



N° d'ordre :

N° de série :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي
Université Echahid Hamma Lakhdar EL-OUED
كلية علوم الطبيعة والحياة
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

Enquête sur la mauvaise utilisation de quelque médicament, cas de la région de Souf

Présenté par :

- BENYAMMA Latifa
- CHABANE Khaled
- DERADJI Nourellyakine
- LEBBIHI Ahmed
- MEZOU Hasna

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme GUEMMOUDA Messaouda M.C.A, Université d'El Oued

Examineur : Mr. TLILI Mohammed laid M.C.B, Université d'El Oued

Promotrice : Mme. BOURAS Biya M.A.A, Université d'El Oued

- Année universitaire 2021/2022 -

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

*Je remercie tout d'abord Dieu « ALLAH », le Tout puissant de m'avoir donnée
travail n'aurait pas abouti.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Mme. Bouras Baya, pour ses précieux
conseils, d'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour son aide, et ses
orientations tout au long de mon travail.*

*Mes vifs remerciements sont adressés aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils
ont porté à notre recherche, en acceptant d'examiner notre travail et de
l'enrichir par leurs propositions.*

*Mes chères collègues de travail de la direction des services agricole de la
Wilaya d'el oued Spécialement le service de statistique et la protection des
végétaux et phytosanitaire.*

Les parents pour leur aimable coopération avec nous pendant les enquêtes.

*Nous souhaitons remercier les professeurs de la faculté des Sciences de la
nature et de la vie pour la qualité de la formation.*

*Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé
de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

Dédicace

Nous dédions ce travail à la famille généreuse, en particulier aux vallées

honorables

Nous le dédions également à des épouses vertueuses

et à de chers enfants (Louay, Raed, baraa, rouaya)

et à tous les proches et amis

Ahmed

Khaled

DEDICACE

Dieu merci, Dieu merci Dieu merci...!

DEDICACE Cet projet fin d'étude est dédié:

s'À mes deux très chères grandes – mère

*C'est sont les deux la meilleures personnes au monde que je dédie , ma grand-mère (Youma)
C'est vrais qu'elle n'est pas avec nous pour se réjouir avec moi, mais elle est toujours la plus
présente(Puisse-t-elle reposer), Je leur dédie ce travail et ce succès.*

Ma grand-mère`Mama Bashä «Que dieu la protège et prenne soin d'elle».

À mes très chers parents

*À ceux qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études . Sans eux, je n'aurais
certainement pas fait d'études longues . Ce projet fin d'étude représente donc l'aboutissement
du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma scolarité . Qu'ils
en soient remerciés par cette trop modeste dédicace*

«Que dieu les protèges».

«Papa, maman, je vous aime»

*C'est un moment de plaisir de dédier cet œuvre, à mes très chers frères ; Amine, Ahmed
Ibrahim, Mohammed Taha et à mes très chères sœurs ; Aicha El-batoule, Maria, en signe
d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour le dévouement et les sacrifices.*

toute ma chers famille À

À mes chers amies; Anwar, Yasmin, Basma qui n'ont jamais cessée

de me soutenir

Et finalement Au professeur superviseur, le Dr

`BOURÄ pour ses précieux conseils Et les bonnes consignes qu'elle n'as pas lésiné sur nous.

À tous ceux que j'aime et je respecte ,Tous ceux qui m'ont aidé de loin ou de près.

Nour El-yakine

Dédicaces

Pour commencer je prends le temps de remercier le bon DIEU de m'avoir donné la force et le courage pour terminer mes études.

A ceux qui instillent dans la lutte et donnent à Mon Père la miséricorde de Dieu

A ma mère, pour tous son sacrifice, son amour, sa tendresse, son soutien et sa prière tout au long de mes études,

Que dieu la protège.

*Mes sincères gratitude à madame **BOURAS** pour la qualité de son enseignement, ses conseils et son intérêt incontestable qu'il porte à tous les étudiants*

A toute la promotion 2022.

A mes collègues et mes meilleurs amis.

A tous mes professeurs à qui je témoigne leur soutien, leur générosité à qui Je dois un profond respect et ma loyale considération.

Et à tous ceux qui sont proches de mon cœur.

HASNA

Dédicace

Je tiens à dédier cet humble de travaille à :

Mes très chers parents,

A mes très chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

Que dieu les protège

A mon mari et mon prochain fils

A mes frères et mes sœurs (Hayat, Halima, Amel, Khadija, Selma, Mohammed el Tayeb, Abou Bakr Elsadik, pour leur soutien moral.

À mes grands-parents, oncles et oncles

À mon professeur, BOURAS merci pour tous vos efforts et encouragements pour accomplir ce travail

A toute ma famille.

A mes collègues et mes meilleurs amis.

A vous tous je dédie ce modeste travail

LATIFA

Résumé

L'utilisation de médicaments a contribué au maintien de la santé publique et malgré ses avantages, leur mauvaise utilisation cela implique de nombreux problèmes pour la santé de l'individu, de nombreuses études montrent que la surutilisation irrégulière de médicaments chez les enfants peut entraîner différentes complications.

Le but de notre travail est d'étudier les problèmes causés par la mauvaise utilisation des médicaments, et nous avons mené une enquête pour détecter les dommages et les complications de cette utilisation, après l'enquête, nous avons constaté que le groupe le plus touché et le plus ciblé par la consommation excessive de médicaments était celui de catégorie infantile à taux 69,33 %. On a déduit ces complications suivantes : insuffisance hépatique, symptômes d'allergie, Gastro-entérite, somnolence et vertige.

Afin d'éviter ces problèmes, nous demandons à tous les parents de rester à l'écart de ce comportement afin de préserver la santé de nos enfants.

Mots-clés : Mauvaise utilisation - Surdosage – Catégorie dominante – Souf – Intoxications.

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

COX : Cyclo-Oxygénases

IHA : Insuffisance Hépatique Aiguë

IMV : Intoxications Médicamenteuses Volontaires

NAPQI : N-Acétyl-P-benzoQuinone

TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale α

Clcr : Clairance de la créatinine

Listes des figures

Numéro	Titre	Page
01	Tynelol Elixir Mc Neil avec emballage publicitaire pour les enfants	4
02	Le paracétamol sous forme semi-développée	5
03	Schéma de métabolisation et d'élimination du paracétamol	9
04	Métabolisme toxicocinétique du paracétamol	12
05	Schéma du processus d'hépatotoxicité due au paracétamol	13
06	Figure de <i>Filipendula ulmaria</i>	16
07	Exemples de quelque médicament commercial d'aspirine et aspégic	17
08	Représentation de la molécule d'aspirine (formule topologique)	17
09	Représentation du phénomène de « ion trapping »	21
10	Synthèse des prostaglandines et mécanisme d'action de l'aspirine	23
11	Réaction de trans-estérification entre l'aspirine et l'enzyme COX	24
12	Représentation du mécanisme d'inhibition irréversible de l'aspirine sur l'enzyme COX	25
13	Situation géographique de la zone d'étude	30
14	Fiche questionnaire utilisé au cours de l'enquête	31
15	Répartition des enquêteurs selon le sexe	34
16	Répartition des enquêteurs selon le niveau d'intellectuelle	35
17	Répartition des enquêteurs selon le nombre des fils	35
18	Répartition des enquêteurs selon la catégorie dominante	36

19	Pourcentage d'utilisation de différents médicaments enquêtés	36
20	Fréquence de la consommation de paracétamol selon la catégorie dominante	37
21	Fréquence de la consommation d'amoxicilline selon la catégorie dominante	38
22	Fréquence de la consommation d'aspirine selon la catégorie dominante	38
23	Fréquence de la consommation d'heptagyl® selon la catégorie dominante	39
24	Fréquence de la consommation des autres médicaments selon la catégorie dominante	40

Listes de tableaux

Numéro	Titre	Page
01	Demi-vie d'élimination du paracétamol en fonction de l'âge du patient	11

Sommaire

Remerciement
Liste des abréviations
Listes des figures
Listes de tableaux
Introduction

Partie Bibliographique

Chapitre 01 Paracétamol et leur toxicité	3
I-1-Historique	4
I-2- Définition.....	4
I-3- Structure.....	5
I-5- Posologie	6
1-6- Consommation et usage	6
II. Intoxications médicamenteuses au paracétamol	7
II.1.1. Intoxications aiguës	7
II.1.1.1. Intoxications volontaires.....	7
II.1.1.2. Intoxications accidentelles, involontaires	8
II.2. Intoxications chroniques	9
III-1. Pharmacocinétique	9
III-1.1. Absorption.....	9
III-1.2. Distribution	9
III-1.4. Elimination.....	10
III-1.5. Variation du métabolisme	11

III-2. Toxicocinétique	12
III-2.1. Hépatotoxicité	12
III-2.2. Néphrotoxicité	13
Chapitre 02 Aspirine et leur toxicité	15
I.1.Historique	16
I.2. Définition	17
I.3. Composition et propriétés physico-chimiques	17
I.4. Posologie de l'aspirine	18
II. Intoxications médicamenteuses à l'aspirine	19
II.1. Mécanisme de la toxicité	19
II.2.Mécanisme d'action de l'aspirine : pharmacocinétique et pharmacodynamie.	21
II.2.1 Pharmacocinétique de l'aspirine	21
II.2.2.Pharmacodynamie : Mécanisme d'action de l'aspirine	22
II.3. Place de l'aspirine dans la stratégie thérapeutique	26

Partie Expérimentale

Chapitre 1 Présentation du milieu d'étude	28
I -1- Situation géographique de la région d'étude	29
Chapitre 02 Préparation de la fiche d'enquête	31
Chapitre 03 Résultats d'enquête et discussion	33
III– Présentation de résultats d'enquête	34
III-1 – Description des enquêteurs.....	34
III-1-1 – Selon le sexe	34
III-1-2 – Selon le niveau d'intellectuelle	34
III-1-3 – Selon la catégorie dominante	35
III-2- Médicaments traités	36
III-2-1 – Paracétamol.....	37

III-2 -2– Amoxicilline	37
III-2-3 – Aspirine.....	38
Conclusion.....	42
Référence.....	43

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un secteur stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments et d'autres produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus rentables et importantes dans le monde, non seulement par sa finalité au service de la santé et de la population mais aussi par son poids économique, sa contribution à l'emploi et à la croissance. Elle représente notamment un indice de croissance et de développement (**Osmani, 2017**).

Les produits pharmaceutiques jouent un rôle important sur la santé humaine, ils préviennent la propagation des maladies et améliorent la qualité de vie. Toute forme pharmaceutique nécessite la présence d'un ou de plusieurs principes actifs qui après formulation doivent répondre aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité (**Le Hir, 2001**).

Dans le monde entier il y'a plus de 4000 molécules actives qui sont utilisées dans la formulation de médicaments à destination humaine ou vétérinaire (**Abdellouche, 2020**).

L'usage aveugle des médicaments en algérien est devenu un phénomène répandu parmi différents groupes de la société de sexe, d'âge et de niveau scientifique différents, car l'individu est devenu acheteur et utilisant des médicaments de manière irrationnelle et à des doses différentes et sans en référer aux autorités médicales compétentes. Car cette consommation excessive entraîne l'émergence de dommages à la santé. Ce qui a conduit à une question sur les problèmes de la mauvaise utilisation des médicaments ?

Notre travail est une enquête dont l'objectif est de mettre en évidence l'état de la mauvaise utilisation des médicaments dans la région du Souf. Nous avons réalisé une enquête auprès de 150 parents dans la région d'étude.

Notre document est composé de deux parties :

Partie bibliographique contient deux chapitres : Paracétamol et leur toxicités, L'aspirine et leur toxicité.

Partie expérimentale contient : Présentation du milieu d'étude, Préparation de la fiche d'enquête, résultats et discussion. Enfin, on termine par une conclusion générale, où nous présentons l'ensemble des résultats acquis.

Partie Bibliographie

Chapitre 01

Paracétamol et leur toxicité

I. Généralité sur le paracétamol

I-1-Historique

Le paracétamol est aujourd'hui une molécule plus que centenaire. Son utilisation a connu un succès croissant au fil des années. La découverte de cette molécule populaire est pourtant née d'un heureux hasard. Harmon Northrop Morse, synthétise en 1878, une molécule qu'il nommait l'acétyl-aminophénol, plus connu aujourd'hui sous le nom de paracétamol. Cependant, il ne testera pas cette molécule avant 1887 sur des patients et ne verra jamais sa commercialisation. En 1956, les comprimés de 500mg de paracétamol seront commercialisés par la compagnie GlaxoSmithKline sous la marque Panadol® ; Deux années plus tard (1958), des formes pédiatriques du paracétamol seront commercialisées : TynelolElixir® et Panadol Elixir® qui renforcera son image de « safetydrug » et le placera comme l'antalgique le plus sûr du marché. De plus, les emballages ont été étudiés de façon à véhiculer une image rassurante du produit et promouvoir son utilisation (Figure 1) en représentant des bus scolaires pour les formes pédiatriques (Amar, 2007).



Figure 1 : Tynelol Elixir Mc Neil avec emballage publicitaire pour les enfants

(Le Marec, 2005).

I-2- Définition

Le paracétamol est un médicament parmi les plus consommés dans le monde. C'est un analgésique et un antipyrétique particulièrement bien toléré et possédant peu d'effets secondaires. La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) est « Paracétamol », mais au National Formulary 13 (U.S.A), figure l'appellation : « Acétaminophène ». Dans la littérature, on le désigne aussi par acétamidophénol, acétyl-aminophénol, hydroxy-4-acétamilide, parahydroxy-acétanilide ou encore N-acétyl-para aminophénol. (Medjdoub, 2018).

I-3- Structure

La molécule N- acétyl-p-aminophénol a donné deux noms « le paracétamol » (para-acétyl-amino-phénol) et « Acetaminophen » (N-acetyl-para-aminophenol). La formule brute du paracétamol est $C_8H_9NO_2$, sa formule développée le pacétylaminophénol, p-acétamidophénol est présentée ci-dessous (Figure 2).

On utilise également sa prodrogue, le proparacétamol en perfusion. Chimiquement, le paracétamol est désigné sous le terme de 1-hydroxy 4- acétamidobenzène. Il est également désigné par d'autres noms, tous désignant la même molécule : N-(4-hydroxyphényl)-acétamide, N-acétyl-para-aminophénol (en abrégé NAPAP ou APAP), acétaminophénol, phydroxyacétanilide, 4'-hydroxyacétanilide, acétaminophène, N-paraacétyl-aminophénol.

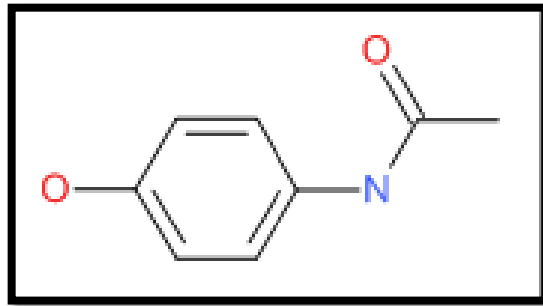


Figure 2 : Le paracétamol sous forme semi-développée (Medjdoub, 2018).

I-4- Propriétés physico-chimiques

- Formule brute : $C_8H_9NO_2$
- Masse molaire : 151,2 g/mol
- Point de fusion à : 168-172°C
- Densité (masse volumique) : 1.293g /ml à 21°C
- Constant de dissociation : $pK_a = 9.5$
- Hydrophobicité : $\text{Log } K_{ow} = 0.46$
- Analyse élémentaire : C : 63,56 %, H : 6 %, N : 9,27%, O : 21,17 % (Caballero *et al*, 2007).
- Caractères organoleptiques : se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère.

I-5- Posologie

Chez l'enfant : Sa bonne tolérance fait du paracétamol, chez cette population, l'antalgique non opioïde le plus sûr. Par voie orale ou rectale, la dose recommandée est de 60mg/kg/jour 46 à répartir en 4 à 6 prises soit environ 15mg/kg toutes les 6 heures et 10 mg/kg toutes les 4 heures (**Calop, 2012**). Selon les recommandations officielles, la dose maximale ne doit pas dépasser 80mg/kg/jour pour un enfant de moins de 37kg. Afin d'améliorer la pratique officinale, le pharmacien dispose de différents outils d'aide à la délivrance afin d'éviter des erreurs de dosage lors de la délivrance du paracétamol pédiatriques. De même, le pharmacien devra adapter et vérifier les doses de paracétamol en fonction des différentes formes galéniques délivrées. En effet, qu'il s'agisse de forme sachets, suspension buvable avec système de pipette en dose poids (Doliprane®) ou pipette en ml (Dolstic®), les doses de paracétamol administrées seront différentes.

1-6- Consommation et usage

Paracétamol est plus utilisé par la population mondiale dans différentes spécialités médicamenteuses au monde (**Bannwarth, 2004**) pour le soulagement de la fièvre, des maux de tête et de certaines douleurs mineures (**Holm, 1995 ; Ikehata, 2006**).

De ce fait la production actuelle mondiale de paracétamol est très importante : près de 150 000 t/an (**Velichkova, 2014**). Avec une progression annuelle de 2 à 3 % (**Medjdoub, 2018**), sa consommation à travers le monde a augmenté aussi.

L'effet secondaire le plus important du paracétamol est l'altération du foie et des reins par la formation de métabolites hépatotoxiques tels que la N-acétyl-p-benzoquinone imine (**Johnson, 2005 ; Rubenstein, 2004**), avec un risque potentiel de développement de l'hépatite (**Kim, 2007**).

Plus de 160 spécialités pharmaceutiques commercialisées en monde sont à base de paracétamol (**Driad, 2009**). Le paracétamol est disponible sous différentes formes posologiques telles que les comprimés, les gélules, les gouttes, les élixirs, les suspensions et les suppositoires. Il est présent notamment dans le Doliprane, l'Efferalgan et le Dafalgan qui occupent les trois premières places des ventes en quantités (**Medjdoub, 2018**).

II. Intoxications médicamenteuses au paracétamol

II.1. Intoxication grave

La gravité d'une intoxication médicamenteuse ou substances illicites est définie comme telle, lorsqu'une surveillance rapprochée s'avère indispensable, aux vues de la quantité importante d'une ou plusieurs substances auxquelles le sujet fut exposé, de la dose supposée ingérée, de la formulation (libération prolongée), des symptômes manifestés (troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, instabilité hémodynamique, hypoventilation alvéolaire, convulsions, coma) ou du terrain sous-jacent (âges extrêmes de la vie, lourdes comorbidités). Une intoxication grave peut être directement liée aux effets du toxique ou aux complications non spécifiques qui en découlent (**Mégarbane, 2006**). Un patient peut s'avérer asymptomatique mais être gravement intoxiqué. Afin d'apprécier la gravité de l'intoxication, il faut également prendre en compte l'association de toxiques. En effet, certaines associations peuvent entraîner des effets additifs ou synergiques (**Mégarbane, 2006**).

Actuellement, des scores physiologiques polyvalents (IGS II, Apache, échelle d'Edinbourg, réaction level scare [RLS]) permettent d'évaluer la gravité d'une intoxication. Cependant, selon les recommandations d'experts (**Mégarbane, 2006**), ces scores ne sont pas adaptés pour établir un pronostic individuel ou pour prendre des décisions cliniques chez les sujets intoxiqués. Il en est de même pour des scores plus spécifiques comme le toxscore ou (poisoningseverity score) qui ne sont pas suffisamment validés en toxicologie.

II.1.1. Intoxications aiguës

La toxicité aiguë d'un produit regroupe l'ensemble des troubles observés peu de temps après l'administration de ce dernier et habituellement après une seule dose, est en distingue à deux types :

II.1.1.1. Intoxications volontaires

Il s'agit le plus souvent d'intoxications à but suicidaire ou d'un « appel à l'aide » sans intention de mourir. Il est important de souligner que quelque soit la situation une prise en charge psychiatrique devra être envisagée pour ces patients. Ces intoxications ont principalement lieu au domicile du patient et représentent la première cause d'intoxication aiguë prise en charge aux services des urgences, même si les intoxications volontaires ne comptent

que pour 25 % des appels aux centres antipoison et de toxicovigilance (**Weber, 2006**). Les femmes sont concernées à hauteur de 60% environ. Les IMV (Intoxication Médicamenteuse Volontaires) sont impliquées dans 90% des cas d'intoxications et 2/3 d'entre elles sont poly médicamenteuses. Les médicaments retrouvés le plus souvent dans les IMV (Intoxication Médicamenteuse Volontaires) sont les benzodiazépines, les antidépresseurs et les analgésiques dont le paracétamol. Les deux critères souvent recherchés dans le choix des produits utilisés à but suicidaire sont la facilité d'obtention et le souhait d'une mort douce (**Weber, 2006**). Il convient de noter que les formes effervescentes peuvent être dissuasives en cas de tentative de suicide. En effet, elles nécessitent un grand volume de liquide pour faire dissoudre le principe actif et peuvent ainsi décourager l'acte (**Calop, 2012**).

II.1.1.2. Intoxications accidentelles, involontaires

En outre, il existe une forte incidence de cas d'intoxications involontaires au paracétamol, qui pourrait être évitée. Dans une étude sur une population adulte souffrant d'IHA (Insuffisance Hépatique Aiguë) menée aux États-Unis, 45% des cas étaient associés à la prise de paracétamol et parmi eux 55% étaient liés à un surdosage involontaire (**FDA, 2011**). Par ailleurs, dans une autre étude, environ la moitié des cas observés d'IHA (Insuffisance Hépatique Aiguë) induites par le paracétamol étaient dus à la prise involontaire de doses excessives. Selon une étude menée par Larson et al (**FDA, 2011**), 63% des intoxications étaient involontaires et 18% des sujets avaient volontairement pris une overdose de paracétamol sur ordonnance de produits combinés. L'intoxication accidentelle ou involontaire peut être due à la prise concomitante de différentes spécialités contenant chacune du paracétamol ou à un dépassement des doses recommandées lors d'une tentative pour soulager la douleur. En effet, la commercialisation de formes pharmaceutiques associant le paracétamol avec des opiacés (**Boucher, 2011**). Ou autres antalgiques réglementées (la codéine, le tramadol, l'oxycodone) vont favoriser ce type d'intoxications. De même, avec ces associations médicamenteuses qui peuvent créer de la dépendance et de l'accoutumance, la prise journalière va excéder les doses recommandées sur plusieurs jours pour tenter de contrôler la douleur ou de palier à des symptômes de sevrage. Toutefois, les intoxications involontaires peuvent s'expliquer par une erreur médicale provenant des acteurs impliqués dans la délivrance du médicament : le médecin, le pharmacien et l'infirmier. Les situations suivantes illustrent différentes possibilités d'erreurs. Le médecin peut faire une erreur en prescrivant plusieurs médicaments à base de paracétamol par exemple, le pharmacien peut faire une erreur de délivrance notamment vis-à-vis du dosage. L'infirmier, lorsqu'il distribue les médicaments, peut être amené à faire une erreur de posologie.

II.2. Intoxications chroniques

Elles sont dues à un surdosage moindre en paracétamol que lors d'une intoxication aiguë mais le surdosage est étalé sur une longue période et la dose est dite «cumulative ».

L'intoxication peut se produire avec des doses thérapeutiques de paracétamol données sur plusieurs jours pour le traitement de la douleur. Cette forme d'hépatotoxicité due au paracétamol est considérée comme un surdosage accidentel ou involontaire, et survient généralement chez les patients possédant des facteurs modifiant le seuil de toxicité : patient souffrant de malnutrition, d'une maladie concomitante, d'alcoolisme chronique, d'insuffisance rénale sévère, ou d'une maladie hépatique chronique préexistante.

III. Mécanisme d'action du paracétamol : pharmacocinétique et toxicocinétique

III-1. Pharmacocinétique

III-1.1. Absorption

La substance active est rapidement absorbée à 90-98% au niveau de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 min après l'ingestion (**Danel, 1999**). L'absorption du paracétamol est diminuée avec la prise concomitante du bol alimentaire. La forme galénique intervient également dans l'absorption : les formes effervescentes et lyophilisées vont augmenter la vitesse d'absorption (**Craig, 1994**).

III-1.2. Distribution

La concentration plasmatique est maximale 1h à 1h30 après la prise orale de comprimés contre moins de 30 min pour la forme effervescente. Le temps de demi-vie plasmatique est rapide de 2h à 2h30 aux doses thérapeutiques (**Roujas, 1990**). La demi-vie augmente lors d'intoxication au paracétamol avec une concentration maximale atteinte 4h après l'ingestion (**Camut, 1989**). La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible de 10 à 25% à des concentrations thérapeutiques et est de 8 à 43 % à des concentrations toxiques. Cette capacité de fixation peut avoir une incidence lors d'une intoxication poly médicamenteuse ou d'un traitement en cours, en augmentant la fraction libre d'un produit se liant fortement aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est de l'ordre de 1L/kg à des doses thérapeutiques (**Calop, 2012**).

III-1.3. Métabolisation

Aux doses thérapeutiques habituelles, 90% du paracétamol subit une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes (Faber, 2010). Cette conjugaison s'effectue sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique (Lüllmann, 2016), le paracétamol est ainsi transformé en dérivés glucuro- ou sulfoconjugués non toxiques qui seront éliminés dans les urines. Les 10% restant sont métabolisés par les cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP3A4) en un intermédiaire électrophile fortement réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI) (Boucher, 2011). En conditions normales d'utilisation, ce dernier est neutralisé par conjugaison avec le glutathion et rapidement inactivé en cystéine non toxique et en métabolite de l'acide mercapturique (Figure 3).

III-1.4. Elimination

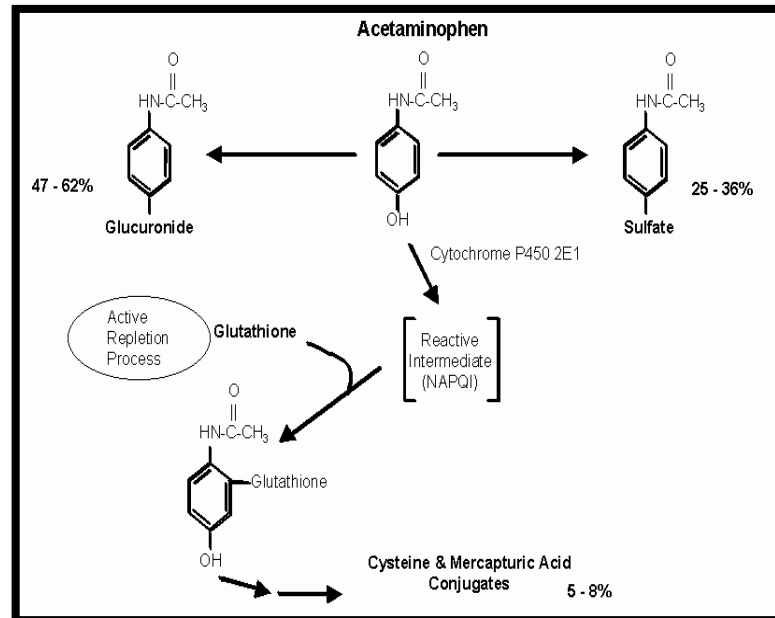


Figure 3 : Schéma de métabolisation et d'élimination du paracétamol (FDA, 2014).

L'élimination de 90% de métabolite du paracétamol se fait par voie urinaire en 24 h (Calop, 2012), à savoir : moins de 5% du paracétamol sous forme inchangée, 47% à 62% sous forme de métabolites glucuronides, 25% à 36% sous forme de métabolites sulfates, et 5 à 8% sous formes de cystéine et de métabolites de l'acide mercapturique (FDA, 2014). La demi-vie d'élimination est prolongée suivant la dose toxique pouvant occasionner la survenue d'une insuffisance rénale organique (Roujas, 1990). De plus la demi-vie est également en fonction du sujet concerné (Tableau 1).

Tableau 1 : Demi-vie d'élimination du paracétamol en fonction de l'âge du patient.

	Demi-vie d'élimination	Variable
Nouveau-nés	7 heures	4-10 heures
Nourrissons	4 heures	1-7 heures
Enfants	3 heures	2-5 heures
Adolescents	3 heures	2-4 heures
Adultes	2 heures	2-3 heures 2-5 heures si insuffisance rénale sévère (Clcr < 30mL/min)

Clcr : Clairance de la créatinine

III-1.5. Variation du métabolisme

Il a été constaté chez les femmes une augmentation de la sulfoconjugaison du paracétamol et à l'inverse une diminution de la glucuroconjugaison par rapport à l'homme. Il est bien évident que chez un nouveau-né et un adulte le métabolisme n'est pas le même et cela s'explique en partie par une activité enzymatique moindre chez le nouveau-né et particulièrement une diminution de l'activité du cytochrome P450. Lors de l'administration de paracétamol aux doses thérapeutiques chez le jeune enfant, les dérivés sulfoconjugués seraient formés en quantité plus importante que chez l'adulte. Le sujet de race noire aurait quant à lui une glucuronoconjugaison plus élevée qu'un sujet caucasien et la sulfoconjugaison resterait identique. Le métabolisme du paracétamol chez un sujet de race noire serait également moindre du fait de proportions d'acide mercapturique et de conjugués avec la cystéine diminués par rapport à celles observées chez un sujet caucasien. Le métabolisme varie également selon la dose ingérée. Cependant, les quantités de paracétamol inchangé, d'acide mercapturique et de conjugués avec la cystéine, restent inchangées. C'est la formation de dérivés sulfoconjugués et glucuroconjugués qui est dépendante de la dose ingérée. En effet, la sulfoconjugaison diminue avec l'augmentation de la dose ingérée et de ce fait augmente la glucuronoconjugaison. Cette variation de métabolisme est à l'origine des conséquences cliniques et biologiques de l'intoxication au paracétamol (Camut, 1989).

III-2. Toxicocinétique

III-2.1. Hépatotoxicité

Le mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol a été analysé chez l'homme et chez l'animal. La toxicocinétique d'un médicament diffère de sa pharmacocinétique. Le paracétamol est largement converti en glucuro- et sulfoconjugués non toxiques puis excrétés dans les urines. Une petite quantité de paracétamol est métabolisée par les cytochromes P450 en produit intermédiaire toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine. Ce métabolite intermédiaire fortement électrophile est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit. Lors d'un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques conduisant à des lésions cellulaires provoquant l'apoptose, et aboutissant à une nécrose hépatocytaire centro lobulaire (**Mégarbane, 2007**) (Figure 4). D'autres mécanismes, souvent associés, sont à l'origine de la toxicité hépatique (**Bismuth, 1998**). En effet, la forte présence de NAPQI provoque la dégradation des lipides membranaires à l'origine d'altérations de la membrane des hépatocytes. Ces derniers perturbent également l'homéostasie calcique responsable de l'activation d'enzymes cytolytiques.

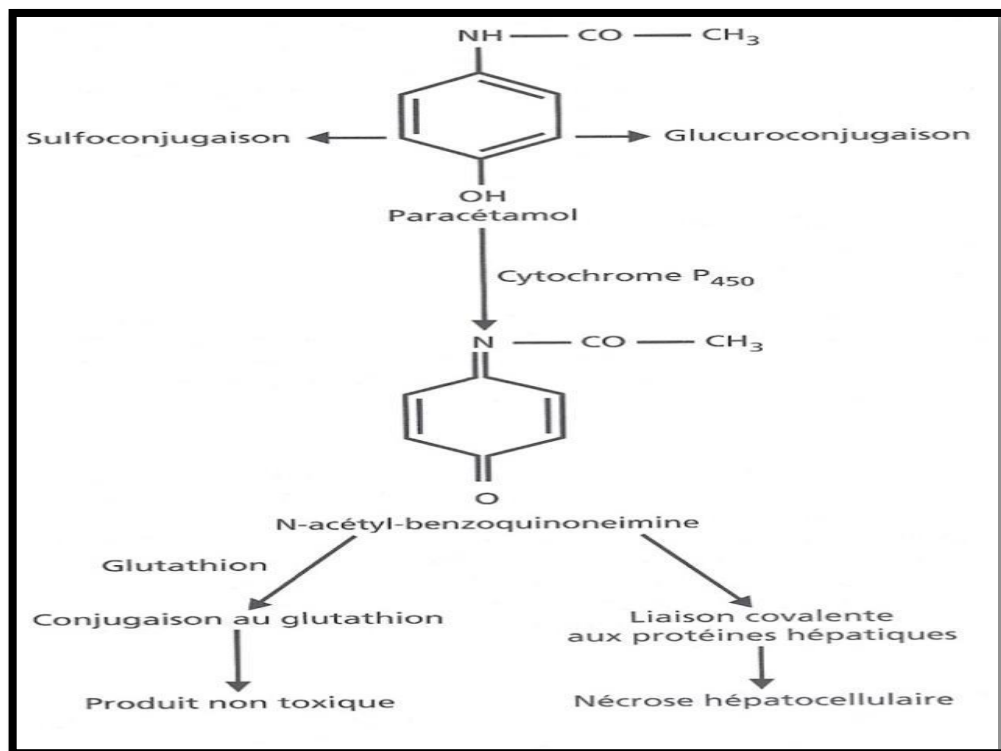


Figure 4 : Métabolisme toxicocinétique du paracétamol (**Claverie-Morin, 2008**).

Concernant le mécanisme lésionnel retardé du paracétamol, cela est peu documenté. La synthèse de cytokines et la présence d'espèces réactives de l'oxygène, activent les cellules inflammatoires in situ présentes, les cellules de Kupfer (macrophages hépatiques) et macrophages, jouant certainement un rôle essentiel dans le processus d'apoptose (Mégarbane, 2017) (Figure 5). Une hypothèse soulèverait un lien entre la toxicité hépatique retardée du paracétamol et la production d'Interleukine-1(IL-1) et de Facteur de Nécrose Tumorale α (TNF α) (Mégarbane, 2017). Les facteurs qui augmentent le métabolisme du paracétamol par le système du cytochrome P450 (certains médicaments, l'éthylisme chronique) ou qui diminuent la disponibilité du glutathion (jeûne, malnutrition) peuvent prédisposer à la toxicité du paracétamol.

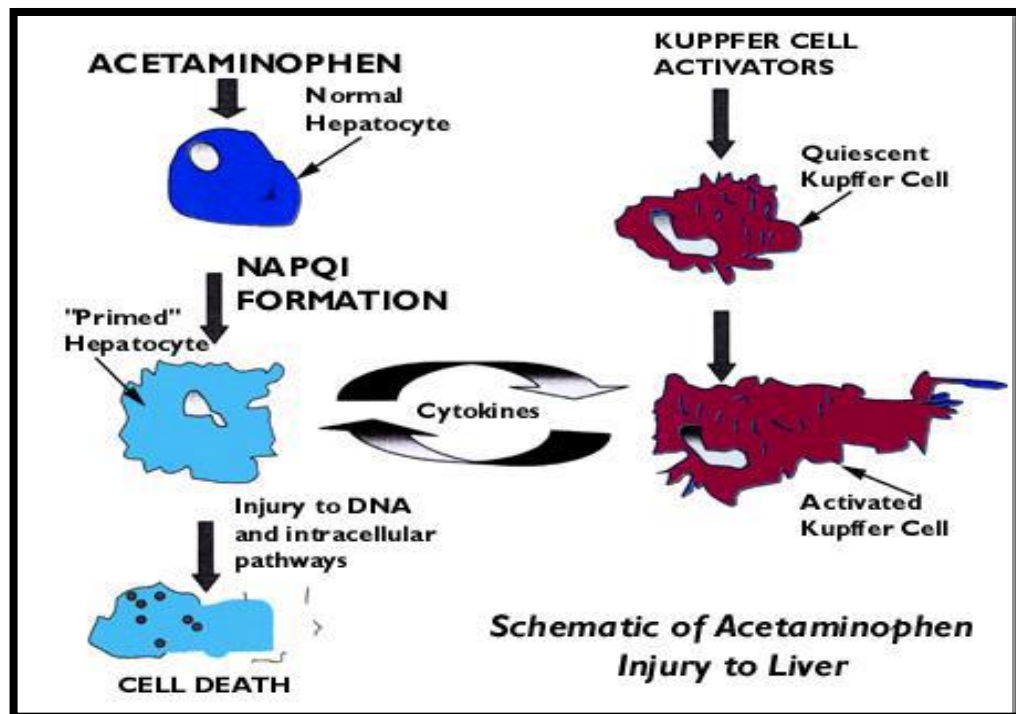


Figure 5 : Schéma du processus d'hépatotoxicité due au paracétamol (Vetmed, 2014).

Les facteurs qui influent sur la toxicité en aval des intermédiaires métaboliques du paracétamol peuvent aussi influencer sur la toxicité. Ces facteurs sont importants dans la conception de thérapies pour l'hépatotoxicité du paracétamol.(Vetmed, 2014).

III-2.2. Néphrotoxicité

Le métabolisme hépatique est la principale voie de transformation du paracétamol. Cependant des expérimentations faites chez le rat montrent que le métabolisme rénal aboutit à la production des mêmes composés réactifs NAPQI fortement électrophiles, qui se fixent par

liaison covalente aux cellules tubulaires, expliquant ainsi l'atteinte rénale (**Zetlaoui, 2004**). Néanmoins, la néphrotoxicité peut être d'origine fonctionnelle (hypovolémie), iatrogène (association de médicaments néphrotoxiques) ou intégrer le cadre d'un syndrome hépato-rénal (hépatite fulminante). L'atteinte rénale est observée dans moins de 2 % des cas d'intoxication au paracétamol, et dans 50% des cas chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Elle peut être dans de rares cas isolée mais elle est le plus souvent associée à une atteinte hépatique (**Bismuth, 1998**).

Chapitre 02

Aspirine et leur toxicité

I. Généralité sur Aspirine

I.1. Historique

Historiquement l'utilisation de l'aspirine a plus de 4000 ans, aujourd'hui, elle est le médicament le plus consommé au monde, on lui découvre encore de nouvelles propriétés. Son parcours commence il y a plusieurs millénaires avec les Sumériens qui utilisaient les feuilles de saule comme antidouleur. Vers l'an 400 avant JC, Hippocrate préconisait une préparation à partir de l'écorce de saule blanc pour soulager les douleurs de l'accouchement et faire baisser la fièvre, l'utilisation des feuilles et de l'écorce de saule pour soigner fièvres et douleurs se poursuit jusqu'au 19^{ème} siècle.

Les progrès réalisés en chimie d'extraction et d'analyse ont permis d'isoler et d'identifier les principes actifs, en 1825, M. Fontana, un pharmacien Italien isole le principe actif du saule blanc et le nomme salicine. En 1829, un pharmacien de Vitry, le Français, Pierre Joseph Leroux fait bouillir de la poudre d'écorce de saule dans de l'eau et concentre sa préparation, il a obtenu des cristaux blancs qu'il baptise salicyline, puis des travaux succédaient par des scientifiques allemands en purifiant cette substance active, appelée salicyline, puis acide salicylique. L'aspirine se trouve également dans la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*) (Figure 6). L'acide salicylique, est le premier médicament synthétisé par les chimistes, sa mise sur le marché rendit possible toutes sortes d'autres essais de synthèse. (Chast, 2016).



Figure 6 : Figure de *Filipendula ulmaria* (misin.msu.edu, 2022).

I.2. Définition

Aspirine est le nom commercial qui désigne un médicament dont le principe actif est l'acide acétylsalicylique, l'aspirine est un médicament dont le brevet est déposé par la société Bayer en 1899. Le nom chimique de cette molécule est l'acide 2-(acétyloxy) benzoïque. (Fuster, 2011).



Figure 7 : Exemples de quelque médicament commercial d'aspirine et aspégic.

I.3. Composition et propriétés physico-chimiques

La formule chimique de l'aspirine est $C_9H_8O_4$. L'aspirine est obtenue à partir de la réaction des deux acides : l'acide salicylique et l'acide acétique, ce qui nous donne, suite à cette réaction, de l'acide acétylsalicylique. Cet acide est nommé «aspirine» en terme pharmaceutique. À part l'acide acétylsalicylique, l'aspirine est composée d'amidon de maïs, de dioxyde de titanium, de colorant et bleu sur substrat d'aluminium, de gomme de xanthane, d'hydroxy propylméthyl-cellulose, de sorbate de potassium ($C_6H_7KO_2$) et de triacétine (Figure 8).

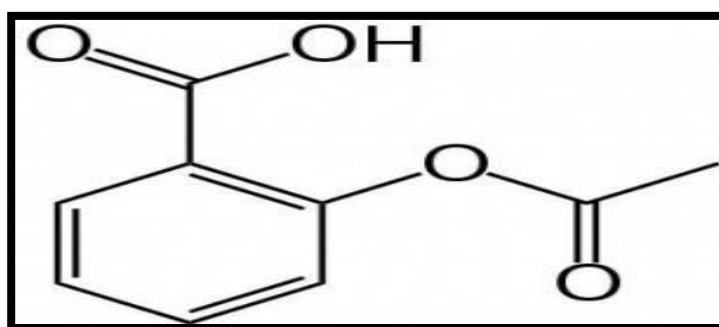


Figure 8 : Représentation de la molécule d'aspirine (formule topologique).

L'acide acétylsalicylique est un acide faible. Sa solubilité dans l'eau est fonction du pH de la solution. PH 2.25 on peut dissoudre 3.4 g/l d'acide acétylsalicylique alors qu'à PH 7 on peut en dissoudre 8220 g/l. L'aspirine est inodore, l'odeur de l'acide acétique survient

de l'hydrolyse de l'aspirine en atmosphère humide, l'acide acétylsalicylique s'hydrolyse très facilement. L'acide acétylsalicylique à l'aspect d'une poudre blanche, mais très instable dès qu'elle entre en contact avec l'air humide. L'acide acétylsalicylique est la dénomination commune internationale de l'acide 2-(acétyloxy) benzoïque. Sa masse molaire est de 180.16 g/mol, sa masse volumique est de 1.40 g/cm³, sa température de fusion est de 136 °C et sa température de vaporisation est de 140 °C (**Bentabet, 2013**).

I.4. Posologie de l'aspirine

- **Aspégic nourrissons 100 mg**

Cette présentation est réservée à l'enfant de 6 à 22 kg (environ 3 mois à 7 ans).

Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

- La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
- Pour les enfants ayant un poids de 6 à 8 kg (environ 3 à 9 mois), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour.
- Pour les enfants ayant un poids de 9 à 11 kg (environ 9 à 24 mois), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.
- Pour les enfants ayant un poids de 12 à 16 kg (environ 18 mois à 5 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour.
- Pour les enfants ayant un poids de 17 à 22 kg (environ 4 à 7 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour (**sante.lefigaro.fr, 2022**).

- **Aspégic 500 mg**

- Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles : Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 9 à 15 ans)

- En cas de douleur, en cas de fièvre :

Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 3 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 1g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 3 comprimés effervescents par jour. Pour les sujets âgés : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 2 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 2 comprimés effervescents par jour (**Campbell, 2007**).

II. Intoxications médicamenteuses à l'aspirine

II.1. Mécanisme de la toxicité

La réduction voire la suppression de la concentration en prostaglandines dans le mucus intestinal influence en majorité l'apparition de lésions.

L'aspirine à faible dose peut causer des dommages au niveau gastrique et intestinal et est susceptible d'entraîner deux types de complications : d'une part lésionnelle par la formation de lésions de la muqueuse gastroduodénale et d'autre part, hémorragiques (phénomène favorisé par la présence de lésions ulcéreuses préexistantes) (**Chryssostalis, 2004**).

Concernant les mécanismes toxiques de cette molécule, l'origine des lésions gastriques est davantage documentée.

- L'aspirine s'associe aux phospholipides membranaires des cellules de la muqueuse gastrique superficielle. Cette association conduit à la formation de pores au sein des membranes cellulaires ainsi qu'à leur rupture nuisant à la stabilité et à l'intégrité de la muqueuse gastrique (**Lichtenberger, 2006**).
- Les prostaglandines « cytoprotectrices » inhibent les sécrétions acides gastriques, augmentent l'hydrophobie de la muqueuse et la sécrétion de mucus et de bicarbonates alors que, l'aspirine diminue l'hydrophobie du mucus qui constitue la barrière de protection de la muqueuse (**Lichtenberger, 2013**).
- L'aspirine a un effet irritant sur l'épithélium gastrique. Cette toxicité s'explique par l'accumulation de principe actif dans les cellules épithéliales (phénomène de « ion trapping ») (Figure 9) (**Bordagaray, 2018**).
- Les principaux éléments de défense de la muqueuse gastrique sont médiés par les prostaglandines comme la sécrétion de mucus et d'ions bicarbonate, la diminution du

débit sanguin, le renouvellement et la réparation des cellules épithéliales et le maintien de la fonction immunitaire (**Bordagaray, 2018**).

- Ce phénomène ne peut pas avoir lieu dans l'intestin, du fait d'un pH basique ; En effet à pH alcalin, l'aspirine est sous forme ionisée ce qui limite son passage transmembranaire. Un phénomène de découplage de la phosphorylation oxydative dans les cellules épithéliales expliquerait la survenue de lésions de la muqueuse (**Bordagaray, 2018**).

- L'aspirine augmente le nombre de polynucléaires neutrophiles dans la microcirculation gastrique et mésentérique. Ce phénomène est observé 30 min après administration d'aspirine, temps requis pour inhiber la synthèse de prostaglandines.

Malgré les effets toxiques de l'aspirine sur la muqueuse digestive, on a observé une adaptation de l'estomac face à une exposition répétée de substances irritantes : la prise au long cours d'aspirine augmenterait la résistance de l'estomac aux dommages induits par d'autres AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien) ou autre topique irritant (**Bordagaray, 2018**).

Il a été montré qu'après deux jours de traitement par aspirine, ce phénomène d'adaptation se traduit par la diminution de l'adhérence des polynucléaires à l'endothélium vasculaire et de la formation de leucotriènes B4. Par ailleurs, on note une augmentation des capacités de régénération épithéliale, dépendant du facteur EGF (**Hochain et al, 2000**).

- **Selon la dose**

La toxicité gastro-intestinale survient à partir de très faibles doses d'aspirine comme l'a révélé une étude où la prise de 10 mg/jour d'aspirine pendant 3 mois chez des volontaires sains entraînait une baisse de la concentration en prostaglandines dans la muqueuse gastrique. Cette toxicité est dose-dépendante : plus la dose d'aspirine est élevée, plus il y aura une augmentation d'effets indésirables digestifs (**Thieffn, 2001**).

Cependant certains facteurs, associés à l'aspirine, peuvent intensifier ses effets irritants sur la muqueuse digestive. Ces facteurs de risque liés à la prise d'aspirine sont la dose de principe actif, la galénique, l'âge du patient, la polymédication.

Entre 70 et 325 mg, le risque hémorragique digestif est sensiblement identique. Des études montrent que la forme gastro-résistante faible dose entraîne moins de lésions au niveau endoscopique et pas de différence entre les formes quant au risque hémorragique (**Chryssostalis et al, 2004**).

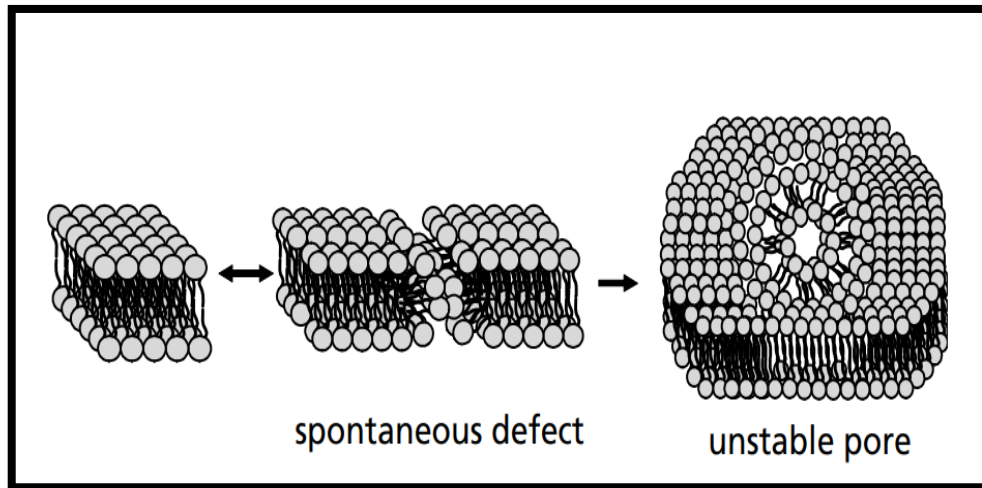


Figure 9 : Représentation du phénomène de « ion trapping ».

- **Selon l'âge**

L'âge n'aurait pas d'influence quant au nombre de lésions et au risque de saignement (Chryssostalis *et al*, 2004). Cependant, une récente étude a montré, auprès de patients ayant un traitement chronique par aspirine, l'influence de l'âge sur le risque hémorragique. En effet, à partir de 75 ans, le risque de saignements majeurs est plus élevé que dans la population jeune et peut être potentiellement invalidant voire fatal (Li *et al*, 2017). Chez les personnes polymédiquées, le risque hémorragique peut être augmenté avec une prescription associée à d'autres classes médicamenteuses (anticoagulants et autres anti- agrégants plaquettaires, AINS, corticoïdes, ISRS) (Chryssostalis *et al*, 2004).

II.2.Mécanisme d'action de l'aspirine : pharmacocinétique et pharmacodynamie.

II.2.1 Pharmacocinétique de l'aspirine

- **Absorption**

Suite à l'ingestion d'aspirine, l'acide acétylsalicylique va être hydrolysé dans le plasma en acide salicylique. Le passage de l'aspirine dans le sang se fait au niveau de l'intestin grêle et de l'estomac. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 30 min à 2h après la prise du médicament selon si c'est une forme à libération immédiate ou gastro-résistante (Tanasescu, 2000).

Concernant les formes contenant de l'acétylsalicylate de lysine (ex : Kardégic, Aspégic), le principe actif est très soluble dans l'eau et se dissocie instantanément, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal. Pour les formes ayant un enrobage gastro-résistant comme l'aspirine Protect, l'aspirine n'est pas libérée dans

le milieu acide de l'estomac mais dans l'intestin. Par conséquent, l'absorption du principe actif est retardée par rapport à une forme à libération immédiate (**Bordagaray, 2018**).

- **Distribution**

L'aspirine, sous forme de salicylates, se lie fortement aux protéines plasmatiques (taux de liaison de 80-90%) et principalement à l'albumine. Elle diffuse dans tous les tissus de l'organisme. L'aspirine passe à travers la barrière placentaire et est retrouvée dans le lait maternel (**Grandin, 2013**).

II.2.2.Pharmacodynamie : Mécanisme d'action de l'aspirine

L'aspirine fait partie de la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Elle est connue depuis longtemps pour ses propriétés antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire. Malgré le fait qu'elle soit utilisée depuis l'Antiquité, ce n'est qu'en 1971, que John Vane (1927- 2004) découvre le mécanisme d'action de l'aspirine. En effet, les propriétés de cette molécule découlent de l'inhibition d'une enzyme, la cyclo-oxygénase, qui empêche la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique, phospholipides initialement présents dans les membranes cellulaires. Les prostaglandines sont des médiateurs liposolubles faisant partie de la famille des eicosanoïdes. Ces substances sont importantes pour certaines fonctions cellulaires telles que la perfusion rénale et les sécrétions gastriques (**Bordagaray, 2018**).

- Lors d'une lésion tissulaire, pouvant notamment être provoquée par un détachement d'une plaque d'athérome, une libération de l'acide arachidonique se produit à partir des phospholipides transmembranaires.
- Cette libération est possible grâce à l'action de la phospholipase A2. L'acide arachidonique est ensuite transformé en endoperoxydes (PGG2 et PGH2) par l'action d'enzymes, les cyclo-oxygénases.
- Ces produits sont instables et donnent naissance rapidement, sous l'effet d'une peroxydase, aux prostaglandines (PGE2, PGF2 α , PGD2), au thromboxane A2 (TXA2) et à la prostacycline (PGI2) (Figure 10) (**Méndez, 2006**).

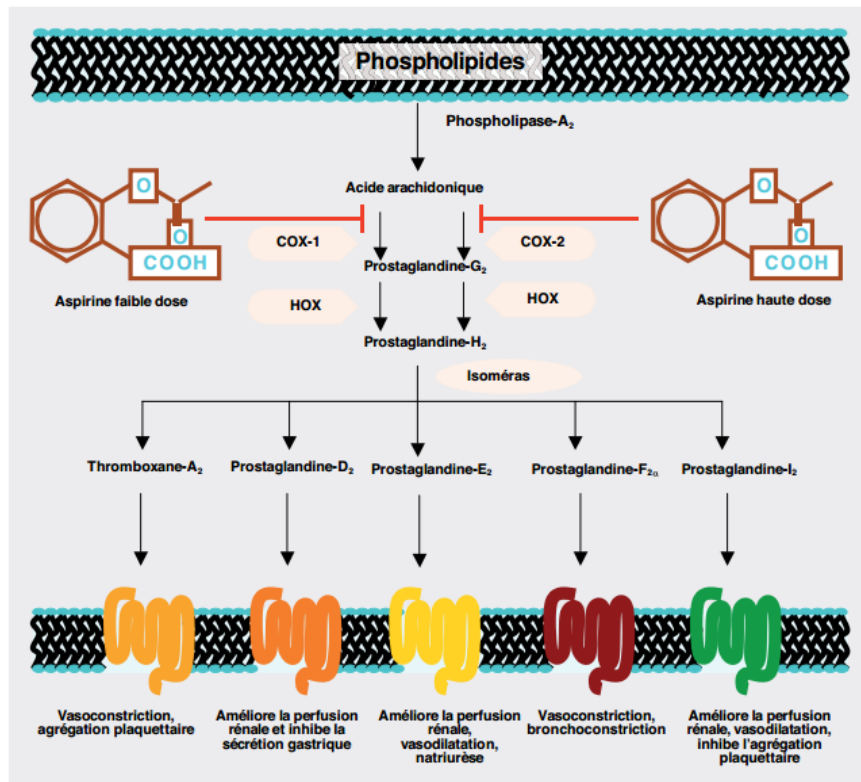


Figure 10 : Synthèse des prostaglandines et mécanisme d'action de l'aspirine (Méndez, 2006).

Lors d'un phénomène inflammatoire ou hémorragique, l'acide arachidonique va être métabolisé par des enzymes aboutissant aux prostaglandines. Les enzymes intervenant dans ce processus sont notamment les PGHS (Prostaglandine G/H synthase) ou cyclo-oxygénases (COX). Il en existe deux isoformes :

- **COX 1** : isoforme constitutif ou ubiquitaire. Il est présent physiologiquement dans les cellules de l'organisme et permet l'homéostasie (synthèse de prostaglandines nécessaires au maintien des fonctions physiologiques telles que protection de la muqueuse gastrique et filtration glomérulaire).
- **COX 2** : isoforme induit. Il est présent en cas de réactions pathologiques, notamment d'inflammation. Sa synthèse est stimulée par diverses cytokines inflammatoires telles que le $\text{TNF}\alpha$ ou l'interleukine 1.

La COX possède deux sites catalytiques, l'un à activité dioxygénase et l'autre à activité peroxydase. Au sein du site actif enzymatique, il se déroule une réaction de transestérification entre.

L'aspirine et le résidu sérine de l'enzyme. Le groupement acétyle de l'aspirine est transféré sur le groupe menthydroxyle du résidu de la COX. Il y a lors formation d'une liaison

covalente et irréversible entre le groupement acétyle de l'aspirine et la COX (**Bordagaray, 2018**).

En fonction de l'isoforme, cette liaison se fera sur un résidu différent, la sérine 530 (ou 529 selon d'autres auteurs) pour COX1 et la sérine 516 pour COX2 (voir Figure 11 et 12) (**Tanasescu, 2000**).

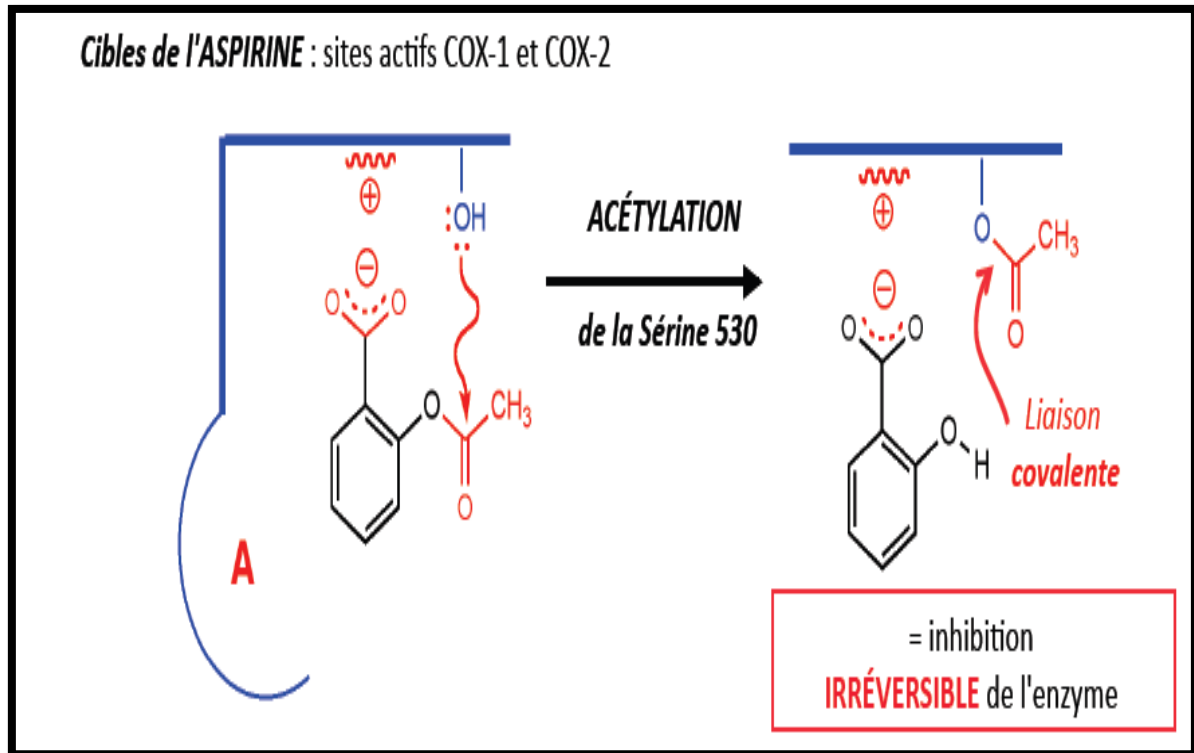


Figure 11 : Réaction de trans-estérification entre l'aspirine et l'enzyme COX (**Tanasescu, 2000**).

Il existe une relation entre la structure de l'aspirine et son activité. La fonction acide carboxylique de l'aspirine va permettre de mimer l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. Ainsi, cette fonction va pouvoir interagir avec l'arginine 120 du site actif de l'enzyme pour former une liaison ionique. Le cycle aromatique va quant à lui mimer les doubles liaisons 5 et 8 de l'acide arachidonique (**Bordagaray, 2018**).

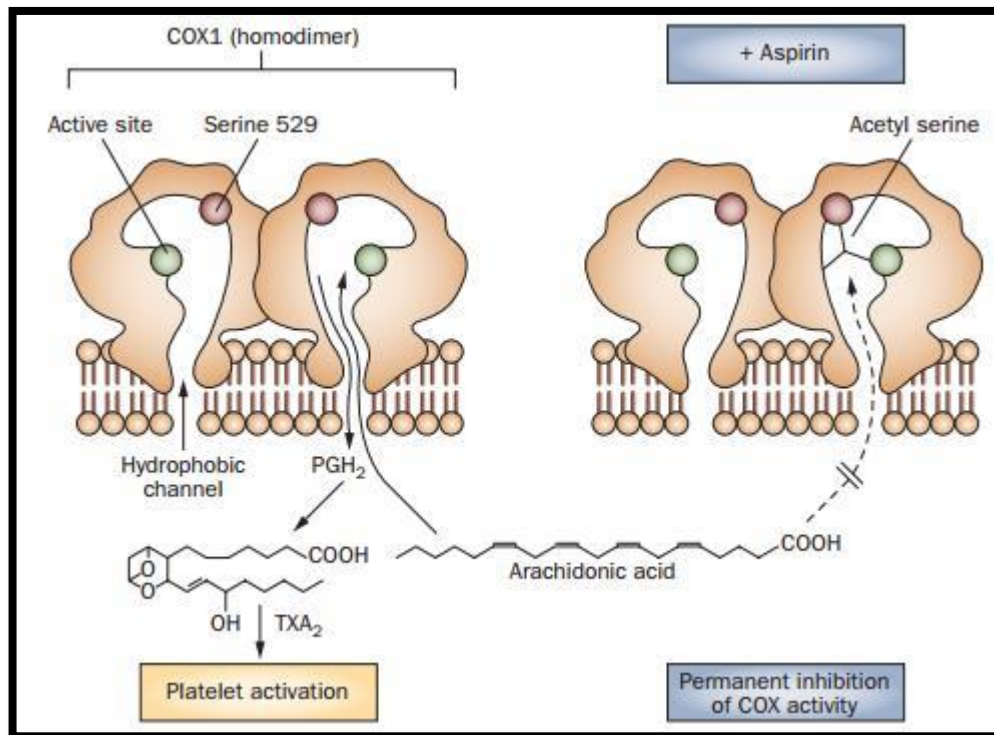


Figure 12 : Représentation du mécanisme d'inhibition irréversible de l'aspirine sur l'enzyme COX (Bordagaray, 2018).

L'aspirine a une influence sur l'hémostase grâce à son action antiagrégante. L'hémostase est le phénomène physiologique destiné à limiter les pertes sanguines suite à une agression (ex : lésion d'un vaisseau). C'est un processus complexe où interviennent différents mécanismes permettant de reconstituer la paroi vasculaire.

Lors de l'hémostase primaire, lorsque la paroi d'un vaisseau sanguin est endommagée (action mécanique ou pathologique avec rupture/fissuration d'une plaque d'athérome), les plaquettes vont venir adhérer à l'endothélium lésé pour combler la brèche. Cette adhésion est possible grâce au collagène (qui permet le recrutement d'autres plaquettes) et au facteur de von Willebrand situés sur l'endothélium lésé. Les plaquettes vont s'activer et sécréter des granules plaquettaires pour favoriser le recrutement des plaquettes et consolider l'agrégat. Cette activation va déclencher également le métabolisme de l'acide arachidonique avec la formation de thromboxane A₂. Cette adhésion de plaquettes forme le clou plaquettaire ou thrombus empêchant les pertes sanguines. Le thromboxane A₂ est le principal dérivé de COX1. En réponse à différents stimuli, les plaquettes libèrent surtout du TXA₂. C'est un médiateur qui a une action proagrégante et vasoconstrictrice. Par l'action inhibitrice de l'aspirine sur la COX, l'acide arachidonique n'est plus métabolisé et empêche la formation de thromboxane A₂. En conséquence, l'agrégation plaquettaire est inhibée.

La PGI₂, synthétisée par l'action de COX-2, est localisée au niveau de l'endothélium vasculaire et ne sera pas touchée par cette inhibition. Ainsi, son action vasodilatatrice et antiagrégante sera conservée. L'accumulation de ces deux actions explique l'activité antiagrégante de l'aspirine (**Landry, 2014 ; Bordagaray, 2018**). Le thromboxane A₂ induit également la prolifération de cellules musculaire lisses et favorise la formation des athéromes (**Méndez et al, 2006**). En découle alors la propriété principale de l'aspirine, antiagrégant plaquettaire, mais aussi certains désagréments évoqués par les patients comme les hématomes et un temps de saignement allongé en cas de coupure.

II.3. Place de l'aspirine dans la stratégie thérapeutique

L'aspirine entre en jeu dans le traitement « B. A. S. I. C. », stratégie thérapeutique consistant à réduire le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires thrombotiques (IDM, AVC..).

B Bêtabloquant (ex : Bisoprolol)

A Antiagrégant plaquettaire (ex : Aspirine)

S Statine (ex : Atorvastatine)

I Inhibiteur de l'enzyme de conversion (ex : Périndopril)

C Contrôle des facteurs de risque (mise place de règles hygiéno-diététiques : arrêt du tabac, alimentation équilibrée, pratique d'une activité physique...).

Ses pathologies thrombotiques sont pour la plupart la conséquence de l'athérosclérose, maladie asymptomatique touchant les artères de moyen et gros calibre (aorte abdominale, carotides, coronaires). Elle se caractérise par le dépôt d'une plaque d'athérome (constituée majoritairement de lipides notamment le cholestérol) au sein de la paroi des artères (**Bordagaray, 2018**).

Partie Expérimentale

Chapitre 1

Présentation du milieu d'étude

I- Présentation du milieu d'étude

I -1- Situation géographique de la région d'étude

Il est important de mentionner la situation régionale et l'influence des facteurs écologiques sur la région d'étude.

La région de Souf se situe au Sud Est de l'Algérie, à 600 Km de la capitale Alger. Elle est dans les confins septentrionaux de l'Erg oriental (33° à 34° N et 6° à 8° E). Elle est une masse de sable entourée d'eau de trois côtés.

Elle devint une commune depuis 1957, une wilaya depuis janvier 1984, elle compte daïras et 30 communes jusqu'en 2019, puis, respectivement, elle compte 10 daïras et 22 communes depuis cette date à la suite de la création de la wilaya d'El M'Ghir (**DAS, 2021**).

Aujourd'hui elle se repose sur une superficie égale à 54 573 km² divisé avec une population de 647 548 habitants et une densité de 12 hab./km², le taux d'accroissement de population égale à 3,4 % selon le recensement de l'ONS 2015. Les limites de la Wilaya sont

- Au Nord, par les wilayas de Tebessa, Khenchela et Biskra
- A l'Ouest par les wilayas d'El M'Ghair et de Touggourt
- Au Sud et par la wilaya de Ouargla
- La république tunisienne à l'Est (260 Km de frontières)

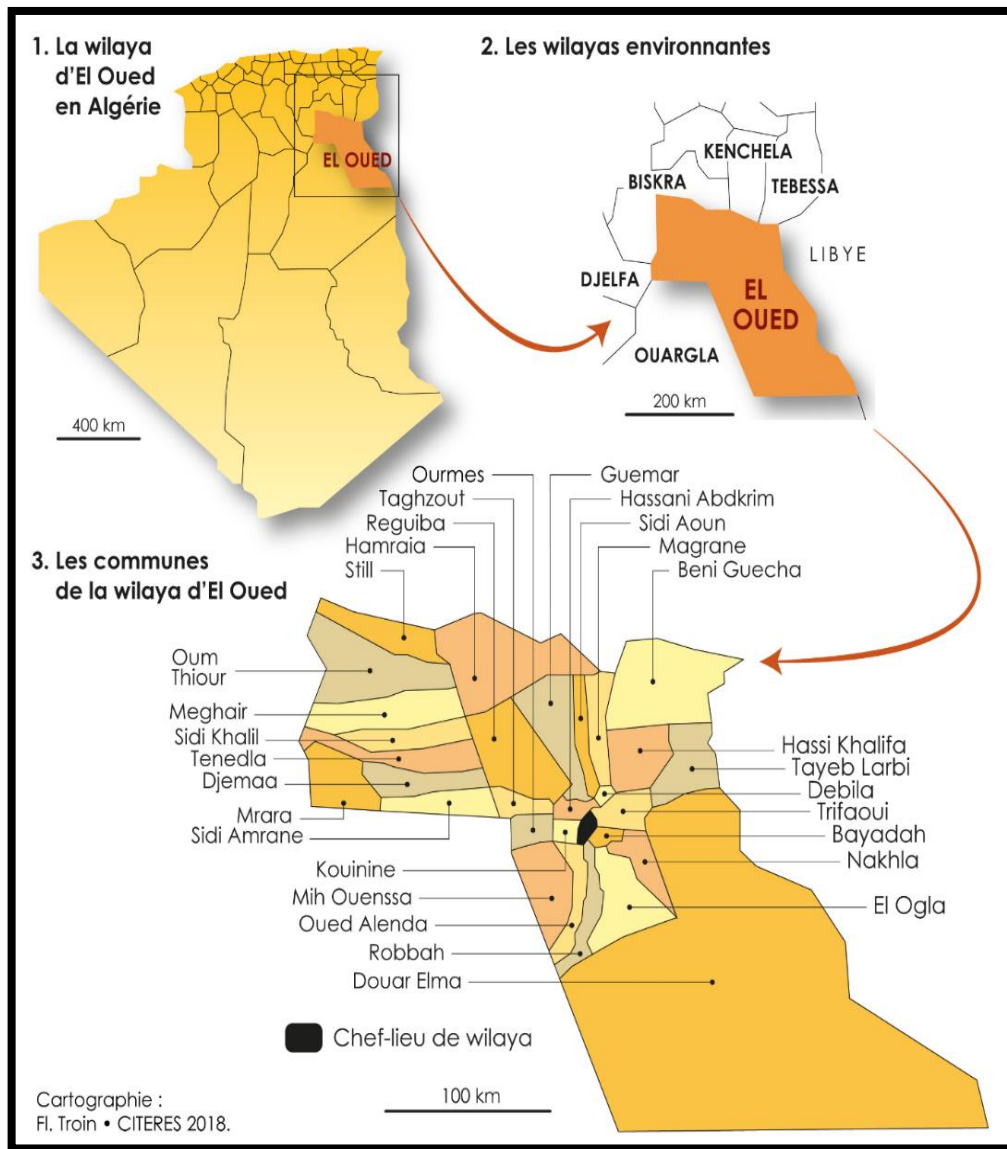


Figure 13 : Situation géographique de la zone d'étude (Kadri, 2018).

Chapitre 02

Préparation de la fiche d'enquête

II- Préparation de la fiche d'enquête

La fiche présentée dans la figure 14 a été préparée selon des informations et des données personnelles et sociales antécédentes. La première partie de la fiche a été décrit l'échantillon à enquêter ; la deuxième partie a été spécifié pour les données des différents médicaments. Ensuite, les deux dernières parties, ont été décrit leurs utilisations.

Questionnaire			
<u>Renseignements personnels</u>			
Nom :	Age :	Nombre d'enfants :	
Prénom :			
Région :	Sexe :	Niveau intellectuelle :	
Type de maladie à traiter :			
Observation (si le malade a déjà souffert d'autre maladie) :			
<u>Renseignements sur le médicament</u>			
Nom commerciale :			
Nom médicale :	Obtention : Achat personnel <input type="checkbox"/>		
Classe :	Prescription médicale <input type="checkbox"/>		
Dose :	Disponible à la maison <input type="checkbox"/>		
Médicament pour : Adulte <input type="checkbox"/> Enfant <input type="checkbox"/> Nourrisson <input type="checkbox"/> Femme enceinte <input type="checkbox"/>			
<u>Mauvaise utilisation de médicament</u>			
Erreur médical :Pharmacien <input type="checkbox"/>		Erreur personnel <input type="checkbox"/>	
Médecin <input type="checkbox"/>			
Nombre d'utilisation par jour :			
Durée de traitement :			
Observation :			
<u>Complication/Traitement</u>			
Intoxication passagère <input type="checkbox"/>			
Intoxication aigue <input type="checkbox"/>			
Symptômes de complication :			
.....			
Type de traitement : Volontaire <input type="checkbox"/>			
Médicale <input type="checkbox"/>			
Durée d'hospitalisation :			

Figure 14: Fiche questionnaire utilisé au cours de l'enquête.

Chapitre 03

Résultats d'enquête et discussion

III– Présentation de résultats d'enquête

À travers l'enquête que nous avons menée auprès de plusieurs groupes de parents (150) de différents niveaux d'éducation et de sexe, et en termes des différents nombres des fils, nous avons abordé les points suivants :

III-1 – Description des enquêteurs

III-1-1 – Selon le sexe

Par sexe, nous avons enquêté : (97) femmes et (53) hommes, soit l'équivalent de 64,33% pour les femmes et de 35,66% pour les hommes (Figure 15).

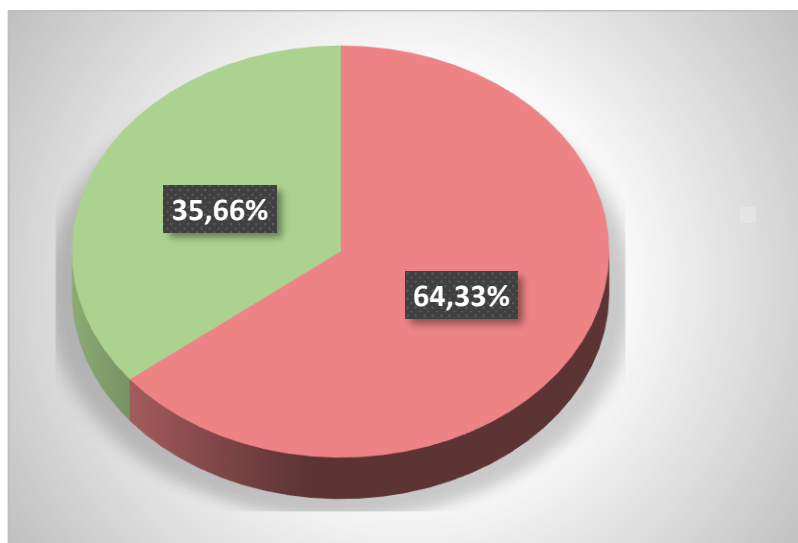


Figure 15: Répartition des enquêteurs selon le sexe.

III-1-2 – Selon le niveau d'intellectuelle

D'après le résultat d'enquête et selon le niveau intellectuel des parents, il est constaté que : Les parents avec un niveau universitaire d'environ (29), les parents avec un niveau secondaire de (62), et niveau primaire d'environ (59) (Figure 16).

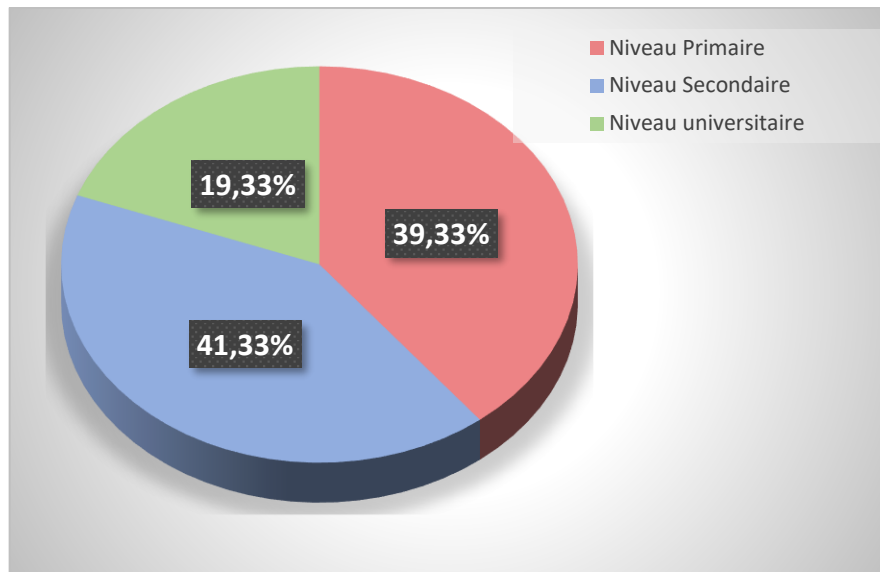


Figure 16 : Répartition des enquêteurs selon le niveau d'intellectuelle.

III-1-3 – Selon la catégorie dominante

Les résultats différaient chez les parents enquêtés selon les nombres des fils qu'ils avaient: Pour les parents avec un fils (55), pour les parents avec deux fils (40), pour les parents avec trois fils (32), pour les parents avec quatre fils (16), pour les parents avec cinq fils (07) (Figure 17).

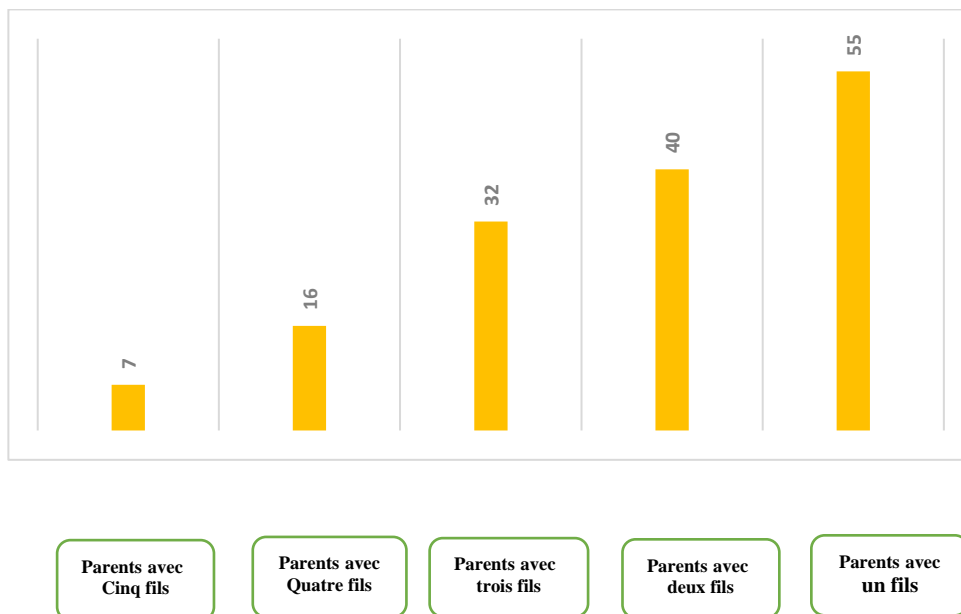


Figure 17 : Répartition des enquêteurs selon le nombre des fils.

Sur la base des résultats d'enquêtes menées auprès de 150 parents, il a été constaté que la catégorie la plus dominante par la mauvaise utilisation des médicaments par les parents est la catégorie infantile, avec un pourcentage d'environ 69,33% comme représenté sur (Figure 18).

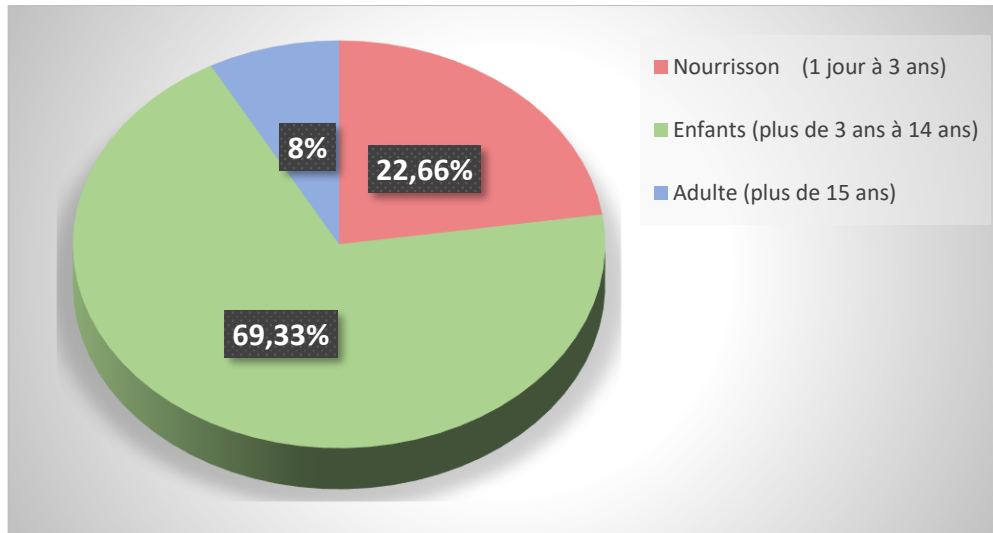


Figure 18 : Répartition des enquêteurs selon la catégorie dominante.

III-2- Médicaments traités

La figure 19 présente les pourcentages de différents médicaments utilisés par rapport le nombre total d'enquêteurs (150).

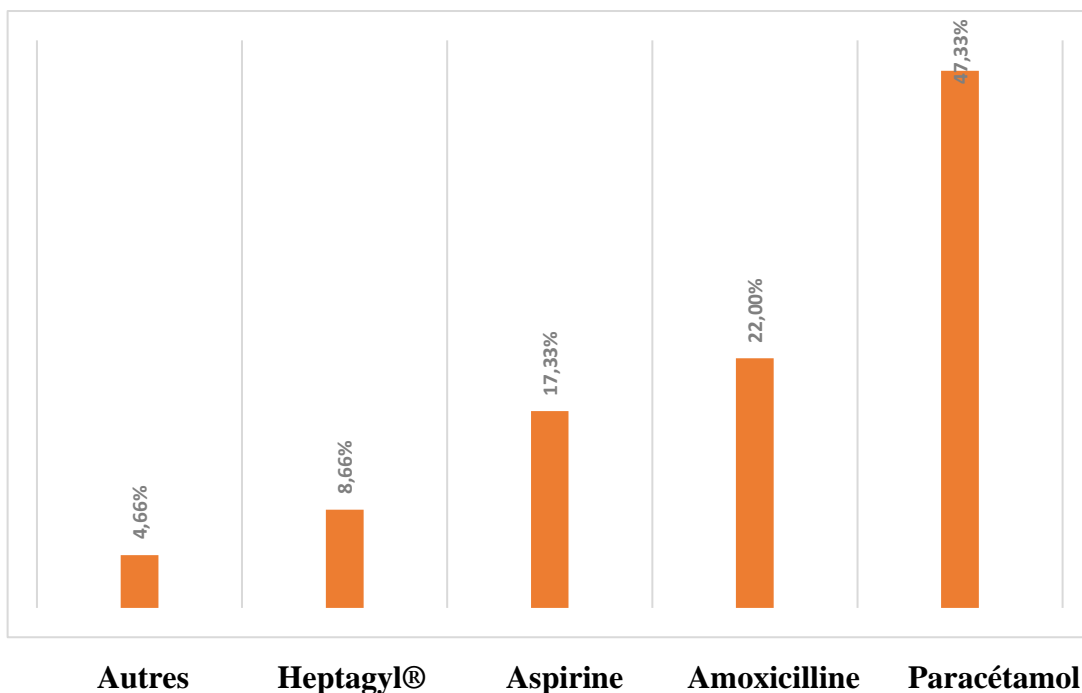


Figure 19 : Pourcentage d'utilisation de différents médicaments enquêtés.

En analysant les résultats obtenus lors des enquêtes que nous avons menées avec les parents concernant l'utilisation aléatoire des médicaments présentés dans la figure ci-dessus, il nous est apparu clairement que le paracétamol représente le pourcentage le plus élevé des médicaments utilisés, suivi de l'amoxicilline, l'aspirine, l'd'heptagyl® et d'un groupe d'autres médicaments représentés par (ibuprofène, céfalexine, dexmethazone et nopain).

III-2-1 – Paracétamol

Grâce aux résultats des enquêtes globales que nous avons menées auprès de 150 parents, nous avons constaté que le paracétamol est lui qui représente le plus grand pourcentage de médicament consommé, notamment dans la catégorie infantile (Figure 20).

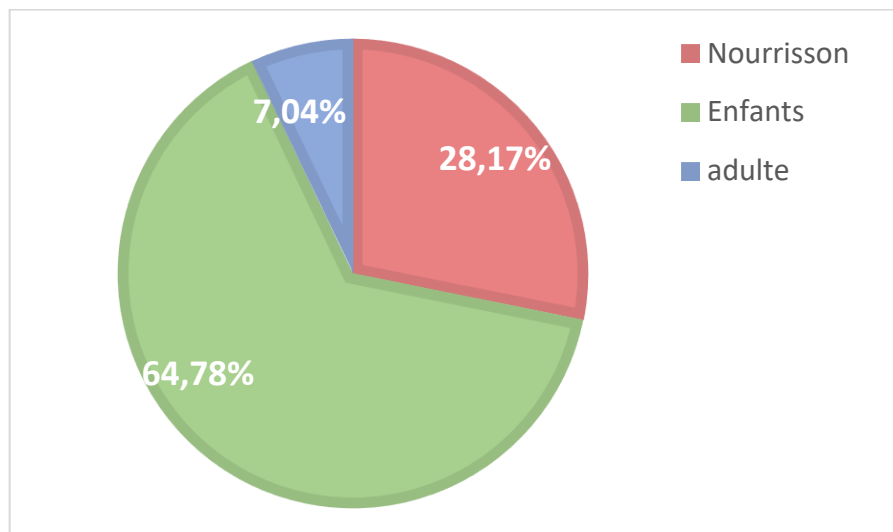


Figure 20 : Fréquence de la consommation de paracétamol selon la catégorie dominante.

D'après les observations par les parents enquêtées, nous avons remarqué que la catégorie dominante représente le pourcentage le plus élevé en termes d'utilisation du paracétamol avec l'apparition de complications chez les enfants victime représenté dans l'insuffisance hépatique à un taux de 15,21%.

III-2 -2– Amoxicilline

Sur la base des enquêtes que nous avons menées auprès des parents, nous avons constaté que l'amoxicilline est classée parmi les médicaments les plus couramment utilisés par les parents chez la catégorie infantile (Figure 21).

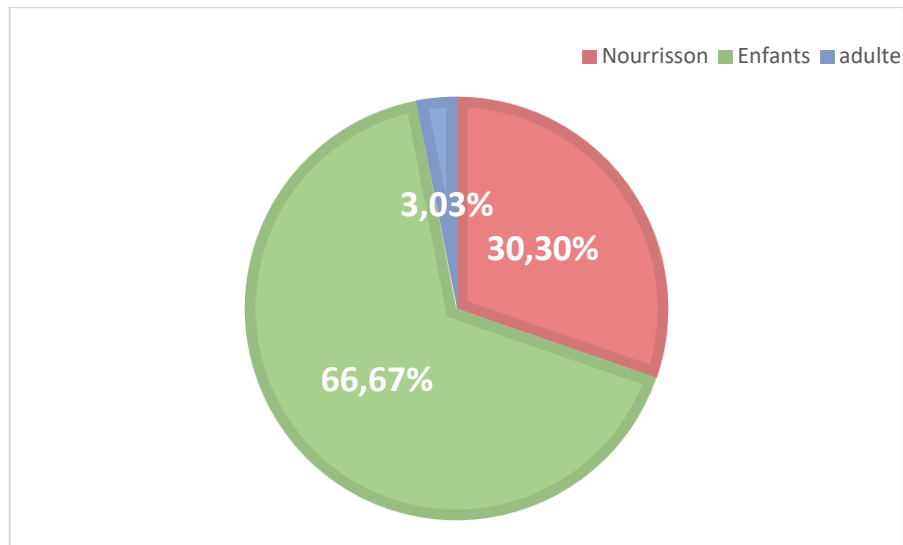


Figure 21 : Fréquence de la consommation d'amoxicilline selon la catégorie dominante.

A l'analyse des résultats obtenus et présentés dans la figure ci-dessus, il s'avère que la catégorie dominante est la plus touchée par la mauvaise utilisation de l'amoxicilline .ce qui a entraîné l'apparition de complications résultant du non-respect des normes, dont la plus importante sont mentionnés les symptômes d'allergie à un taux de 40,90%.

III-2-3 – Aspirine

Parmi les médicaments qui ont été enregistrés grâce aux enquêtes que nous avons menées avec les parents, nous avons trouvé de l'aspirine, qui représente le plus grand pourcentage d'utilisation lorsque la catégorie infantile (Figure 22).

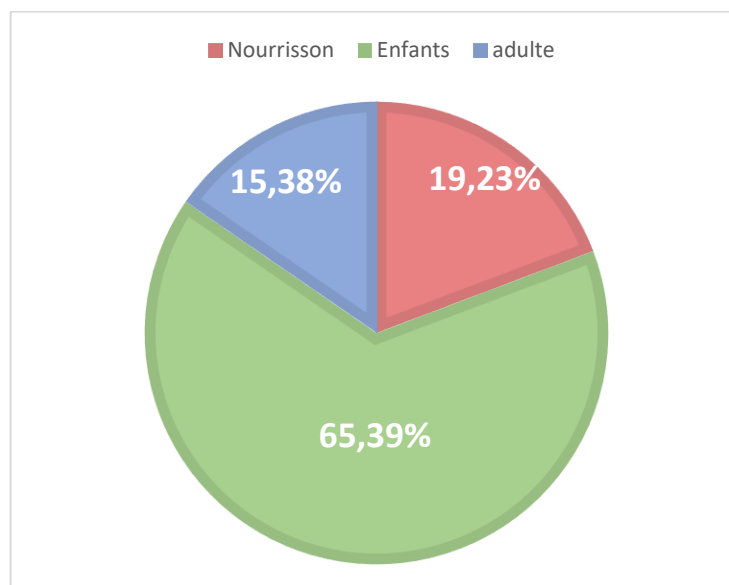


Figure 22 : Fréquence de la consommation d'aspirine selon la catégorie dominante.

D'après les observations remarqué qui ont été enregistrés, il a été constaté que la catégorie dominante est qui représente le pourcentage le plus élevée en termes d'utilisation d'aspirine avec l'apparition de complications chez les enfants victime représenté dans gastro-entérite aiguë à un taux de 23,52%.

III-2-4 –Heptagyl®

Lors de l'étude des enquêtes que nous avons menées avec les parents, il a été constaté que l'd'heptagyl® faisait partie des médicaments consommées à un taux élevé dans la catégorie dominante (Figure 23).

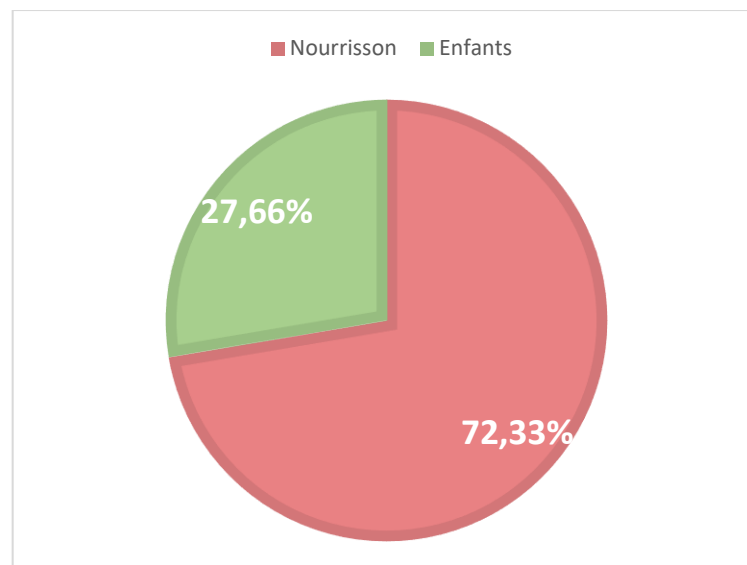


Figure 23 : Fréquence de la consommation d'heptagyl® selon la catégorie dominante.

Après avoir examiné les résultats obtenus et montrés dans la figure ci-dessus, nous avons conclu que l'utilisation aléatoire la plus ciblée des surdoses d'heptagyl® est la catégorie dominante, causant des dommages négatifs, y compris la somnolence et le vertige à un taux 44.44%.

III-2-5 – Les autres médicaments

Sur la base des enquêtes que nous avons menées, il a été constaté qu'il existe plusieurs types de médicaments différents qui sont utilisés par les parents chez la catégorie infantile, y compris (ibuprofène, céfalexine, dexmethazone et nopain) (Figure 24).

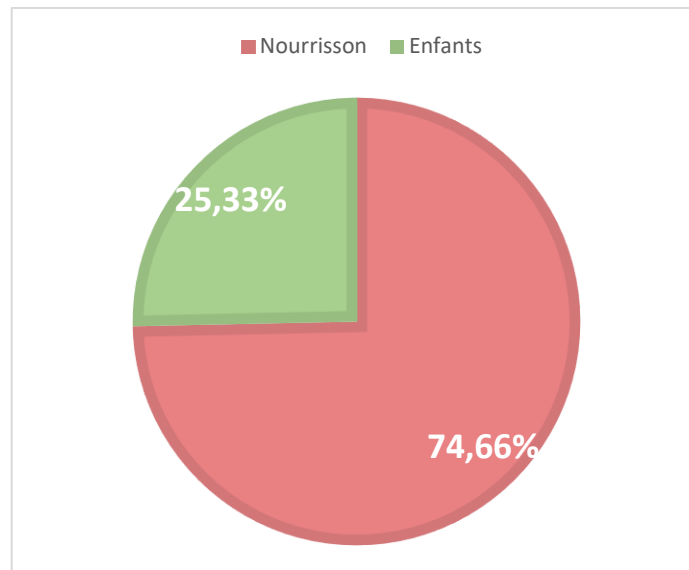


Figure 24 : Fréquence de la consommation des autres médicaments selon la catégorie dominante.

D'après les observations par les parents enquêtés, nous avons remarqué que la catégorie dominante représente le pourcentage le plus élevé en termes d'utilisation de ces médicaments avec l'apparition de complications chez les enfants victime.

Discussion générale

Le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Il appartient aux antalgiques de palier 1 selon la classification de l'OMS. Malgré plus d'un siècle d'utilisation, son mécanisme d'action reste incertain.

Les intoxications au paracétamol représentent la première cause d'insuffisance hépatique aigüe au Royaume Uni et aux Etats Unis (**Ichai, 2011**). Dans la série française du centre hépatobiliaire de l'hôpital Paul Brousse, le paracétamol est la deuxième cause d'hépatite fulminante (20% des cas), après les virus de l'hépatite B et C (**Faria, 2006**).

L'acide acétylsalicylique possède une propriété antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire. Il est de plus en plus consommé dans la société aujourd'hui. La mauvaise utilisation entraîne un risque de sante publique ou les consommateurs deviennent des parents utilisant ces médicaments avec des doses fantastiques et plus ou vous atteignez sa dose toxique est de l'ordre de (100 à 150 mg/kg/jour) sans méconnaître la sensibilité particulière de certaine personne il en résulte des problèmes et des dangers pour la santé de l'individu où les symptômes dépendent du degré d'empoisonnement (**Stolbach, 2008**).

L'aspirine est parfois sanglante, de gastralgies, d'hémorragies digestives. Des agitations, des troubles de la conscience et respiratoires peuvent s'observer. En cas d'intoxication sévère un coma profond s'installe avec convulsions, Hyperthermie, hypersudation, hyperpnée. La salicylémie est maximale au bout de 2 à 4 heures après l'ingestion de l'aspirine et diminue considérablement au bout de 24 heures. En cas d'intoxication la salicylémie est supérieure à 300 mg / l. L'intoxication est dite grave si la salicylémie est supérieure à 500 mg / l et potentiellement mortelle en cas de salicylémie supérieure à 1,5g / l. Il est important de pratiquer trois salicylémies à une heure d'intervalle pour déterminer si l'intoxication est dans une phase croissante ou dans sa phase décroissante (**Juurlink, 2015 ; Nelson, 2018**). Les études qui relient le surdosage de l'aspirine avec les complications au niveau du tube digestif : gastro-entérites) sont rares.

A travers les résultats de l'étude que nous avons menée sur la mauvaise utilisation des médicaments, il nous est apparu clairement que le paracétamol et l'aspirine sont parmi les plus utilisés, notamment chez la catégorie infantile, malgré les problèmes qui en découlent, nous conseillons donc à tous les parents de rester à l'écart de ce comportement pour réduire les risques et les complications qui en découlent pour maintenir sur la santé de nos enfants.

Conclusion

La mauvaise utilisation des médicaments chez les enfants dans la région du Souf notamment (El Oued - Hassi Khalifa - Oued El-Alenda), fait l'objet de notre étude.

Nous avons menée des enquêtes auprès d'un groupe de différents segments de la société en termes de sexe, d'âge, de niveau intellectuelle et de nombre de fils. Il nous est apparu clairement l'étendue de la gravité de la situation à laquelle la santé publique est devenue le résultat de l'usage aveugle de médicaments chez le groupe infantile, notamment le paracétamol et l'aspirine.

Les résultats de l'utilisation inconsidérée de ces médicaments différaient selon :

- Sexe des parents
- Niveau intellectuelle
- Nombre des fils

Grâce aux résultats avec les parents, nous avons conclu que la catégorie infantile est la plus ciblée à un taux de 69.33%, avec des complications découlant de cette utilisation aléatoire dont :

- Insuffisance hépatique à taux de 15,21%
- Symptômes d'allergie à taux de 40,90%.
- Gastro-entérite à taux de 23,52%.
- Somnolence et vertige à taux de 44,44%.

Sur la base de ce qui précède, nous nous devons d'informer le public de l'obligation de se conformer pleinement aux consignes médicales, à la charge des parents.

Le paracétamol et l'aspirine, comme d'autres médicaments, restent dans le domaine de la recherche et de l'expérimentation, quel que soit le temps qui s'écoule sur eux, et le fait aucun doute que nous avons un besoin urgent de sensibiliser le grand public, notamment les parents, à l'utilisation optimale de ces médicaments dans le système prescrit par l'autorité médicales compétentes.

Référence

- Abdellouche, N., Aklouche, R., Kenioua, A., & Zouaghi, M. F. E. (2020). Enquête épidémiologique sur l'automédication dans la Wilaya de Jijel (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- Agenzia Italiana del Farmaco, (2005). Bollettino di informazione. Ministero della Salute, Roma
- Amar, P. J., & Schiff, E. R. (2007). Acetaminophen safety and hepatotoxicity—where do we go from here?. *Expert opinion on drug safety*, 6(4), 341-355.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. (1994). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Bmj*, 308(6921), 81-106.
- Bannwarth, B., & Pehourcq, F. (2003). Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol : pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs*, 63, 5-13.
- Barriere, D., Eschalier, A., & Mallet, C. (2010). Le paracétamol, de nouvelles cibles pour un vieux médicament. *La lettre de l'institut UPSA de la douleur*, 33, 88.
- Bentabet, S. (2013). Analyse Conductimétrique de l'Aspirine étude la vitamine C Candidate.
- Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A., & Wendon, J. (2010). Acute liver failure. *The Lancet*, 376(9736), 190-201.
- Bertoldi, A. D., Barros, A. J., Hallal, P. C., & Lima, R. C. (2004). Drug utilization in adults : prevalence and individual determinants. *Revista de Saúde Pública*, 38, 228-238.
- Besse, J. P., & Garric, J. (2007). Médicaments à usage humain : risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs. Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales (Doctoral dissertation, irstea).
- BISMUTH C. (BISMUTH ,1998). Toxicologie clinique. - 5 ème éd. - Paris : Médecine Sciences Flammarion.
- Bordagaray, M. (2018) L'aspirine indiquée dans les maladies chroniques cardiovasculaires : l'importance de ne pas en négliger la galénique. *Sciences pharmaceutiques*.
- Bordagaray, M. (2018). L'aspirine indiquée dans les maladies chroniques cardiovasculaires : l'importance de ne pas en négliger la galénique. *Sciences pharmaceutiques*. ffdumas-01811357f

- Boucher A. (Boucher,2011). Exposition chronique à doses excessives de paracétamol au cours des dépendances aux antalgiques associant opiacés et paracétamol. - Vigitox. 46, p. 1-2
- Boukli-hacene, N. (2011). le positionnement stratégique du médicament générique etude de cas : analyse du positionnement du générique auprès du consommateur Algérie, thèse de mémoire pour l'obtention du magister, sous la direction de benhabib abderrezak, tlemcen, université abou-bekr belkaïd, P7.
- Caballero.F., Navarrete.C., Hess S., et al. – The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events – Biochemical pharmacology. 2007. 73, p. 1013-1023
-
- Cabot, C., Saviuc, P., & Villa, A. (2008). Définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse. Comité de coordination de toxicovigilance Rapport final septembre.
- Calop, J., Aulagner, G., Fernandez, C., &Limat, S. (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Health Sciences. p. 575-602
- Campbell, C. L., Smyth, S., Montalescot, G., &Steinhubl, S. R. (2007). Posologie de l'aspirine dans la prevention des maladies cardio-vasculaires : Une revue systematique. JAMA-français, 297(18), 2018.
- CAMUT, L. (1989). Intoxication aigue par le paracetamol : etude de 162 observations (Doctoral dissertation, Angers). 62p.
- CHAST, F. (2016). Histoire de l'aspirine. BIOLOGIE ET HISTOIRE Aspirine.
- Cheng, S., Wu, J., Xia, H., Peng, J., Wang, S., & Zhang, L. (2016). Microwave-assisted regeneration of spent activated carbon from paracetamol wastewater plant using response surface methodology. Desalination and Water Treatment, 57(40), 18981-18991.
- Choi, C. K., Kim, N., Choi, J. W., Park, Y. S., Kim, J. W., Jeong, S. H., ... & Choi, D. J. (2008). Effect of low-dose, enteric coated aspirin on gastrointestinal bleeding in patients with coronary artery disease. Gut and Liver, 2(2), 99.
- Chrysostalis, A., Marck, G., Sibilis, J., &Chaussade, S. (2004). Stratégie de prévention des complications gastro-duodénales chez les patients traités par aspirine à faible dose. Gastroentérologie clinique et biologique, 28, 84-89.

- Chryssostalis, A., Marck, G., Sibilis, J., & Chaussade, S. (2004). Stratégie de prévention des complications gastro-duodénales chez les patients traités par aspirine à faible dose. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 28, 84-89.
- Claverie-Morin, I., & Hedde, H. (2008). *Pharmacologie générale, toxicologie : mécanismes fondamentaux*. Wolters Kluwer France.
- CRAIG, R., & Stitzel, R. (1994). *Modern pharmacology*. 4ème éd. Boston : Little, 126-130.
- Danel, V., & Barriot, P. (Eds.). (1999). *Intoxications aiguës en réanimation*. Arnette..- p. 355-378
- Driad, Y. (Driad, 2009). *Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Faber, K., RauberLüthy, C., Kupferschmidt, H., & Ceschi, A. (2010, September). Intoxication aiguë au paracétamol. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 10, No. 38, pp. 647-651). EMH Media.
- Fainzang, S. (2015). *L'automédication ou les mirages de l'autonomie*. Presses universitaires de France.
- Faria, L. C., Ichai, P., Saliba, F., Azoulay, D., Antonini, T., Ben Hamida, S., ... & Samuel, D. (2006, October). Etiology, outcome and early causes of death in 500 patients with acute liver failure: A 20-year single center experience. In *Hepatology* (Vol. 44, No. 4, pp. 370A-371A). 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA: JOHN WILEY & SONS INC.
- FDA. [23/09/14] - Executivesummary. [En ligne]. – Adresse URL : http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3882b1_13_mcneil-acetaminophen.htm
- Fernández, C., González-Doncel, M., Pro, J., Carbonell, G., & Tarazona, J. V. (2010). Occurrence of pharmaceutically active compounds in surface waters of the Henares-Jarama-Tajo river system (Madrid, Spain) and a potential risk characterization. *Science of the Total Environment*, 408(3), 543-551.
- Food and Drug Administration. (2011). Prescription drug products containing acetaminophen ; actions to reduce liver injury from unintentional overdose. *Federal Register*, 76(10), 2691-2697.
- Fuster, V., & Sweeny, J. M. (2011). Aspirin : a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*, 123(7), 768-778.

- Grandin, M. (2013). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale.
- Hama, A. T., & Sagen, J. (Hama, 2010). Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain. *Neuropharmacology*, 58(4-5), 758-766.
- Hassani, F., & Djaroun, T. (2016). Une étude théorique comparative de l'aspirine et du paracétamol (Doctoral dissertation, UMMTO).
- Hirsh, J. (1985). Progress review : the relationship between dose of aspirin, side-effects and antithrombotic effectiveness. *Stroke*, 16(1), 1-4.
- Hochain, P., Capet, C., & Colin, R. (2000). Complications digestives de l'aspirine. *La Revue de médecine interne*, 21, S50-S59.
- Holm, J. V., Ruegge, K., Bjerg, P. L., & Christensen, T. H. (Holm, 1995). Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compound in the groundwater down gradient of a landfill (Grindsted, Denmark). *Environmental science & technology*, 29(5), 1415-1420.
- Ichai, P., & Samuel, D. (2011). Epidemiology of liver failure. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 35(10), 610-617.
- Ikehata, K., Jodeiri Naghashkar, N., & Gamal El-Din, M. (2006). Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation processes : a review. *Ozone : Science and Engineering*, 28(6), 353-414.
- Johnson, K. A., & Plumb, R. (2005). Investigating the human metabolism of acetaminophen using UPLC and exact mass oa-TOF MS. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 39(3-4), 805-810.
- Juurlink, D. N., Gosselin, S., Kielstein, J. T., Ghannoum, M., Lavergne, V., Nolin, T. D., ... & Yates, C. (2015). Extracorporeal treatment for salicylate poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Annals of emergency medicine*, 66(2), 165-181.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., & Guwy, A. J. (2008). The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water research*, 42(13), 3498-3518.
- Kelly, J. P., Kaufman, D. W., Jurgelon, J. M., Sheehan, J., Koff, R. S., & Shapiro, S. (1996). Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *The Lancet*, 348(9039), 1413-1416.

- Khaskheli, A. R., Fischer, J., Barek, J., Vyskočil, V., & Bhangar, M. I. (2013). Differential pulse voltammetric determination of paracetamol in tablet and urine samples at a micro-crystalline natural graphite-polystyrene composite film modified electrode. *Electrochimica Acta*, 101, 238-242.
- Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P. G., & Park, J. (2007). Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment international*, 33(3), 370-375.
- Landry Yves, Gies Jean-Pierre. (2014). *Pharmacologie : Des cibles à la thérapeutique - 3e édition*. Editeur DUNOD, 544 p
- Le Hir, A. (2001). *Vie d'un Médicament, de la Conception aux Bonnes Pratiques de Fabrication : Abrégés de Pharmacie Galénique Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments*.
- Le Marec, C. (2005). Histoire du paracétamol. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 9(4), 321-328.
- Li, L., Geraghty, O. C., Mehta, Z., Rothwell, P. M., & Study, O. V. (2017). Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events : a population-based cohort study. *The Lancet*, 390(10093), 490-499.
- Lichtenberger, L. M. (2013). Role of phospholipids in protection of the GI mucosa. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(4), 891-893.
- Lichtenberger, L. M., Zhou, Y., Dial, E. J., & Raphael, R. M. (2006). NSAID injury to the gastrointestinal tract : evidence that NSAID interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 58(11), 1421-1428.
- Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2016). *Atlas de poche de pharmacologie*. Lavoisier-Médecine sciences.
- Mallet, C., Daulhac, L., Bonnefont, J., Ledent, C., Etienne, M., Chapuy, E., ... & Eschalier, A. (2008). Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain*, 139(1), 190-200.
- Medjdoub F. (2018). *Adsorption Du Paracétamol Par L'utilisation Des Différents Types D'adsorbants Naturels*

- Mégarbane, B., Deye, N., & Baud, F. (Mégarbane, 2007). Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*, 16(7-8), 632-642.
- Mégarbane, B., Donetti, L., Blanc, T., Chéron, G., & Jacobs, F. (2006). Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*, 5(15), 332-342.
- Méndez, A., Herklotz, R., & Huber, A. R. (2006). Résistance à l'aspirine—une entité complexe mais bien réelle1.
- misin.msu.edu (2022). Retrieved 20 May 2022, from <http://www.misin.msu.edu/facts/detail/?project=misin&id=299&cname=Queen%20of%20the%20meadow>
- Nelson, L. S., Hoffman, R. S., Howland, M. A., Lewin, N. A., & Goldfrank, L. R. (2018). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. McGraw Hill Professional.
- Osmani, L., & Ouldhamouda, C. (2017). La politique du médicament en Algérie : Les leviers mis en place (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Roujas, F., & Sorkine, M. (1990). Intoxications aiguës : diagnostic et prise en charge. Masson.. p. 72-77
- Rubenstein, J. H., & Laine, L. (2004). The hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20(4), 373-380.
- Sadezky, A., Löffler, D., & Ternes, T. (2008). Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management. *Projet Européen KNAPPE, Deliverable D, 12, p92*.
- sante.lefigaro.fr (2022). Aspegic nourrissons 100 mg poudre pour solution buvable boîte Retrieved 27 May 2022, from <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3189363-aspegic-100mg-nourrisson-sachet-20>
- Sheen, C. L., Dillon, J. F., Bateman, D. N., Simpson, K. J., & Macdonald, T. M. (Sheen, 2002). Paracetamol toxicity : epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *Qjm*, 95(9), 609-619.
- Stolbach, A. I., Hoffman, R. S., & Nelson, L. S. (2008). Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. *Academic Emergency Medicine*, 15(9), 866-869.
- Tanasescu, S., Lévesque, H., & Thuillez, C. (2000). Pharmacologie de l'aspirine. *La Revue de médecine interne*, 21, S18-S26.

- Tanasescu, S., Lévesque, H., & Thuillez, C. (2000). Pharmacologie de l'aspirine. *La Revue de médecine interne*, 21, S18-S26.
- Thieffin, G. (2001). Toxicité digestive de l'aspirine a faible dose : un problème sous-estimé et non résolu. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 25(3), 229-232.
- Tremblay, P. Y. (2015). Historique de l'acétaminophène. *mars*, 2016(6), 7.
- Vane, J. R. (2014). Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of action of aspirin-like drugs. *Adv Biosci*, 9, 395-411.
- Velichkova, F. A. (2014). Vers un procédé Fenton hétérogène pour le traitement en continu d'eau polluée par des polluants pharmaceutiques (Doctoral dissertation).
- Vetmed [23/09/14] - What is the mechanism of acetaminophen toxicity? [En ligne]. - Adresse URL:
<http://www.vetmed.vt.edu/education/Curriculum/VM8304/vet%20pathology/CASES/CELLINJURY2/PAGE3-2.htm>
- Wallace, J. L. (1997). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy : the second hundred years. *Gastroenterology*, 112(3), 1000-1016.
- Weber, M., & Rothmann, C. (2006). *Mémoire intoxications aiguës*. Arnette.
- Zetlaoui, P., & Lenoble, M. (2004). *Intoxications aux urgences*. Elsevier Masson.

Résumé

L'utilisation de médicaments a contribué au maintien de la santé publique et malgré ses avantages, leur mauvaise utilisation cela implique de nombreux problèmes pour la santé de l'individu, de nombreuses études montrent que la surutilisation irrégulière de médicaments chez les enfants peut entraîner différentes complications.

Le but de notre travail est d'étudier les problèmes causés par la mauvaise utilisation des médicaments, et nous avons mené une enquête pour détecter les dommages et les complications de cette utilisation, après l'enquête, nous avons constaté que le groupe le plus touché et le plus ciblé par la consommation excessive de médicaments était celui de catégorie infantile à taux 69,33 %. On a déduit ces complications suivantes : insuffisance hépatique, symptômes d'allergie, Gastro-entérite, somnolence et vertige.

Afin d'éviter ces problèmes, nous demandons à tous les parents de rester à l'écart de ce comportement afin de préserver la santé de nos enfants.

Mots-clés : Mauvaise utilisation - Surdosage – Catégorie dominante – Souf – Intoxications.

Abstract

The use of drugs has contributed to the maintenance of public health and despite its benefits, their misuse implies many problems for the health of the individual, many studies show that irregular overuse of drugs in children can lead to different complications.

The purpose of our work is to study the problems caused by the misuse of drugs, and we conducted a survey to detect the damage and complications of this use, after the survey we found that the group most affected and most targeted by the excessive consumption of drugs was that of the infant category at rate 69, 33%. These complications were inferred: liver failure, allergy symptoms, gastroenteritis, drowsiness and dizziness.

In order to avoid these problems, we ask all parents to stay away from this behavior in order to preserve the health of our children.

Keywords: Misuse - Overdose - Dominant category - Souf - Poisoning.

الملخص:

لقد ساهم استخدام الأدوية في الحفاظ على الصحة العامة وعلى الرغم من مزاياها إلا أن الاستخدام العشوائي لها يسبب مشاكل عديدة على صحة المريض، تشهد العديد من الدراسات على أن الإفراط في استعمال الأدوية عند الأطفال بصفة غير نظامية قد يترتب عليه حدوث مضاعفات، للحد من المخاطر المترتبة عن الاستعمال العشوائي للأدوية يتعين على الأباء الابتعاد عن هذا السلوك. الهدف من عملنا هو دراسة المشاكل الناتجة عن سوء استخدام الأدوية، ولقد قمنا بإجراء دراسة استقصائية للكشف عن الأضرار والمضاعفات المترتبة عن هذا الاستعمال. بعد الاستقصاء تبين لنا أن الفئة الأكثر تضررا واستهدافا جراء الاستعمال المفرط للأدوية هي فئة الاطفال بنسبة 69.33%. وأدى هذا الى ظهور مضاعفات منها قصور كبدى، أعراض الحساسية التهابات المعدة والامعاء، والنعاس والاعماء.

الكلمات المفتاحية: سوء استخدام الأدوية – الجرعات الزائدة – الفئة المستهدفة – الوادي – التسمم.