

Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage
Personne en charge : Emilie ALLIEZ

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT (CSP)

« INTERFACE AVEC LE RESEAU DE TOXICOVIGILANCE »

Séance du 17 mars 2025

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1	Ordre du jour et gestion des liens d'intérêts	
2	Dossiers thématiques	
2.1	Paracétamol - Bilan des données des CAP-TV	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
----------------------	--	------------------	---------------	---------------

MEMBRES

BATISSE Anne	Membre	☐	☒	☐
BENE Johana	Membre	☐	☒	☐
BLANC-BRISSET Ingrid	Membre	☐	☐	☒
DE HARO Luc	Membre	☐	☒	☐
DUC Edouard	Membre	☐	☒	☐
FACILE Anthony	Membre	☐	☒	☐
FOUILHE SAM-LAÏ Nathalie	Membre	☐	☒	☐
GHEHIOUECHE Farid	Membre	☐	☒	☐
GIBAJA Valérie	Membre	☐	☐	☒
LAGARCE Laurence	Membre	☐	☐	☒
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre	☐	☒	☐
MEGARBANE Bruno	Membre	☐	☐	☒
PATAT Anne-Marie	Membre	☐	☒	☐
PELISSIER Fanny	Membre	☐	☒	☐
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Membre	☐	☐	☒
TOURNOUD Christine	Membre	☐	☒	☐
VODOVAR Dominique	Membre	☐	☒	☐

ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☒	☐	☐
Pôle Pilotage – PP				
THERY Anne-Charlotte	Modératrice	☒	☐	☐
ALLIEZ Emilie	Evaluatrice	☒	☐	☐
Pôle Sécurisation – PS				
FERARD Claire	Chef de pôle	☒	☐	☐

PERRIOT Sylvain	Evaluateur	☒	☐	☐
Pôle gestion du signal - PGS				
PIERRON Evelyne	Chef de pôle	☒	☐	☐
DIRECTION MEDICALE				
BROTONS claire	Chef de pôle	☒	☐	☐
HABIB-HANAWY Dina	Evaluatrice	☒	☐	☐

Introduction

1. Ordre du jour et gestion des liens d'intérêts

La modératrice, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise que deux experts ont un conflit mineur de type 1.

2. Dossiers thématiques

2.1. Paracétamol - Bilan des données des CAP-TV

Numéro/type/nom du dossier	Paracétamol - Bilan des données des CAP-TV
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Direction de la surveillance	Pôle sécurisation, Pôle Gestion du signal, Pôle pilotage
Expert(s)	C. Tournoud (CAP de Nancy)

Présentation du dossier

Les résultats de l'enquête portant sur les données issues des centres anti poison (CAP) concernant les cas d'intoxication volontaires au paracétamol chez le mineur ont été présentés. Un rappel concernant le mécanisme de toxicité du paracétamol a préalablement été effectué. Le paracétamol se métabolise en un métabolite réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), produit par le cytochrome P450 2E1 principalement. A doses thérapeutiques, le glutathion intrahépatique permet de neutraliser ce métabolite toxique.

En cas d'ingestion d'une dose toxique de paracétamol, les capacités de neutralisation du NAPQI sont dépassées : il se produit un stress oxydatif intra cellulaire à l'origine d'une dysfonction mitochondriale, médiée par l'activation d'une cascade de kinases cytosoliques et suivie par la fragmentation de l'ADN. Il s'en suit alors un afflux de cellules inflammatoires

amplifiant la production de cytokines et d'enzymes à activité cytolytique conduisant à la nécrose intra-hépatocytaire.

A noter qu'à partir d'une certaine dose ingérée, la cytolyse n'est plus au premier plan et le profil est différent : troubles de la conscience, hypotension, acidose métabolique, cytolyse non majeure

Un antidote existe : la N-acétylcystéine (NAC), qui est un précurseur du glutathion et qui permet de restaurer le stock de celui-ci.

Les termes exposition et intoxication seront utilisés, celui d'intoxication étant réservé aux cas symptomatiques.

La problématique des intoxications volontaires au paracétamol chez le mineur est suivie depuis plusieurs années par les centres antipoison et l'ANSM.

Dans un contexte d'alertes répétées en 2024 concernant l'augmentation du nombre de cas, une enquête de toxicovigilance a été ouverte en juillet 2024.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les cas enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance français (CAP-TV) du 01/01/2024 au 31/12/2024, concernant les cas d'ingestion de paracétamol dans un contexte suicidaire chez les enfants d'âge strictement inférieur à 18 ans. Les résultats préliminaires ont été présentés en CSP, l'analyse des données n'étant pas finalisée.

Les cas d'exposition ou intoxication par des médicaments contenant du paracétamol associé dans la même forme galénique à une autre molécule type codéine, tramadol, caféine... ont été exclus de l'étude.

Concernant les intoxications polymédicamenteuses, le patient avait au moins pris une forme de paracétamol seule.

Les agents sélectionnés sont :

- l'agent paracétamol en substance OU
- le paracétamol en classe ATC et son peuplement d'aval dans la Base Nationale Produits et Compositions (BNPC) allant jusqu'à toutes les spécialités commercialisées quelles que soit le laboratoire, le dosage ou la forme galénique
- le paracétamol non associé uniquement.

Résultats globaux

Il ressort de l'extraction initiale que le nombre de tentatives de suicide avec le paracétamol a été multiplié par 2,5 entre 2019 et 2024.

Le nombre d'intoxications volontaires médicamenteuses a également augmenté sur cette période mais de manière moindre, cependant la part du paracétamol dans ces tentatives de suicide médicamenteuses est en augmentation passant de 37.1% en 2019 à 44.2 % en 2024. Après relecture des cas, 4267 cas ont été retenus.

Evolution mensuelle

L'analyse de l'évolution mensuelle du nombre de cas montre une baisse pendant l'été, une augmentation à la rentrée scolaire et surtout en fin d'année civile.

L'analyse des mois de janvier et février 2025 montre une augmentation du nombre de cas par rapport aux mois de janvier et février 2024.

Répartition sexe et âge

Les cas rapportés d'intoxication volontaire avec le paracétamol concernent majoritairement des jeunes filles (90% des cas), âgée de 14 ans dans 35% des cas.

Répartition géographique des cas

Les cas sont issus de la réponse téléphonique à l'urgence (RTU) mais aussi d'une recherche proactive dans les services d'urgences ou de pédiatrie. Les conventions étant différentes en fonction des régions, l'analyse de la répartition géographique n'est pas très informative.

Répartition en fonction de la dose supposée ingérée (DSI)

Les DSI ingérées le plus fréquemment se situent entre 1 et 8 g.

Focus concernant les cas d'intoxication volontaire avec le paracétamol « seul »

On compte 2386 cas d'ingestion de paracétamol seul, mais 15 cas peu informatifs ont été exclus donc au total 2371 cas d'exposition symptomatiques et asymptomatiques ont été retenus :

- 1196 cas asymptomatiques : il faut être très vigilant quant à l'interprétation des cas asymptomatiques de gravité nulle. En effet, il peut s'agir de cas avec une DSI infra toxique, mais on compte également beaucoup de cas pour lesquels la DSI était considérée comme toxique, la paracétamolémie confirmait la prise et le haut risque hépatotoxique. Pour ces cas, le patient a été mis le plus souvent précocement sous NAC, et l'évolution a été favorable.

- 1175 cas symptomatiques :

Pour les cas de gravité faible, il est le plus souvent fait état de troubles digestifs, de céphalées, et d'asthénie.

Pour les cas de gravité moyenne : de nombreux patients avaient présenté des vomissements persistants (classant en gravité moyenne), 68 patients présentent une atteinte hépatique (cytolyse avec transaminases 5 à 50 fois supérieures à la normale, sans signes d'insuffisance hépatique). On note 7 cas d'insuffisance rénale, 4 cas de réaction allergique à la NAC, 1 cas de bronchospasme et 3 cas avec signes cardiovasculaires (une hypotension, un BAV1, un cas de tachycardie, hypotension et atteinte hépatique peu grave)

Pour les cas de gravité forte : 28 cas sont retrouvés. Aucun décès n'est identifié. Il s'agissait de jeunes filles sauf dans 2 cas. La dose supposée ingérée de paracétamol était comprise entre 6 et 36 grammes. La prise en charge était le plus souvent tardive, entre 8 et 38 heures dans 18 cas (extrêmes : 4 h et 3 jours), et dans un délai mal déterminé dans 4 cas. Dans 24 cas, il existait une hépatite aiguë, des signes d'insuffisance hépatique avec troubles de la crase sanguine, souvent associés à des troubles digestifs. Deux patientes ont présenté une réaction de type allergique de gravité moyenne à la NAC.

Focus concernant les cas graves d'intoxication avec le paracétamol associé à un autre médicament

Au total 1181 cas sont identifiés : 8 cas ont été exclus car peu informatifs. Au total, 1231 cas étaient symptomatiques.

On note 1 à 10 agents associés.

Les substances ou médicaments les plus fréquemment associés sont l'ibuprofène, Spasfon, le tramadol, l'hydroxyzine puis l'alprazolam.

30 cas de gravité forte sont retrouvés dont un cas de décès. L'âge était compris entre 12 et 17 ans, dont 10 seulement entre 16 et 17 ans. Il s'agissait de jeunes filles sauf dans 2 cas. La DSI de paracétamol était comprise entre 6 et 36 grammes.

Les produits associés étaient essentiellement médicamenteux sauf 2 cas. Les classes médicamenteuses les plus retrouvées étaient les AINS (ibuprofène, kétoprofène, naproxène), les antalgiques opiacés (tramadol, association avec la codéine ou l'opium), les psychotropes, benzodiazépines (alprazolam, oxazépam), antidépresseurs (sertraline), neuroleptique (cyamémazine). Ces médicaments étaient également les plus représentés dans les associations médicamenteuses décrites dans les autres cas de gravité plus faible. A noter que d'autres molécules étaient présentes dans les cas graves, responsables de la toxicité alors que très rarement présentes dans les autres cas de gravité moindre : cardiotropes (amlodipine,

perindopril/amlodipine), metformine. Par ailleurs, on retrouve 2 cas avec une co-exposition : l'un à l'alcool à brûler et l'autre à un désinfectant pour l'eau. Enfin, un seul cas de décès était décrit sur l'année 2024 dans un contexte de prise en charge tardive.

En conclusion, le rapporteur confirme l'augmentation des cas de tentatives de suicide avec le paracétamol chez les mineurs depuis 2020, en France et dans d'autres pays (selon les données publiées par les CAP de ces pays).

Le nombre de tentatives de suicide au paracétamol a été multiplié par 2,5 entre 2019 et 2024, celui-ci représente 44 % des ingestions volontaires en lien avec des médicaments en 2024. Ce nombre semble encore augmenter en 2025, au vu des chiffres de janvier et février 2025. Le rapporteur insiste sur l'importance de prendre en compte tous les cas, et pas seulement les cas symptomatiques dans la réflexion. En effet, comme expliqué précédemment, il existe de nombreux cas pour lesquels la DSI était toxique, confirmée par une paracétamolémie classant le cas en risque hépatotoxique, mais qui ont évolués favorablement sans conséquences cliniques et biologiques car le patient a été traité par l'antidote précocement.

Il est noté la gravité particulière des cas pris en charge tardivement (dans un contexte d'ingestion non avouée avec parfois une DSI annoncée faussement rassurante).

Les effets des médicaments co-ingérés doivent être pris en considération dans la prise en charge, au même titre que la DSI, le délai entre l'ingestion et l'admission, la paracétamolémie et les éventuels facteurs de vulnérabilité.

L'augmentation des cas d'ingestions volontaires de paracétamol chez le mineur est associée au contexte social. Des notions de mal être, harcèlement scolaire sont retrouvés parfois dans le descriptif des cas. Des états dépressifs connus sont parfois identifiés, et dans ce cas l'intoxication volontaire au paracétamol est souvent associée à des psychotropes. Cela est retrouvé dans la tranche d'âge 16-17 ans.

Le rapporteur recommande de poursuivre la surveillance des données des CAP-TV en mars 2025, afin de confirmer l'augmentation de ce début d'année.

Par ailleurs, il semble nécessaire de limiter l'accès des adolescents au paracétamol, non seulement en pharmacie, mais également au domicile

La mention sur le conditionnement du risque hépatotoxique est discutée. La question est posée sur le caractère informatif et limitant le risque, ou au contraire incitatif de cette mention. Le rapporteur insiste sur l'importance de rappeler aux jeunes, aux parents et à l'entourage qu'une prise en charge précoce (ou au moins un appel à un CAP-TV) peut éviter la perte de chance.

Il semblerait intéressant de compléter les données des CAP-TV avec les données des urgences.

Enfin, la nécessité de déclaration des cas de tentatives de suicides au paracétamol auprès des CAP-TV doit être mise en avant, afin de pouvoir collecter le maximum de données concernant cette problématique.

Références documentaires

Rapport du CAP de Nancy

Discussion des membres du CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance

A l'issue de la présentation, un membre souligne que la gravité de cette problématique est sous-estimée, du fait de l'efficacité de l'antidote. Même si l'évolution est favorable, cela dénonce néanmoins un problème psycho-comportemental du jeune. Il est cependant répondu

que si d'autres produits sans antidote étaient utilisés, la situation serait encore plus défavorable.

Il est rappelé que l'augmentation des ingestions volontaires de paracétamol est en lien avec l'augmentation générale des tentatives de suicide avec les médicaments, même si la proportion du paracétamol augmente, montrant un phénomène sociétal.

Il est noté une disparité européenne concernant les produits incriminés dans les intoxications volontaires chez le mineur, correspondant aux pratiques de consommation, aux modalités d'accès et aux conditionnements de certains médicaments, qui diffèrent selon les pays. Ainsi, dans certains pays européens, l'ibuprofène est plus utilisé que le paracétamol. Néanmoins, l'ibuprofène étant le médicament le plus associé au paracétamol dans les cas de tentatives de suicide identifiés sur cette période, la facilité et par conséquent le danger de sa disponibilité mérite réflexion.

Un membre indique que les ordonnances permettent actuellement d'accéder à d'importantes quantités de paracétamol, qui sommeillent dans la pharmacie familiale.

Il est rappelé que les jeunes utilisent beaucoup le paracétamol car il est facilement disponible, mais également d'autres produits utilisés pour leur propre traitement (par exemple psychotropes) ou pour le traitement d'un membre de la famille.

Il est par ailleurs soulevé que la prise en charge de ces tentatives de suicide devrait être améliorée. Une paracétamolémie ainsi qu'un bilan hépatique, devrait être systématiquement réalisés en cas d'ingestion de paracétamol dans un contexte suicidaire.

Il est demandé si le nombre d'intoxications volontaires avec le paracétamol chez le majeur est fréquent. Il est répondu que le paracétamol est une molécule utilisée majoritairement chez les mineurs dans ce contexte.

Il est évoqué la nécessité de communiquer sur le risque général suicidaire et d'inciter les parents à mettre en lieu sûr les médicaments. Cela pourrait être discuté avec Santé Publique France.

Par ailleurs, une communication à l'attention des professionnels santé (infirmières scolaires, médecins traitants) devrait être envisagée afin de les alerter sur le fait d'appeler un CAP-TV et de recommander la réalisation d'une paracétamolémie en cas de contexte suicidaire. La précocité de la prise en charge permet en effet d'éviter la gravité des intoxications. L'ANSM rappelle que la précédente communication recommande l'appel au CAP-TV.

Il est indiqué par l'ANSM que les résultats issus des services d'urgence sont concordants avec les résultats précédemment présentés. Il est identifié une augmentation du nombre de cas d'intoxication volontaire au paracétamol, avec 7064 passages aux urgences pour la tranche d'âge 15-24 ans en 2024, et une prédominance féminine à 90%.

Enfin, la déclaration systématique au CAP, par les urgentistes, des cas concernant les intoxications volontaires au paracétamol est discutée, même sans sollicitation pour la conduite à tenir. Cela permettrait d'avoir une vision exhaustive de la problématique, mais cela semble difficile à réaliser.

Conclusions du CSP PSAEX

Conclusions

La proposition du rapporteur d'assurer un suivi quantitatif mensuel en 2025 est approuvée, afin notamment de suivre la tendance à l'augmentation identifiée en janvier et février 2025.

L'ANSM a communiqué le 19/02/2025 pour sensibiliser sur les intoxications volontaires par des enfants et des adolescents. Une nouvelle communication serait envisagée le cas échéant.

Une éventuelle actualisation qualitative du rapport de toxicovigilance sera discutée en réunion méthodologique avec le rapporteur et l'ANSM. Le rapporteur fait état de la charge de travail que cela représente. La possibilité de désigner un autre expert en tant que co-rapporteur pourrait être envisagée.

Il est proposé de recueillir de façon prospective d'éventuelles données sur la place des réseaux sociaux dans le geste suicidaire, et que cette information figure dans le dossier CAP afin que cette donnée puisse être facilement exploitable. Cette possibilité sera discutée en réunion de cellule opérationnelle avec l'ANSES, l'ANSM et les CAP.