 7 et présente un profil de tolérance similaire au placebo. Dans les essais le comparant aux AINS, le paracétamol est démontré moins efficace que ces derniers pour réduire la douleur et améliorer la fonction articulaire. Dans une autre revue très récente de 2015 (6), les auteurs de l'OARSI déclarent que le paracétamol n'aurait pas d'effet significatif sur la douleur de l'arthrose, au contraire des anti-inflammatoires, résultat très proche de celui d'une méta-analyse publiée en Février 2015 qui conclut à un effet très modeste du paracétamol (7). Concernant la tolérance, il n'est pas mis en évidence de différence entre les AINS et le paracétamol, excepté pour les effets indésirables digestifs plus fréquents sous AINS (19 %) que sous paracétamol (13 %). Les auteurs modèrent leur conclusion en rappelant que la durée moyenne des essais n'est que de 6 semaines, ce qui ne permet pas d'avoir une appréciation non seulement de l'efficacité mais surtout de la tolérance à long terme du paracétamol et des AINS. En dehors des études plus prolongées, il serait également utile de faire des études courtes, sur les poussées d'arthrose, pour voir si le paracétamol est supérieur au placebo dans ces situations.

- Le paracétamol dans la lombalgie ?

Une étude récente a fait couler beaucoup d'encre et agité les médias : selon cette étude australienne de Williams (8), le paracétamol serait inefficace dans la lombalgie. En fait cette étude avait pour objectif principal de chercher à démontrer que le paracétamol pourrait réduire l'évolution d'une lombalgie aiguë. Les résultats montrent que le paracétamol ne raccourcit pas les épisodes de lombalgie aiguë, 17 jours, comme la plupart des traitements d'ailleurs, y compris les AINS (8). En fait, l'étude n'a pas interdit les traitements antalgiques concomitants comme les anti-inflammatoires et les opioïdes, et ne permet pas de dire que le paracétamol n'est pas efficace dans la lombalgie. On ne peut donc conclure comme l'ont fait de nombreux médias, que le paracétamol n'est pas efficace dans la lombalgie aiguë, des études adaptées sont nécessaires pour confirmer ou non ces premières données.

- Le paracétamol dans les rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ?

Une revue d'études concernant le paracétamol versus les AINS dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a été publiée en 2004 (10) : celle-ci est décevante car les auteurs sont contraints de conclure à l'absence de certitude du fait de la pauvreté des données scientifiques concernant cette thématique. Les auteurs concluent à la nécessité de faire des essais appropriés afin de comparer le rapport bénéfice risque des AINS et du paracétamol dans la polyarthrite rhumatoïde.

- Le paracétamol dans les douleurs aiguës, en post-opératoire ?

Une méta-analyse Cochrane a été publiée en 2012 (11), dans le cadre du traitement de la douleur post-opératoire chez l'adulte par une administration orale unique de paracétamol. La compilation de 51 essais randomisés, appropriés, a permis de conclure que le paracétamol est efficace dans la réduction de la douleur post opératoire puisqu'il permet, donné entre 500 et 1000 mg per os, de réduire de façon significative, chez la moitié des patients, la douleur évaluée initialement modérée à sévère, et ce pour une durée de 4 heures.

Au total, même si certains essais, notamment dans l'arthrose, montrent une efficacité modeste du paracétamol dans la douleur, la lecture globale de tous les essais de qualité conduit à retenir une efficacité du paracétamol supérieure au placebo dans la prise en charge de la douleur, et de retenir que le paracétamol reste vraiment un antalgique (12).

2 - Le paracétamol est-il réellement bien toléré ou peut-il être dangereux ?

Une revue concernant la tolérance du paracétamol avait été publiée en 2005 (13). Les auteurs soulignaient alors que le paracétamol est « d'une excellente tolérance clinique et biologique », ce qui explique d'ailleurs sa très large utilisation dans le monde entier. Depuis cette publication, plusieurs articles alarmants sont parus, rappelant le risque hépatotoxique bien connu mais indiquant aussi que le paracétamol pourrait être responsable de saignements digestifs, d'une augmentation de la pression artérielle, d'un risque accru cardio-vasculaire et même interagir avec l'hémostase et être cause de réactions d'hypersensibilité.

• Toxicité hépatique du paracétamol :

L'hépatotoxicité du paracétamol est bien connue en cas de surdosage : c'est d'ailleurs le risque majeur de ce médicament puisqu'il est très utilisé dans certains pays (en Angleterre par exemple) pour des suicides. En cas d'intoxication massive et volontaire, apparaissent des nausées et des vomissements dans les 12 heures suivant l'ingestion. Deux à trois jours après, les enzymes hépatiques augmentent de même que la bilirubine et des troubles de la coagulation apparaissent. Dans les cas les plus sévères, des saignements importants, un coma puis le décès peuvent survenir. La toxicité hépatique du paracétamol relève d'une nécrose (centro-lobulaire). La prise en charge thérapeutique doit être immédiate, basée sur le lavage gastrique et l'administration de N-acétylcystéine (qui doit être administrée au plus tard dans les 24 heures suivant le surdosage). Le recours à la transplantation hépatique est quelquefois nécessaire.

Un article publié en 2011 (14) a recensé 663 patients hospitalisés entre 1992 et 2008 dans une unité de transplantation hépatique écossaise, pour hépatotoxicité sévère liée au paracétamol. 74 % de ces patients avaient ingéré une seule dose massive de paracétamol (dans 98 % des cas avec comme but le suicide) alors que 26 % des patients étaient en fait en situation de surdosages répétés mais modérés (dont 34 % d'entre eux dans un but suicidaire). Environ 83 % des patients qui ont eu des surdosages modérés mais répétés de paracétamol prenaient ce médicament pour soulager leurs douleurs. Ces surdosages semblent survenir lors d'une automédication pour douleur, favorisée par la prise d'autres antalgiques associant paracétamol et antalgiques opioïdes faibles (codéine, dextropropoxyphène, tramadol). Les auteurs ont constaté que ces surdosages réguliers, même modérés, c'est-à-dire juste au-dessus de 4 g par jour de paracétamol, étaient d'autant plus dangereux que les personnes étaient âgées, éthyliques, dénutries. Les auteurs concluent même que ces surdosages modérés itératifs sont plus dangereux qu'une prise massive unique.

L'hépatotoxicité du paracétamol est donc connue depuis très longtemps. Il est difficile d'en évaluer réellement la fréquence. A priori, dans des conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire 4 g par jour au maximum, chez des patients n'ayant pas de pathologie hépatique sous-jacente, l'hépatotoxicité du paracétamol est tout à fait exceptionnelle (13). Il est néanmoins nécessaire de connaître cette hépatotoxicité potentielle même en situation de prescription à dose adéquate, pour éviter notamment la co-prescription d'autres médicaments hépatotoxiques, prévenir le patient de la nécessité absolue de ne pas dépasser 4 g par jour notamment dans le cadre d'une éventuelle automédication, 3 grammes en cas de facteurs de risque (âgé, insuffisance hépatique, alcoolisme, dénutrition...) et de respecter un délai de 4 heures entre deux prises de 1 gramme.

- **Tolérance digestive :**

La tolérance gastro-intestinale du paracétamol est classiquement considérée comme excellente. Une méta-analyse publiée sur ce sujet en 2002 avait conclu qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du risque gastro-intestinal sous paracétamol (15). Certaines publications ont suggéré le contraire, mettant en évidence un risque d'ulcère ou de saignement digestif sous paracétamol, supérieur au placebo. Ces données sont souvent critiquables car le paracétamol est volontiers prescrit chez les sujets à haut risque digestif d'une part et d'autre part est même utilisé par certains patients pour soulager leurs douleurs digestives qui sont quelquefois des signes révélateurs d'un ulcère évolutif. Dans leur revue de la littérature, Graham et coll. (13) semblent considérer que si le risque gastro-intestinal ne peut être totalement nul, il reste tout à fait exceptionnel, considérant l'ensemble des données de la littérature comme globalement rassurantes.

- **Toxicité rénale**

Un surdosage massif en paracétamol peut induire une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire bien que ceci soit moins fréquent que l'atteinte hépatique. Par contre, lors de prise de paracétamol aux doses recommandées, il ne semble pas qu'il puisse y avoir de néphrotoxicité, même au long cours (16). Certaines publications ont évoqué la néphrotoxicité potentielle du paracétamol à dose thérapeutique mais là encore, Graham et coll. (13) suggèrent que le paracétamol, victime de sa bonne tolérance, est prescrit chez des sujets à très haut risque, notamment très âgés, ayant une insuffisance rénale latente ou prenant d'autres médicaments néphrotoxiques. A priori le risque de néphrotoxicité est donc tout à fait exceptionnel.

- **Risque d'hypertension :**

Le risque d'hypertension artérielle sous paracétamol, a été suggéré par une étude parue en 2002 (17) dans une cohorte de 80 000 femmes âgées de 30 à 50 ans. Le risque relatif de développer une hypertension serait de 1,86 sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (22 jours de traitement par mois) et de 2 sous paracétamol (22 jours de traitement par mois). Sudano et coll. (18) ont confirmé le risque d'hypertension artérielle sous paracétamol dans une publication de 2010 : il s'agit néanmoins ici d'hypertension artérielle chez des patients ayant une coronaropathie sous jacente. Ce risque d'augmentation de la tension artérielle n'était pas répertorié dans la revue de 2005 (13). Il est donc nécessaire de surveiller la tension artérielle sous paracétamol notamment chez les patients hypertendus ou coronariens.

• **Risque vasculaire :**

Une étude très récente a fait parler beaucoup d'elle, reprise par les médias et rapportée par de nombreux patients : il s'agit d'une étude parue en mars 2015, indiquant que le paracétamol à forte dose augmenterait le risque d'infarctus du myocarde. Une telle conclusion est-elle valide ?

Cette information repose sur une étude parue le 2 mars 2015 dans une revue européenne de rhumatologie (*Annals of Rheumatic Diseases*) (19). Les auteurs anglais ont effectué une méta-analyse d'études observationnelles ou registres, ayant inclus des patients recevant du paracétamol. Les événements évalués, ayant servi à sélectionner les études étaient la mortalité totale, les événements cardiovasculaires, les événements indésirables gastro-entérologiques et les altérations de fonction rénale. Les résultats de ce travail suggèrent que l'utilisation du paracétamol à forte dose et de façon chronique augmente chacun des risques étudiés par rapport à sa non utilisation. Ce qui tend à soutenir une relation de cause à effet est l'observation d'une relation dose-réponse pour chaque événement pris en compte : plus la dose prise de paracétamol était importante, plus la probabilité d'observer l'effet était importante. Les taux relatifs d'événements ne sont volontairement pas cités ici car leur valeur est limitée du fait de la méthode utilisée et du faible nombre de données sur lesquelles ils reposent. Par ailleurs, les études ont une durée limitée, réduisant la possibilité de connaître les effets à long terme du paracétamol. Les auteurs indiquent aussi et insistent sur les limites de leur méthode : des facteurs confondants ne peuvent être exclus, c'est-à-dire que, le fait de prendre de forte dose paracétamol et de façon prolongée peut aussi être associé à la prise d'autres traitements (comme des AINS par exemple) et/ou à des maladies qui portent en elles-mêmes le sur-risque cardiovasculaire. Plus encore, les auteurs indiquent les autres limites de leur travail : le nombre d'études éligibles a été faible (8 sur 1888) ; toutes n'ont pu être exploitées pour chaque événement étudié ; bien qu'elles ne soient pas des études randomisées, plusieurs de ces études ont compris une population sélectionnée (5 ont été menées chez des infirmières en bonne santé ou chez des médecins de sexe masculin)...

On peut véritablement se poser la question de la qualité d'une telle étude qui repose sur des données observationnelles, de faible niveau de preuve. De plus, les méthodes utilisées pour apprécier la dose de paracétamol reçue (pour faire état d'une relation dose-effet) sont hétérogènes avec dans 6 cas sur 8 une autoévaluation par le sujet dont on connaît le caractère très imprécis. Il est très possible que certains sujets ont pris du paracétamol au long cours car ils étaient à haut risque cardiovasculaire, digestif ou rénal ce qui limitait par exemple les possibilités de prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. On sait que les patients atteints de douleur chronique et notamment d'arthrose sont également à haut risque d'événements cardiovasculaires, d'ulcère gastro-duodéal, d'insuffisance rénale

en dehors de toute prise médicamenteuse. Il convient donc de rappeler qu'une association peut-être non causale mais significative ou causale et non significative.

Malgré ces critiques très importantes tout n'est pas à rejeter dans cet article et certaines des corrélations retrouvées entre la prise de paracétamol au long cours et des effets indésirables (notamment rénaux) méritent d'être explorées plus avant en utilisant des outils méthodologiques mieux adaptés. En suggérant qu'une consommation chronique de fortes doses pourrait être nocive, cette étude incite d'une part à mieux évaluer le rapport bénéfice/risque du paracétamol, à restreindre un usage prolongé à forte dose, tout en sachant que dans les situations cliniques justifiant un tel usage, il n'y a probablement pas d'alternative pharmacologique sans risque.

- **Troubles de l'hémostase**

Une thrombocytopenie peut accompagner l'hépatotoxicité du paracétamol dans le cadre des surdosages massifs, mais est extrêmement rare aux doses thérapeutiques (13). Quant à l'hypothétique inhibition de l'agrégation plaquettaire que pourrait suggérer la très faible inhibition du thromboxane A2 par le paracétamol, elle ne se confirme pas en clinique. Enfin, une interaction avec les anti-vitamines K a été décrite avec un risque d'élévation de l'INR cliniquement significatif (20). Il est possible que cette interaction, dépendante de la dose de paracétamol, puisse s'observer dans des situations de relative déplétion en glutathion (personnes âgées ou dénutries) ou de polymorphisme génétique. Elle justifie une surveillance accrue des populations concernées.

- **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité de type rashes cutanés, urticaire, voire choc anaphylactique, ont été décrites sous paracétamol mais restent tout à fait exceptionnelles (13).

CONCLUSION :

Comme pour tout médicament, la question de la dangerosité potentielle du paracétamol est légitime. Si elle paraît étonnante, voire dérangeante, c'est parce que le paracétamol est considéré par tous, médecins, patients, pharmaciens, comme un médicament ayant une tolérance clinique excellente. Il n'en reste pas moins que le bon sens clinique ne peut faire oublier qu'un médicament actif n'est jamais dénué d'inconvénients potentiels.

La lecture attentive de la littérature est rassurante car, en dehors de l'hépatotoxicité liée au surdosage massif le plus souvent intentionnel, les autres effets indésirables potentiels du paracétamol listés ci-dessus restent rares et bien souvent très inférieurs à ceux des médicaments utilisés aussi dans la lutte contre la douleur comme par exemple les AINS. Il faut être conscient de ces éventuels effets indésirables, considérer le paracétamol comme un véritable médicament actif même s'il est largement prescrit et très utilisé en automédication, et le prescrire de façon adéquate en tenant compte du terrain de prescription. Il ne faudrait néanmoins pas exagérer les effets indésirables du paracétamol, au risque de proposer des restrictions d'utilisation voire un retrait de ce produit comme ce fut le cas pour le dextropropoxyphène. Ainsi, au moment du retrait du dextropropoxyphène, l'excellente publication de Solomon (21), montrait que le dextropropoxyphène était probablement l'antalgique opioïde le mieux toléré de tout l'arsenal thérapeutique, ceci corroborant l'impression des cliniciens.

Il revient au médecin et au patient, de tester l'effet antalgique du paracétamol de façon individuelle, de connaître les risques et la surveillance, et notamment dans le cas d'une automédication ou d'une utilisation prolongée. L'arsenal thérapeutique antalgique est actuellement très limité, et il persiste encore l'idée que la douleur est un symptôme négligeable, pour lequel on devrait apprendre à se passer de médicament, à endurer en silence. Dans ce contexte, au lieu de supprimer les médicaments en pensant protéger les patients mais en les laissant démunis face à la douleur, il faut défendre les études de pharmacovigilance très précises et bien menées, mais aussi la possibilité de réévaluer les anciens médicaments, dans des études indépendantes, sous l'égide des autorités de santé et des sociétés savantes. Plutôt qu'un arrêt peu justifié, comme pour le clonazépam ou le dextropropoxyphène, un investissement dans la recherche sur les médicaments anciens pourrait être probablement porteur d'autant d'amélioration pour les patients, que d'économies de santé.

REFERENCES

- 1 - American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care & Research*, 2010; 62, 5: 590-599.
- 2 - Hochberg M et coll. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*, 2012; 64, 4: 465-474.

- 3 - Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (5):669-81
- 4 - McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(3) :363-88.
- 5 - Towheed TE et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD 004257.
- 6 - Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(1):46-54.
- 7 - Machado GC, Maher , Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CWC, Day RO, McLachlan AJ, Ferreira ML. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.
- 8 - Williams CM, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Hancock MJ, Day RO, Lin CW. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 384 (9954): 1586-96.
- 9 - Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJPM, van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain—an updated Cochrane review. *Spine* 2008; 33: 1766–74.
- 10 - Wienecke T et al. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD 003789.
- 11 - Toms L et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults (Review). *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2012, issue 6.

- 12 - Bertin Ph et al. Acetaminophen as symptomatic treatment of pain from osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2004; 71 (4): 266-74.
- 13 - Graham G et al. Tolerability of Paracetamol. *Drug Safety* 2005, 28: 227-240.
- 14 - Craig D et al. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 73: 285-94.
- 15 - Lewis SC et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nansaids) and on serious upper gastrointestinal bleeding : a meta analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 54 320-6.
- 16 - Barrett BJ. Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes : an appraisal of the epidemiological evidence. *Am J Kidney Dis*, 1996, 28 Suppl.1 : S14-9.
- 17 - Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2204-8.
- 18 - Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010;122(18):1789-96.
- 19 - Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar 2. [Epub ahead of print]
- 20 - Caldeira D, Costa J, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2015; 135 : 58–61
- 21 - Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, Schneeweiss S. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med.* 2010;170 (22):1979-86.