**Lignes directrices**

**Paracétamol (administration orale et rectale)**

|  |  |
| --- | --- |
| **INN** | Paracétamol |
| **ATC Code** | N02BE01 |
| **Indication(s)** | Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre |

**Abréviations**

CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

DCP : Decentralised Procedure

MRP : Mutual Recognition Procedure

PhVWP : Pharmacovigilance Working Party

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

**Contexte**

* Ces lignes directrices pour le paracétamol sont basées sur des données scientifiques de la littérature, des recommandations européennes ainsi que des demandes d’autorisation européennes. Ce document peut être utilisé comme référence pour la révision du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice des médicaments à base de paracétamol, à usage oral/rectal.
* Nous rappelons aux détenteurs d’autorisation de mise sur le marché qu’ils sont tenus de mettre à jour le RCP et la notice pour le public en fonction de l’évolution des connaissances scientifiques, en ce compris les conclusions des évaluations et des recommandations publiées sur le web-portail européen ([Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, article 6 §1 quater](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1964032530&table_name=loi)).
* Les informations de sécurité mentionnées dans les rubriques 4.2 à 4.9 sont considérées comme un minimum devant être repris dans le RCP et/ou la notice pour le public de tous les médicaments concernés.
* Le document tient compte des recommandations européennes suivantes concernant le paracétamol :
* La recommandation du PhVWP relatives à l’utilisation du paracétamol en cas d’insuffisance hépatique aiguë et d’anémie hémolytique aiguë/déficit en G6PD (Réf.: [CMDh/PhWP/032/2011, septembre 2011](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Paracetamol/Paracetamol-Summary_of_Assessment_outcome.pdf)).

Sur base de la littérature scientifique disponible, le PhVWP a conclu que les preuves étaient insuffisantes pour soutenir une contre-indication et a formulé des recommandations pour les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP.

* La recommandation du PRAC concernant le signal « Paracetamol – Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) » (Réf.: [EMA/PRAC/65788/2014, 24 februari 2014](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf)).
* La recommandation du PRAC de septembre 2017 concernant la flucloxacilline utilisée de façon concomitante avec le paracétamol et le risque d’acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) (Réf. [EMA/PRAC/610975/2017, 12 October 2017](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-29-september-2017-prac-meeting_en.pdf)).
* La recommandation du PRAC de mars 2019 concernant l’utilisation du paracétamol pendant la grossesse et l’impact sur le neurodéveloppement de l’enfant ou sur le système urogénital de l’enfant. (Réf.: [EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf)).
* Ce libellé s’applique aussi aux association médicamenteuses contenant une ou plusieurs substances actives en dehors du paracétamol, sauf s’il existe déjà des restrictions plus sévères à l’utilisation de l’association pendant la grossesse (tel qu’un contre-indication) à cause de(s) autre(s) substance(s) active(s). Dans ce dernier cas, la restriction la plus sévère supplante le texte adopté pour le signal.

**Résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

**4.2 Posologie et mode d’administration**

< Si le dosage/la forme pharmaceutique ne conviennent pas pour une certaine catégorie d’âge, cela doit être indiqué, et il peut éventuellement être fait référence aux dosages/présentations qui conviennent, par exemple :

* Paracétamol 1000 mg (non sécable) : « Cette présentation est destinée à un usage chez les adultes et les adolescents de 16 ans ou plus (poids corporel > 50 kg). »
* Paracétamol 500 mg (non sécable) : « Cette présentation est destinée à un usage chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus. » >

La durée du traitement doit être la plus courte possible et limitée à la période de présence des symptômes.

**Posologie**

* Enfants et adolescents (poids corporel < 50 kg)[2,5]

La dose habituelle[[1]](#footnote-1) est de 15 mg/kg par administration, jusqu’à maximum 4 fois par jour.

L’intervalle entre deux administrations doit être d’au moins 4 heures. Les doses maximales sont de 15 mg/kg par prise et de 60 mg/kg/jour.

< Des mises en garde spéciales doivent être ajoutées pour chaque présentation/dosage, de préférence exprimées par catégorie d’âge et poids corporel.

Pour les formulations liquides orales (solutions, suspensions, sirop …), une pipette doit être disponible avec une graduation qui soit suffisamment précise, pour pouvoir administrer la dose correcte en fonction du poids corporel. >

Le tableau suivant, extrait du « Nelson textbook of pediatrics », peut être utilisé pour vérifier les doses.

|  |  |
| --- | --- |
| **Âge** | **Poids corporel** |
| 0-3 mois | 3-6 kg |
| 3-6 mois | 6-8 kg |
| 6-12 mois | 8-10 kg |
| 12-24 mois | 10-13 kg |
| 2-4 ans | 13-17 kg |
| 4-7 ans | 17-23 kg |
| 7-9 ans | 23-28 kg |
| 9-12 ans | 28-40 kg |
| 12 – 15 ans | 41-50 kg |

< Optionnel : pour les nourrissons, l'utilisation de suppositoires peut être envisagée lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible pour des raisons cliniques. >

* Adolescents et adultes (poids corporel > 50 kg)[1,5]

La dose habituelle est de 500 mg à 1 g par prise, à répéter si nécessaire respectivement toutes les 4 ou 6 heures, jusqu’à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses ou de fièvre, la dose journalière peut être augmentée à 4 g par jour.

L’intervalle entre deux administrations doit être d’au moins 4 heures. Les doses maximales sont d’1 g par prise et de 4 g par jour.

* Pour les adultes de moins de 50 kg, la dose maximale journalière est de 60 mg/kg/jour[3].
* Diminution de la fonction hépatique, alcoolisme chronique[2,3]

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l’intervalle d’administration prolongé.

La dose quotidienne ne peut être supérieure à 2 g dans les situations suivantes :

* insuffisance hépatique,
* syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique),
* alcoolisme chronique.
* Insuffisance rénale[2]

En cas d’insuffisance rénale modérée et aiguë, la dose doit être réduite.

|  |  |
| --- | --- |
| Filtration glomérulaire | Dose |
| 10 – 50 mL/min | 500 mg toutes les 6 heures |
| < 10 mL/min | 500 mg toutes les 8 heures |

< Si le dosage/la forme pharmaceutique ne convient pas pour l’administration d’une dose réduite, cela doit être mentionné :

X ne convient pas pour les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale, si une diminution de la dose est nécessaire. D’autres formes/dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés. >

* Sujets âgés

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la dose n’est nécessaire. Tenez compte du fait que l’insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

**4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients.

< Une insuffisance hépatique aiguë et une anémie hémolytique aiguë/un déficit en G6PD ne sont pas des contre-indications. Le PhVWP avait, en son temps, conclu qu’il n'y a pas suffisamment de preuve pour soutenir une contre-indication en cas d’insuffisance hépatique aiguë, d’anémie hémolytique aiguë/de déficit en G6PD en cas d’utilisation de doses thérapeutiques, et il avait également tenu compte de la sécurité des alternatives au paracétamol au sein de ces populations. Le PhVWP avait formulé des mises en garde pour les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP : un dosage adapté et des mises en garde claires sur les risques potentiels chez ces patients sont plus appropriés et reflètent les preuves existantes[2]. >

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi**

* Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé[2].
* La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d’éviter le risque d’un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément[2].
* Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie ; il n’y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d’appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9)[2].
* La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes de moins de 50 kg. La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2)[2,3].
* Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d’apparition d’hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique[2,3]. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
* La prudence est conseillée lors de l’administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante en raison du risque accru d’acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE). Les patients à risque élevé d’AMTAE sont notamment ceux atteints d’insuffisance rénale sévère, de sepsis ou de malnutrition, surtout en cas d’utilisation des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Après la co-administration de flucloxacilline et de paracétamol, une surveillance étroite des patients est recommandée afin de détecter l’apparition de troubles de l’équilibre acido-basique, à savoir l’AMTAE. Celle-ci comprend la recherche d’acide L-pyroglutamique dans les urines. Si le traitement par flucloxacilline est poursuivi après l’arrêt du paracétamol, il est conseillé de s’assurer de l’absence de signe d’AMTAE, car il est possible que la flucloxacilline maintienne le tableau clinique de l’AMTAE (voir la rubrique 4.5).[11]
* Chez les enfants et les adolescents traités avec 60 mg/kg de paracétamol par jour, l’association avec un autre antipyrétique n’est pas justifiée, sauf en cas d’inefficacité[2].
* La prudence est de mise en cas d’administration de paracétamol à des patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique[2].
* En cas de fièvre aiguë, ou de signe d’infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.[2]

< La guideline « Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use » doit être appliquée. >

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interaction**

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol[7].

* **Colestyramine**

La colestyramine peut réduire l’absorption du paracétamol. Lorsqu’une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l’administration de colestyramine[2,4].

* **Inducteurs enzymatiques et alcool**

Le risque d’hépatotoxicité peut être accru en cas d’utilisation d’inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l’isoniazide, la rifampicine et l’alcool[1,2,4]. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).

* **Probénécide**

Le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l’acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec du probénécide[1,2,4].

* **Zidovudine**

L’administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l’hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés[1,2,4].

* **Antagonistes de la vitamine K**

Un renforcement de l’effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé[1].

* **Lamotrigine**

Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l’effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique[1,2,4].

* **Métoclopramide et dompéridone**[1,2,4]

Résorption accélérée du paracétamol dans l’intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.

* **Flucloxacilline**

La prudence est conseillée lors de l’administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante, car leur prise simultanée a été associée à l’acidose métabolique à trou anionique élevé, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque (voir la rubrique 4.4).[11]

* **Interaction avec tests diagnostiques**

L’administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d’acide urique dans le sang par la méthode à l’acide phosphotungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase[2].

* < Optionnel : **Anticontraceptifs hormonaux/œstrogènes**[7]: diminution du taux plasmatique du paracétamol avec une efficacité éventuellement réduite, en raison de l’induction du métabolisme. >
* <Optionnel : **Chloramphénicol**[4,7]: renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol, par inhibition du métabolisme hépatique. >

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

**Grossesse**

Une grande quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l’absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s’avère nécessaire d’un point de vue clinique, {Nom de fantaisie} peut être utilisé pendant la grossesse. Cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.[12]

**Allaitement**

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de {Nom de fantaisie}, aucun effet n’est attendu chez les enfants allaités. {Nom de fantaisie} peut être utilisé pendant l’allaitement.

**Fertilité**

Il n’y a pas suffisamment de données cliniques adéquates disponibles concernant la fertilité masculine ou féminine.

**4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**[2]

Le paracétamol n’a pas d’influence sur la conduite et l’utilisation de machines.

**4.8 Effets indésirables**[1,2]

Les effets indésirables sont répertoriés par classe d’organe et selon la fréquence d’apparition.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence :

très fréquent (≥1/10)

fréquent (≥1/100, <1/10)

peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)

rare (≥1/10.000, <1/1.000)

très rare (<1/10.000)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Classes de système/d’organe | rare (≥1/10.000, <1/1.000) | très rare (<1/10.000) | Fréquence indéterminée |
| Troubles hématologiques et du système lymphatique |  | thrombocytopénie[1,2], leucopénie[1,2], pancytopénie[1,2], neutropénie[1,2],  anémie hémolytique[8,2], agranulocytose[1,2] | anémie[8,2] |
| Troubles du système immunitaire | réactions allergiques[1,2] | réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement | choc anaphylactique[1,2] |
| Troubles du système nerveux | mal de tête[8,2] |  |  |
| Troubles gastro-intestinaux | douleur abdominale[8,2], diarrhée[8,2], nausées[8,2], vomissements[8,2],  constipation[8,2] |  |  |
| Troubles hépatobiliaires | troubles de la fonction hépatique[8,2], insuffisance hépatique[8,2], nécrose hépatique[8,2], ictère[8,2] | hépatotoxicité[8,2] | hépatite[8,2] |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | prurit[8,2], éruptions[1,2], transpiration[1,2], angio-œdème[1,2], urticaire[1,2] | De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.[10] |  |
| Affections du rein et des voies urinaires |  | pyurie stérile (urine trouble)[2] | néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l’utilisation prolongée de fortes doses[9] |
| Troubles généraux et anomalies au site d’administration | étourdissements[8,2], malaise[9] |  |  |
| Lésions, intoxications et complications procédurales | surdosage et intoxication |  |  |

**4.9 Surdosage**[1,2,3,5]

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d’insuffisance hépatique ou rénale, d’alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d’utilisation d’inducteurs enzymatiques et chez les adultes de moins de 50 kg.

< Optionnel : Patients on long term treatment with carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rifampicin, St John’s Wort or other drugs that induce liver enzymes, also have a higher risk for overdose.[7] >

L’hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l’absence de symptômes.

**Symptômes**

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent habituellement dans les 24 premières heures.

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) entraîne une toxicité hépatique aiguë, avec cytolyse hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l’administration).

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risque précités.

**Procédure d’urgence**

* hospitalisation immédiate
* prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol
* administration de l’antidote N-acétylcystéine, en intraveineuse ou par voie orale, si possible dans les 8 heures après ingestion
* administration de charbon actif, si possible dans un délai d’une heure après l'ingestion
* traitement symptomatique

**5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude conventionnelle s’appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n’est disponible.[12]

* **Notice pour le public**

La notice pour le public doit être alignée au RCP.

Les informations de sécurité suivantes doivent, entre autres, être ajoutées :

* **Rubrique : 2. Quelles sont les informations à connaître avant d’utiliser [nom du produit] ?**

Ne pas consommer d’alcool pendant le traitement par le paracétamol.

**Grossesse et allaitement**

Au besoin, <Nom du produit> peut être utilisé pendant la grossesse. Vous devez utiliser la dose la plus faible possible qui permette de soulager la douleur et/ou la fièvre et la prendre pendant la durée la plus courte possible. Contactez votre <médecin><sage-femme> si la douleur et/ou la fièvre ne diminuent pas ou si vous devez prendre le médicament plus fréquemment.[12]

* **Rubrique : 3. Comment prendre ce médicament**Consulter un médecin si la douleur ou la fièvre dure plus de 3 jours.
* **Rubrique : 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.

**Références**

1. MARTINDALE - The Complete Drug Reference (last access 17 Jan 2013)
2. « Paracetamol use at therapeutic doses in severe hepatic impairment or severe haemolytic anaemia - Summary of Assessment Outcome agreed by PhVWP in July 2011 » Doc. Réf.: [CMDh/PhWP/032/2011 dd. September 2011](http://www.hma.eu/222.html)

[Public Assessment Report (UK/H/1253/1/DC) for Paracetamol Accord 500 mg Effervescent tablets](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con065551.pdf)

1. Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. BMJ. 2010 Dec 2;341
2. « Stockley's Drug Interactions. » Ed. Baxter K London, UK: Pharmaceutical Press, 2008.
3. [Répertoire commenté des médicaments 2013](file:///C:\Users\dyl\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\VE6OHC2L\:%20http:\www.bcfi.be\) [Available from last access 17 Jan 2013]
4. Kristensen, D. M. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum. Reprod. 26, 235–244 (2011)
5. Final SmPC for paracetamol Basi (PT-H-618-01-DC)
6. Micromedex 2.0 online drug reference (last access 17 Jan 2013)
7. [Farmacotherapeutisch Kompas](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl) [Available from last access 17 Jan 2013]
8. PRAC aanbeveling voor het signaal « Paracetamol - Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) » (Ref.: [EMA/PRAC/65788/2014, 24 februari 2014](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf))
9. La recommandation du PRAC de septembre 2017 concernant la flucloxacilline utilisée de façon concomitante avec le paracétamol et le risque d’acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) (Ref. [EMA/PRAC/610975/2017, 12 October 2017](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-29-september-2017-prac-meeting_en.pdf)).
10. [La recommandation du PRAC de mars 2019 concernant l’utilisation du paracétamol pendant la grossesse et l’impact sur le neurodéveloppement de l’enfant ou sur le système urogénital de l’enfant](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf) (Ref. EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019).

1. La phrase suivante a déjà été approuvée dans le cadre des MRP/DCP : « The recommended daily dose of paracetamol is 60 mg/kg/day which is divided into 4 or 6 administrations daily, i.e. 15 mg/kg every 6 hours or 10 mg/kg every 4 hours. » Une dose habituelle de « 10 mg/kg par prise, jusqu’à 6 fois par jour » est donc acceptable. [↑](#footnote-ref-1)