



HAL
open science

Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol

Anne Baudon

► **To cite this version:**

Anne Baudon. Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01710898

HAL Id: dumas-01710898

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01710898>

Submitted on 16 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N° 15

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par BAUDON Laurie-Anne

Née le 18/02/1992 à Bordeaux

Le vendredi 19 janvier 2018 à Bordeaux

Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol

Directeur de thèse

Monsieur COUSIN Laurent

Jury

Dr Karin MARTIN-LATRY, Maître de conférence-praticien hospitalier, Président
Docteur en pharmacie, Université de Bordeaux

Mme Françoise AMOUROUX, Docteur en Pharmacie, Professeur
associé Université de Bordeaux

Mme Isabelle BAUDRIMONT, Maître de conférence en toxicologie,
Docteur en Pharmacie, Université de Bordeaux

M. Laurent COUSIN, Docteur en pharmacie

Remerciements

A mes Parents,

Merci de votre soutien inconditionnel durant toute la durée de mes études. Et merci pour tout le bon sens que vous m'avez apporté.

A Thomas,

Merci pour ton soutien et ton amour, qui m'aident tous les jours à avancer dans mes projets et nos projets communs.

A mon frère, Matthieu,

Parce qu'« un frère est un ami donné par la nature ». Je ne te souhaite que du bonheur et de la réussite avec Manue dans vos futurs projets sur Nantes.

A mes mamys, à ma famille,

Parce que chacun m'a aidé à me concevoir telle que je suis aujourd'hui, j'ai une grosse pensée pour vous tous. Merci

A mes ami(e)s,

Car c'est entre nous que l'on s'exprime au plus beau et au plus fort de nous-même.

A Monsieur Laurent Cousin,

Docteur en Pharmacie à Carcans

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour ta rigueur, ton soutien, ton aide, tes nombreux conseils et ta disponibilité.

Reçois mes plus respectueux remerciements.

A Madame Karin Martin-Latry,

Maître de conférence - praticien hospitalier à
l'Université de Bordeaux

Pour avoir accepté de présider ce jury

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame Françoise Amouroux,

Docteur en Pharmacie, Professeur associé
Université de Bordeaux

Pour avoir accepté de siéger à ce jury

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Madame Isabelle Baudrimont,

Maître de conférences en toxicologie, Docteur en
Pharmacie, Université de Bordeaux

Pour avoir accepté de siéger à ce jury

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
PARTIE I : CONTEXTE DE L'EXPOSITION	11
A. GROSSESSE ET MEDICAMENTS.....	12
1. <i>Physiologie de la grossesse</i>	12
a) Périodes de développement	12
(1) Période embryonnaire	12
(2) Période fœtale	14
b) Physiologie placentaire	15
(1) Optimisation des échanges.....	16
(a) La circulation maternelle ou utéro-placentaire	17
(b) La circulation fœtale ou foeto-placentaire.....	17
(2) La barrière placentaire.....	18
2. <i>Prise médicamenteuse chez la femme enceinte</i>	21
a) Choix des médicaments	21
b) Pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte.....	22
c) Paramètres fœtaux.....	23
d) Passage des médicaments chez le fœtus : Périodes d'exposition	24
(1) Période péri-implantatoire	24
(2) Période embryonnaire ou phase d'organogénèse.....	25
(3) Période fœtale	25
(4) Période néonatale.....	25
e) Risque tératogène et autres effets sur le développement embryo-fœtal	26
(1) Les différents effets sur le développement embryo-fœtal	26
(2) Facteurs de tératogénicité.....	27
(3) Principe et différents niveaux d'évaluation	27
(4) Conduite à tenir	28
f) Consommation de médicaments chez la femme enceinte.....	29
(1) Les médicaments les plus prescrits.....	30
(2) Les médicaments d'automédication les plus consommés.....	30

B.	CONSOMMATION DE PARACETAMOL.....	31
1.	<i>Rappels sur le paracétamol.....</i>	31
a)	Pharmacologie du paracétamol	32
b)	Les différentes hypothèses du mécanisme d'action du paracétamol.....	33
(1)	Mécanisme d'action central	34
(2)	Inhibiteur faible des cyclo-oxygénases	34
(3)	Inhibiteur faible des prostaglandines	35
c)	Toxicité du paracétamol	36
d)	Indications du paracétamol chez la femme enceinte	36
2.	<i>Consommation de paracétamol en France</i>	37
3.	<i>Consommation de paracétamol chez la femme enceinte</i>	40
PARTIE II : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR L'EXPOSITION PRENATALE AU PARACETAMOL ET LES TROUBLES DU DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT		41
A.	DIFFICULTE DES METHODES DE RECUEIL DES DONNEES.....	43
1.	<i>Méthodes de recueil des données</i>	43
2.	<i>Bioéthique, biais de mesures et facteurs de confusion</i>	44
3.	<i>Validité des études</i>	46
B.	EXPOSITION PRENATALE AU PARACETAMOL ET NEURO-DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT	47
1.	<i>Avant-propos sur les études.....</i>	48
2.	<i>Mesure des troubles neuro-développementaux.....</i>	50
a)	Troubles psychomoteurs.....	51
b)	Troubles de l'attention : HKD et TDAH.....	52
c)	Troubles du comportement et de tempérament	54
3.	<i>Résultats et conclusions</i>	55
C.	EXPOSITION PRENATALE AU PARACETAMOL ET DEVELOPPEMENT REPRODUCTEUR MASCULIN DE L'ENFANT..	57
1.	<i>Avant-propos sur les études.....</i>	57
2.	<i>Mesure des troubles de masculinisation</i>	58
a)	Cryptorchidie.....	59
b)	Troubles de production de la testostérone.....	60
c)	Troubles des comportements masculins.....	61
3.	<i>Résultats et conclusions</i>	62
D.	EXPOSITION PRENATALE AU PARACETAMOL ET DEVELOPPEMENT DE L'ASTHME CHEZ L'ENFANT	63
1.	<i>Avant-propos sur les études.....</i>	64
2.	<i>Mesures des troubles respiratoires</i>	65
a)	Respiration sifflante	65
b)	Asthme et troubles asthmatiques.....	65

3. Résultats et conclusions	66
PARTIE III : DISCUSSION GENERALE.....	69
A. DISCUSSION DES RESULTATS	70
1. Forte consommation de paracétamol.....	70
2. Quels risques pour l'enfant exposé in utero	70
3. Mécanismes d'actions en cause.....	72
B. LIMITES DES ETUDES.....	75
C. PLACE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	77
CONCLUSION.....	80
BIBLIOGRAPHIE	81
SERMENT DE GALIEN	88

Liste des abréviations

AFIPA = Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable

AGD = Distance Ano-Génitale

AINS = Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ALD = à La Demande

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASQ = Ages an Stages Questionnaire

CAST = Childhood Autism Spectrum Test

CBCL = Child Behaviour CheckList

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CIM10 = Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision

COX = Cyclooxygénase

CPSCS = échelle californienne de compétences sociales préscolaires

CRAT = Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DNBC = Danish National Birth Cohort

DSM IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition

EAS = Emotionality, Activity and Shyness Temperament Questionnaire

FDA = US Food and Drug Administration

GST = glutathion-S-transférase

HAS = Haute Autorité de Santé

hCG = Hormone Chorionique

Gonadotrophine

hCS = Hormone Chorionique Somato-mammotrophique

HKD = Hyperkinetic Disorders

ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood

K-CPT = Kiddie Continuous Performance Test

MCSA = McCarthy Scales of Children's Abilities

MoBa = The Norwegian Mother and Child Cohort Study

NAPQI = N-acétyl-p-benzoquinone-imine

NIPH = Norwegian Institute of Public Health

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PAPP-A = Pregnancy Associated

Plasma Protein A

PG = Prostaglandines

PGG2 = Prostaglandines G2

PGH2 = Prostaglandines H2

PMF = Prescription Médicale Facultative

PMO = Prescription Médicale Obligatoire

POA = zone préoptique

QI = Quotient Intellectuel

RGD = Retard Global du Développement

SDN = noyau sexuellement dimorphique

SDQ = Strengths and Difficulties

Questionnaire

SP1 = Specific Pregnancy β 1 glycoprotein

TDAH = Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure n°	Titre	Source	Page
1	Développement et implantation de l'embryon	[1]	13
2	La barrière placentaire	[2]	16
3	Circulation foeto-placentaire et shunts	[3]	18
4	Structure moléculaire du paracétamol	[4]	31
5	Métabolisation du paracétamol	[4]	32
6	Synthèse des Prostaglandines	[4]	35
7	Schéma des trois expérimentations réalisées dans l'étude de Kristensen et <i>al.</i>	[5]	60

Liste des tableaux

Tableau n°	Titre	Source	Page
1	Nature des risques en cours de grossesse	[6]	24
2	Niveaux de conduites à tenir au cours de la grossesse selon l'ANSM	[7]	29
3	Activités pharmacologiques du paracétamol, des inhibiteurs sélectifs de COX-2 et des AINS (NSAID)	[4]	33
4	Extraits des 30 substances actives les plus vendues en ville (en quantité) en 2013, ANSM	[8]	38
5	Extraits des 30 substances les plus vendues en ville (en valeur) en 2013, ANSM	[8]	39
6	Les étapes clés du développement psychomoteur de l'enfant	[9]	51

INTRODUCTION

En tant que pharmacien d'officine, professionnel de santé et acteur de la santé publique, il est important de se former et s'informer tout au long de l'exercice de notre profession quant aux produits et aux conseils dont nous sommes les détenteurs.

La célèbre maxime de Paracelse, médecin suisse du XVI^{ème} siècle et considéré comme l'initiateur de la dose journalière acceptable, est un fort exemple de cet esprit critique dont nous devons faire preuve :

« Tout est poison et rien n'est sans poison (...) »

En France, selon une analyse de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), le paracétamol, inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), représente l'antalgique et l'antipyrétique de premier choix et sa consommation est en augmentation depuis plusieurs années.

Parallèlement chez la femme enceinte, le paracétamol, dont l'utilisation est autorisée tout au long de la grossesse, voit sa consommation se banaliser dans de multiples affections ou pathologies de la grossesse. Cependant, le mécanisme d'action du paracétamol est toujours inconnu et l'innocuité totale de la prise au cours de la gestation controversée.

En l'occurrence, il pourrait exister une relation entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque pour les enfants à naître de souffrir de troubles comportementaux, de défaut de masculinisation, ou encore de problèmes respiratoires de type asthmatiques.

Essentiellement épidémiologiques, les études au cours de la grossesse sont peu nombreuses. Cela dit, ces enquêtes aux méthodologies variées présentent l'avantage d'être complémentaires et elles nous permettent de reconstituer l'image de la consommation de paracétamol chez la femme enceinte ainsi que les risques éventuels de l'exposition *in utero*.

Nous présenterons dans un premier temps le contexte physiologique de la grossesse et l'utilisation du paracétamol dans ce contexte. Puis nous étudierons les résultats des différents travaux exposants les risques d'une exposition au paracétamol sur le neuro-développement, sur le développement reproducteur masculin et sur le système respiratoire de l'enfant à naître. Pour finir, nous discuterons de ces résultats en abordant les limites des travaux étudiés et le rôle du pharmacien d'officine au regard de toutes ces informations.

PARTIE I :

CONTEXTE DE L'EXPOSITION

A. Grossesse et Médicaments

1. Physiologie de la grossesse

a) Périodes de développement [15][16][17][18][7][19]

La grossesse est un état physiologique au cours duquel on peut distinguer deux grandes périodes de développement :

- la période embryonnaire qui correspond aux deux premiers mois de grossesse : durant cette période, l'ébauche de tous les organes est mise en place.
- la période foetale, après la période embryonnaire : l'embryon prend le nom de fœtus et se développe au cours de cette période et les organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique.

(1) Période embryonnaire

Elle couvre les huit premières semaines de la vie in utero. Durant cette période, l'organisme en cours de développement est appelé embryon. Bien qu'elle soit de courte durée, cette période est fondamentale car l'embryon acquiert sa forme presque définitive et édifie ses principales ébauches organiques.

Elle est caractérisée par deux phénomènes importants :

- l'embryogenèse
- et l'organogenèse.

L'embryogenèse correspond à la mise en place des trois feuillets embryonnaires primitifs : l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme.

Lors de la première semaine, l'œuf subit une série de divisions mitotiques, appelées segmentations. Les cellules, progressivement plus petites, ainsi produites sont appelées blastomères. Puis, les segmentations successives donnent finalement une masse solide de cellules : la morula, qui va se creuser d'une cavité, ce sera le stade blastocyste.

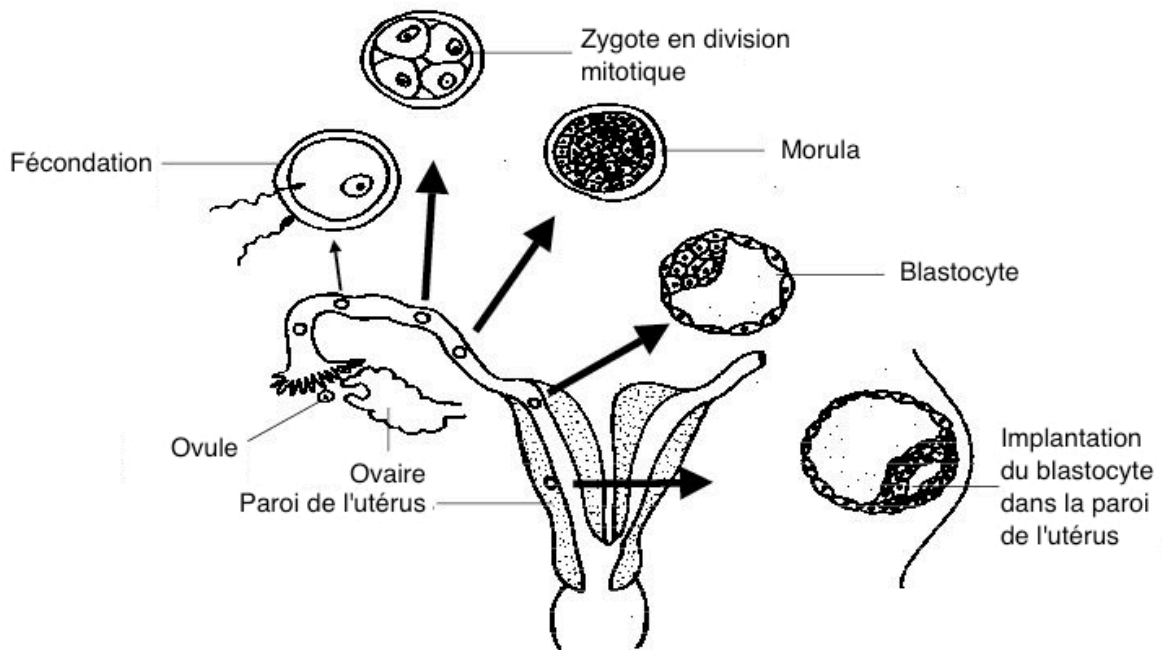


Figure 1 : Développement et implantation de l'embryon [1]

Parallèlement à cette segmentation, s'effectue la migration tubaire qui conduit l'œuf vers la cavité utérine où il va s'implanter.

Lors de la deuxième semaine, on observe la différenciation en un disque embryonnaire didermique constitué de l'ectoblaste et de l'endoblaste.

La troisième semaine est caractérisée par un phénomène important : la gastrulation, c'est le passage du disque embryonnaire didermique en un disque tridermique, par la mise en place d'un troisième feuillet, le mésoderme.

A partir de la quatrième semaine, chacun des trois feuillets évolue, c'est l'organogénèse. Cette période est caractérisée par la différenciation des tissus et par l'ébauche des grands systèmes organiques.

L'ectoblaste donne naissance aux tissus et organes suivants :

- l'épiderme de la peau et les phanères
- les glandes mammaires et sudoripares
- le système nerveux central et périphérique
- l'épithélium sensoriel de l'oreille, du nez et de l'œil

Le mésoblaste permettra la formation des tissus de soutien de l'organisme :

- les muscles
- les os et cartilages
- le tissu sous-cutané, le derme et l'hypoderme de la peau
- le système cardio-vasculaire
- l'appareil uro-génital

L'endoblaste donne naissance à :

- l'appareil digestif
- l'appareil respiratoire
- la vessie

La forme de l'embryon se modifie alors considérablement. Le volume relatif de la tête augmente, le cou commence à se former, la face, les oreilles et les yeux se mettent en place. Les membres supérieurs puis inférieurs apparaissent.

A la fin du deuxième mois, les principales formes extérieures du corps sont reconnaissables. L'embryon prend alors le nom de fœtus.

(2) Période fœtale

Elle s'étend de la neuvième semaine à la naissance.

Pendant cette longue période, ne vont se dérouler essentiellement que des phénomènes de croissance et de maturation des ébauches organiques.

Jusqu'à la fin du deuxième trimestre, la croissance est surtout le fait d'intenses multiplications cellulaires et ensuite c'est l'augmentation de la taille des cellules qui prime.

Il est à noter que durant cette période, la croissance de la tête ralentit par rapport au reste du corps.

Au cours du troisième mois, les caractéristiques humaines sont plus nettes, les yeux et les oreilles se rapprochent de leur situation définitive et les membres vont acquérir une longueur proportionnelle à celle du corps.

A la douzième semaine, les organes génitaux externes sont suffisamment développés pour être distinctement perçus lors d'imageries médicales.

Au sixième mois, les grands systèmes organiques sont capables d'entrer en fonction. L'appareil respiratoire et le système nerveux central ont acquis une différenciation suffisante mais les coordinations entre ces deux systèmes ne sont pas encore tout à fait établies.

A ce stade, la croissance et la maturation peuvent se faire hors de l'utérus. Le fœtus est dit viable, on peut assurer la fin de son développement en couveuse si l'accouchement est prématuré.

Pendant les deux derniers mois, le poids du fœtus augmente considérablement. La graisse sous-cutanée se met en place et donne au corps ses contours arrondis.

A la naissance, le poids du nouveau né est en moyenne de 3000 à 3400 g et sa taille est d'environ 50 cm.

b) Physiologie placentaire[15][20][21][22]

Constitué à la fois de tissus maternels et fœtaux, le placenta est un organe temporaire, qui se met en place pendant la grossesse. Des échanges sélectifs entre la mère et l'enfant vont y siéger.

L'épaisseur et la surface du placenta se modifient au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse. A partir du 4ème mois, le placenta humain a acquis sa forme définitive sous forme d'un disque de 15 à 25 cm de diamètre et 3 cm d'épaisseur environ. Son poids augmente au cours de la grossesse pour atteindre 500 à 600 g.

En raison de l'organisation vasculaire et de sa composante endocrine, il est l'organe qui assure les échanges respiratoires et métaboliques du fœtus avec l'organisme maternel.

Le placenta est fonctionnel dès le troisième mois et peut alors assurer de multiples rôles :

- Optimisation des échanges par la mise en place d'une circulation placentaire,
- Barrière protectrice immunologique

La surface d'échange placentaire passe de 5m² à 28 semaines, à environ 12 m² à terme.

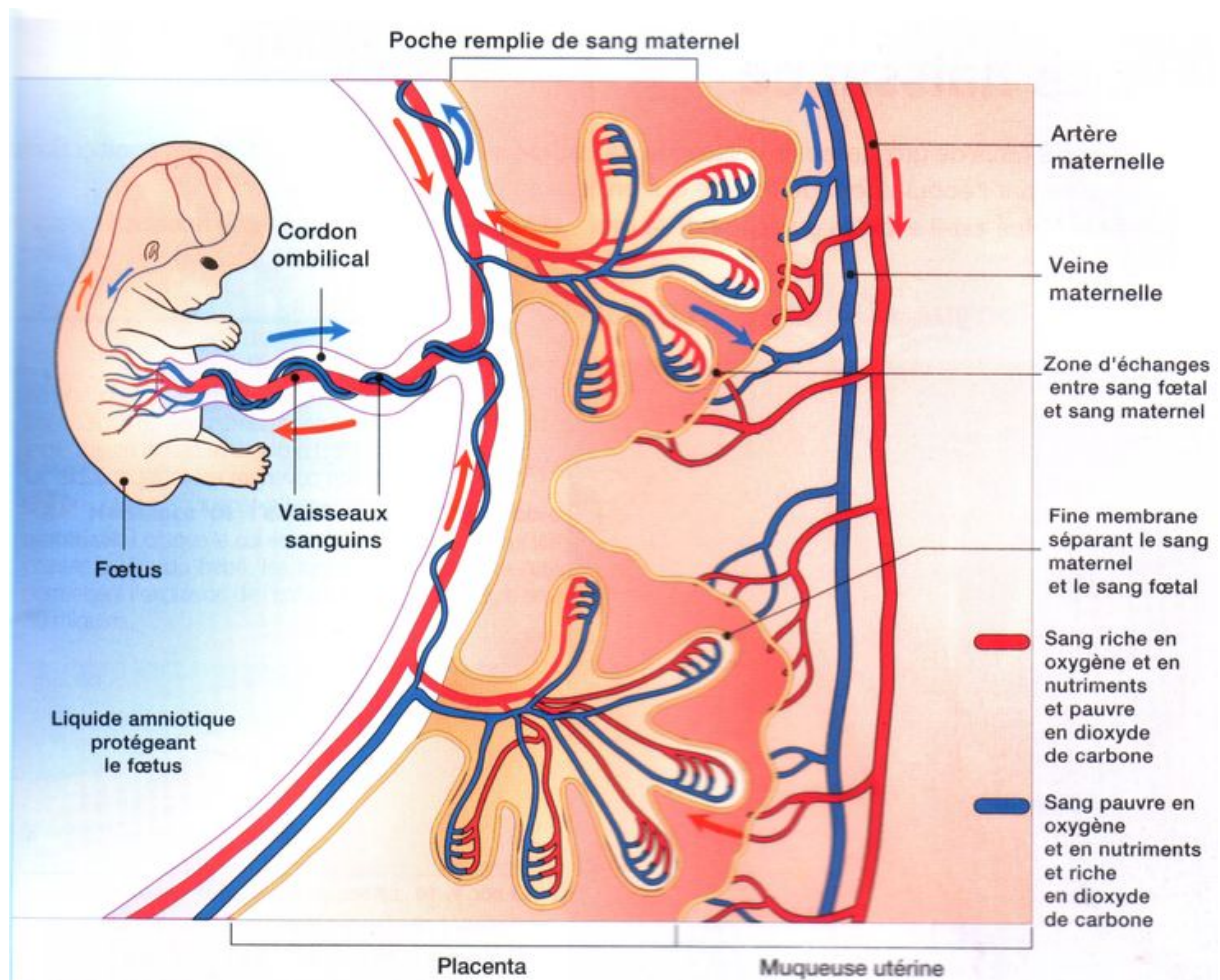


Figure 2 : La barrière placentaire [2]

(1) Optimisation des échanges

Le placenta est constitué :

- d'une partie fœtale : les villosités choriales définitives, dans lesquelles circulent les vaisseaux villositaires qui s'anastomosent en vaisseaux ombilicaux gagnant le cœur fœtal par le cordon ombilical
- d'une partie maternelle : les villosités lisses ou cotylédons baignant dans les chambres intervilluses remplies de sang maternel.

La circulation placentaire comprend donc deux circulations distinctes : la circulation fœtale et la circulation maternelle (figure 2).

(a) *La circulation maternelle ou utéro-placentaire*

Le sang maternel arrive dans les chambres intervillieuses par les artères spiralées, branches des artères utérines et repart par les veines utérines.

Le débit sanguin utéro-placentaire représente 10 % du débit cardiaque maternel (soit 700 ml/min) et ne possède pas de mécanisme d'autorégulation (pas de vasoconstriction ni de dilatation).

Le sang de la mère, par l'intermédiaire des artères spiralées s'écoule et inonde la chambre intervillieuse. Ainsi, au niveau du placenta le sang maternel se trouve temporairement en dehors de tout réseau vasculaire.

(b) *La circulation fœtale ou foeto-placentaire*

Le sang fœtal arrive par les deux artères ombilicales, branches des deux artères iliaques du fœtus pour être dispersé dans un réseau très riche pénétrant toutes les divisions des arbres villositaires. Il repart par la veine ombilicale qui rejoint le système cave inférieur fœtal. Ces artères et veines sont contenues dans le cordon ombilical. La pression dans les vaisseaux fœtaux et leurs ramifications villositaires est toujours supérieure à celle qui règne dans la chambre intervillieuse.

Cette circulation fonctionne sur un mode identique à la circulation pulmonaire de l'Adulte : le sang désaturé en oxygène arrive par les artères et repart par les veines (figure 2).

C'est un système vasculaire clos : le sang fœtal n'est jamais en contact avec le sang maternel, sauf en conditions pathologiques.

La circulation foeto-placentaire se caractérise par la présence :

- D'une circulation extracorporelle, le placenta
- De 3 anastomoses vasculaires ou shunts :
 - Du *Ductus Venosus* ou Canal d'Aranthius, qui permet de court-circuiter le foie
 - Du *Foramen Ovale* ou trou de Botal, qui permet le passage directement de l'oreillette droite à l'oreillette gauche
 - Du canal artériel ou *Ductus Arteriosus*, qui permet la communication entre l'artère pulmonaire et l'aorte

Ces shunts permettent de satisfaire 3 impératifs de la circulation foetale :

- Privilégier le cerveau et le cœur
- Court-circuiter les poumons
- Assurer un débit sanguin maximal au niveau du placenta

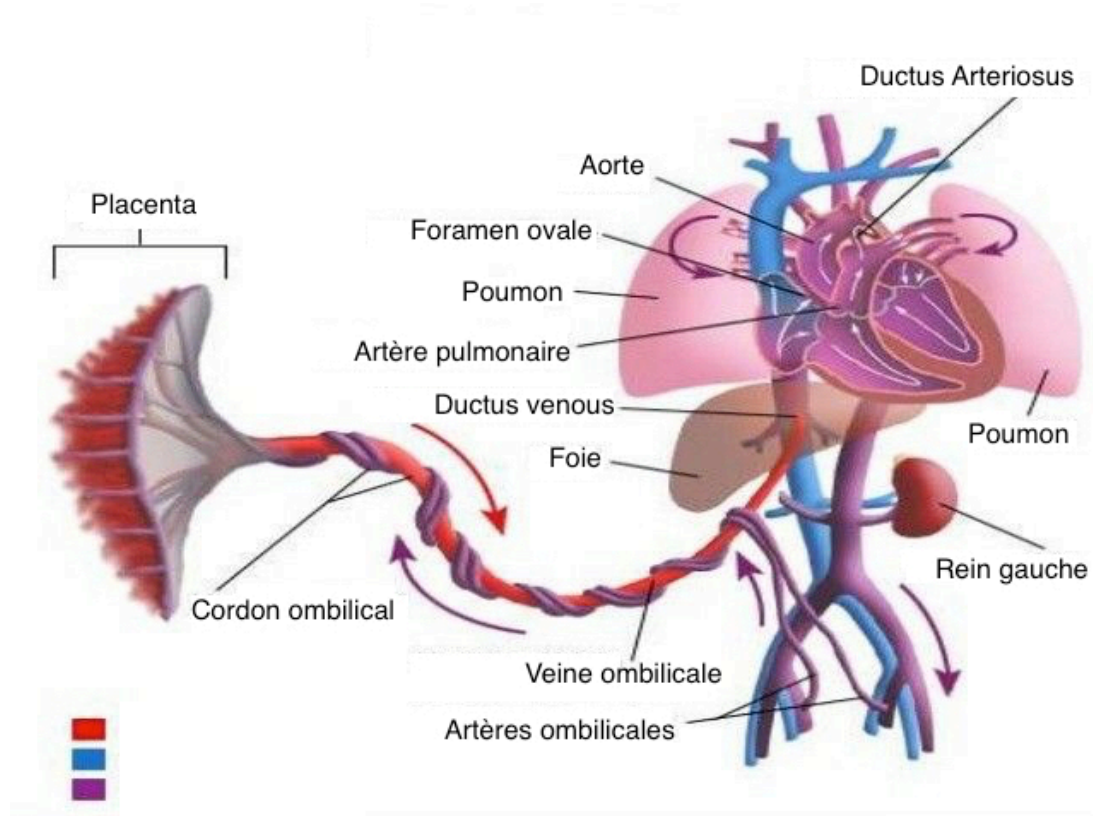


Figure 3 : Circulation foeto-placentaire et shunts [3]

Ces trois shunts modifient la circulation par rapport à celle d'un adulte, il est donc difficile d'extrapoler la distribution d'une molécule chez le fœtus sur la base de données connue chez l'individu adulte. La structure du placenta est donc telle que les circulations maternelles et fœtales peuvent échanger et sont en contact sur une très grande surface tout en restant distinctes et non communicantes.

(2) La barrière placentaire

Le rôle protecteur de la barrière foeto-placentaire est incomplet et de nombreux agents extérieurs peuvent perturber le déroulement des premières semaines du développement et entraîner des anomalies ou des malformations du fœtus voire l'arrêt du développement.

Les échanges foeto-maternels se font à travers la « barrière foeto-maternelle », c'est à dire l'ensemble des structures qui séparent le sang foetal et le sang maternel :

- l'endothélium du capillaire villositaire,
- la membrane basale du capillaire,
- le tissu conjonctif de la villosité,
- la couche des cellules du cytotrophoblaste, les cellules de Langhans
- deux basales séparées par un feutrage fibrillaire,
- le syncytiotrophoblaste.

Les échanges placentaires se font selon des mécanismes classiques de transport membranaire :

- Le transport passif, sans apport énergétique
Il s'effectue par diffusion simple : les molécules non polaires et liposolubles suivent un gradient de concentration en passant de la zone plus concentrée à la zone moins concentrée et ceci jusqu'à l'état d'équilibre, sans consommation d'énergie. C'est le cas de l'oxygène, du gaz carbonique, des graisses et de l'alcool.
Cette diffusion suit les lois de l'osmose qui est la diffusion d'un solvant à travers une membrane à perméabilité sélective.
- Le transport facilité, permet à une molécule comme le glucose de traverser la membrane plasmique grâce à l'intervention d'une molécule porteuse ou protéine canal sélective.
- Le transport actif :
 - Soit par transfert à travers les membranes cellulaires contre un gradient de concentration avec apport d'énergie. C'est le cas de Na^+/K^+ ou Ca^{++} .
 - Soit par transport vésiculaire, c'est-à-dire par endocytose ou exocytose : les macromolécules enfermées dans des vésicules sont captées par les microvillosités et absorbées ou rejetées par les cellules. C'est le cas des immunoglobulines.

Ces échanges sont sélectifs, ils ne se font pas toujours dans les deux sens et concernent notamment les médicaments pris par la mère, qui peuvent être nocifs pour le développement du fœtus ou l'enfant à naître. Le paracétamol suit les lois de l'osmose et profite d'un transport passif.

Le placenta se comporte comme une membrane lipoprotéique. Le transfert placentaire des médicaments se fait principalement par diffusion passive selon un gradient de concentration descendant entre la mère et le fœtus. Il ne nécessite pas d'énergie.

Plusieurs facteurs favorisent cette diffusion passive :

- des facteurs maternels : l'âge gestationnel, l'hémodynamique placentaire.
- certaines caractéristiques de la membrane :
 - la surface d'échange et l'épaisseur de la membrane basale sont variables selon le terme de la grossesse,
 - le faible poids moléculaire ; tout médicament de poids moléculaire inférieur à 600 daltons (Da) passe vers le fœtus (C'est le cas du paracétamol qui a un poids moléculaire de 151,163 Da), entre 600 et 1000 Da c'est la liposolubilité qui va déterminer le passage et au delà de 1000 Da aucun passage n'est possible,
 - la forme non ionisée du médicament,
 - la liposolubilité,
 - la faible liaison aux protéines plasmatiques.

Le placenta a également une fonction endocrine et peut être assimilé à une volumineuse glande endocrine. Avant l'implantation, l'équilibre hormonal est assuré par les hormones ovariennes et pituitaires. Au début de la grossesse, la synthèse d'œstrogènes et de progestérone est assurée par le corps jaune gravidique, maintenu en activité par l'hormone chorionique gonadotrophine humaine (hCG). L'activité du corps jaune diminue progressivement dès la 8^{ème} semaine, pour être totalement suppléé par le placenta à la fin du 1^{er} trimestre. Pendant la grossesse, le taux sanguin des différentes hormones chez la mère est régi par l'action combinée des hormones placentaires, gonadiques, hypophysaires et surrénaliennes fœtales. La sphère chorale puis le placenta secrètent les hormones nécessaires au maintien de la grossesse et au développement fœtal :

- Des hormones protéiques : hormone gonadotrophique chorionique (hCG), hormone chorionique somato-mammotrophique (hCS), specific pregnancy β 1 glycoprotein (SP1), Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A).
- Des hormones stéroïdiennes : Progestérone, Œstrogènes.

La surveillance des taux de sécrétion de ces différentes hormones, grâce à des dosages plasmatiques et urinaires, est un complément utile aux données cliniques et échotomographiques pour suivre l'évolution de la grossesse et indirectement le développement du fœtus.

Le placenta a donc une fonction protectrice. Ce rôle protecteur est cependant incomplet : la plupart des médicaments sont arrêtés, mais certains passent la barrière placentaire, comme le paracétamol, et peuvent avoir un rôle toxique voire tératogène.

2. Prise médicamenteuse chez la femme enceinte [15][23][24][6]

Comme nous l'avons vu précédemment, la femme enceinte et le fœtus sont solidaires sur les plans physiologiques et métaboliques.

Le placenta n'est pas qu'une barrière de protection, mais aussi une zone d'échanges laissant passer un certain nombre de molécules susceptibles d'avoir des répercussions immédiates ou à long terme sur l'embryon ou le fœtus.

Ainsi, l'analyse du risque médicamenteux nécessite la bonne connaissance des paramètres pharmacocinétiques de chaque produit, des modifications physiologiques consécutives à l'état de grossesse, à l'embryogenèse et à l'organogenèse.

a) *Choix des médicaments*

Pendant la grossesse, les nécessités de prendre des médicaments sont multiples.

Il peut s'agir :

- d'atténuer les symptômes du début de la grossesse comme les nausées et les insomnies,
- de soigner une affection banale, par exemple un rhume, des troubles digestifs,
- de traiter une affection aiguë : bronchite, grippe, phlébites, etc.
- de poursuivre son traitement lors d'affections chroniques notamment pour l'épilepsie, l'hypertension, le diabète, etc.
- ou simplement de permettre à la grossesse d'évoluer normalement.

Le sujet reste controversé mais il est essentiel que la femme enceinte atteinte de certaines affections se soigne ou poursuive son traitement sous peine de risquer d'aggraver son état et donc de compromettre sa grossesse et l'état de son enfant.

On observera cinq règles d'or à respecter pendant la grossesse :

1. L'innocuité d'un produit n'est jamais garantie à 100%
2. Préférer les monothérapies
3. Utiliser des doses minimales suffisantes
4. Choisir les médicaments sur lesquels on a le plus de recul et de données
5. Lorsque c'est possible, attendre la naissance de l'enfant pour traiter.

b) Pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte

Suite aux modifications physiologiques et métaboliques engendrées par la grossesse, la pharmacocinétique du médicament est modifiée chez la femme enceinte.

Concernant la résorption au niveau gastro-intestinal, la grossesse se caractérise par :

- Une diminution de la motilité gastrique et du péristaltisme intestinal. Le temps de vidange gastrique et intestinal peut être ainsi allongé de 30 à 50%. La diminution du transit intestinal augmente la biodisponibilité de certaines molécules par majoration du temps de contact avec les sites d'absorption du grêle.
- Une diminution de la sécrétion d'acide gastrique mais aussi par une augmentation de la sécrétion du mucus qui conduisent à une élévation de pH gastrique et du pouvoir tampon.

La distribution est fortement modifiée. Le débit cardiaque, le débit rénal et le débit sanguin sont augmentés. Le volume sanguin circulant est augmenté de 40 à 50%. L'albumine, principale protéine vectrice de médicaments, se trouve ainsi diluée. Le taux de substances libres dans l'organisme est donc plus élevé, ce qui accentue indirectement la toxicité de principes actifs fortement liés aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution de nombreux médicaments est ainsi augmenté.

Les hormones aussi influencent la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte. La progestérone est un inducteur enzymatique : elle stimule l'activité des enzymes microsomiales hépatiques. Les médicaments métabolisés par l'action du cytochrome P450 sont donc plus rapidement inactivés. Les œstrogènes, en inhibant les oxygénases, provoquent une colostase qui ralentit l'élimination biliaire de certains médicaments. La modification de la biotransformation sera donc variable selon le médicament.

Au cours de la grossesse, la filtration glomérulaire est augmentée, ce qui accroît le taux d'élimination des médicaments métabolisés, sans modification de la résorption tubulaire.

c) Paramètres foetaux

La sensibilité du fœtus aux thérapeutiques diffère de celle de l'adulte à cause :

- Des particularités circulatoires : il existe un shunt partiel du foie et un court-circuit de la circulation pulmonaire. Cette circulation privilégie l'apport sanguin vers, entre autres, le système nerveux central et le cœur.
- Des particularités pharmacocinétiques:
 - Au niveau de la distribution avec un acheminement rapide aux organes cibles dû aux particularités circulatoires.
 - Au niveau métabolique :
 - L'oxydo-réduction se met en place tôt (7^{ème} - 8^{ème} semaines d'aménorrhée)
 - La glucuroconjugaison, ou glycuconjugaison, est presque nulle jusqu'au terme, ce qui soulève le problème de l'élimination des métabolites actifs
 - Au niveau de l'élimination, effectuée essentiellement par la mère, l'« organe » épurateur du fœtus. Les capacités de détoxification et d'élimination du fœtus se trouvent limitées par l'immaturité du foie, aux capacités métaboliques faibles, et du rein, aux capacités d'excrétion réduites.

d) Passage des médicaments chez le fœtus : Périodes d'exposition [6]

Le placenta dispose d'un équipement enzymatique important pour réguler les échanges materno-fœtaux. Il est capable de métaboliser les médicaments. Il peut donc inactiver les molécules toxiques et à l'inverse, transformer un xénobiotique anodin en métabolite toxique. Il peut ainsi diminuer la concentration d'un médicament et donc en ralentir le transfert.

En matière de toxicité des médicaments, une notion est fondamentale, celle de la période de grossesse à laquelle le médicament est administré. En effet, en fonction de celle-ci, la toxicité peut être différente.

Pré-implantation Avant J6	▶	Loi du tout ou rien : peu d'échanges materno-embryonnaires (tenir compte T $\frac{1}{2}$ élimination du médicament)
Organogenèse 2 premiers mois	▶	Risque tératogène : altération de la mise en place des organes
Période fœtale 7 derniers mois	▶	Risque fœtal (foetotoxique) : effets sur croissance et la maturation (histologique, enzymatique, fonctionnelle)
Avant l'accouchement	▶	Risque néonatal : effet pharmacologique sur le nouveau-né
Toute la grossesse	▶	Risque de fausse couche ou de mort fœtale Risque à distance : cancérogenèse, troubles du développement psychomoteur...

Tableau 1 : Nature des risques en cours de grossesse [6]

Avant la fécondation, la prise de médicaments mutagènes et / ou clastogènes, provoquant des lésions anatomiques, par la mère et / ou le père peut induire une stérilité, un risque abortif ou un risque de malformations. Par exemple la colchicine, les anticancéreux, les spermicides au nonoxynol sont potentiellement mutagènes et / ou clastogènes.

(1) Période péri-implantatoire

Elle correspond aux six premiers jours de la gestation. A ce stade, l'embryotoxicité peut être définie par la loi du tout ou rien :

- soit le blastocyste meurt, entraînant un avortement précoce
- soit la grossesse continue sans aucune séquelle, la prise n'a pas d'incidence sur la grossesse.

(2) Période embryonnaire ou phase d'organogénèse

Elle fait suite à la période péri-implantatoire et dure environ deux mois.

La morphogénèse y est très rapide. Pendant cette étape, tous les organes se différencient et se mettent en place. C'est l'organogénèse.

Chaque organe passe par une période de sensibilité particulièrement élevée aux médicaments. A ce stade, la sensibilité à un agent tératogène est maximale car les cellules sont en pleine phase de multiplication.

Cette phase est particulièrement sensible car il s'agit du début de la grossesse et la femme n'est pas forcément consciente de son état. Pendant cette période, elle ressent des maux variés qui peuvent favoriser une automédication.

(3) Période fœtale

Cette période qui s'étend du 60^{ème} jour au sixième mois est la phase de maturation et de perfectionnement des éléments mis en place. On ne craint donc plus de malformations sévères, mais des effets toxiques sur les organes fœtaux sont possibles.

Les risques de malformations diminuent. En effet, le fœtus est moins sensible mais il est toujours vulnérable, les organes les plus sensibles sont les organes génitaux externes, le système nerveux central et le foie qui continuent leur différenciation lors du troisième mois. Plus spécifiquement, l'organogénèse de l'appareil génital se poursuit jusqu'au 4^{ème} mois et le développement du système nerveux perdure pendant toute la grossesse.

(4) Période néonatale

Théoriquement, la période néonatale correspond à la fin du neuvième mois de la grossesse, mais elle peut débuter dès la fin du sixième mois, date à laquelle le fœtus, bien qu'immature, est viable.

A ce stade, un certain nombre de médicaments risquent d'interférer avec le déroulement de l'accouchement.

La prise de substances en fin de grossesse peut être à l'origine de troubles du nouveau-né par accumulation dans son organisme. On observe par exemple des cas de dépression respiratoire ou de sevrage secondaires à la consommation de psychotropes, des cas de bradycardie ou d'hypoglycémie dues à la prise de bêtabloquants.

e) Risque tératogène et autres effets sur le développement embryo-fœtal [7]

Certaines drogues ont une action directe sur les tissus ovulaires, pouvant induire soit un arrêt de la grossesse, soit des malformations organiques selon le stade de la grossesse. Dans d'autres cas, la nocivité de certaines substances proviendra de l'immaturation des systèmes enzymatiques fœtaux ou de l'immaturation des organes de manière plus générale. Enfin, d'autres substances perturberont certains systèmes enzymatiques et pourront expliquer les malformations fœtales.

(1) Les différents effets sur le développement embryofœtal

Comme nous l'avons vu précédemment, selon la période de la grossesse certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryofœtal. On distingue :

- Les effets tératogènes (malformatifs) : ils se traduisent par la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement. Ces effets sont principalement liés aux expositions en début de grossesse (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse).
- Les effets fœtotoxiques : ils se traduisent par un retentissement fœtal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou fonctionnelle des organes en place. La période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse.
- Les effets néonataux : liés le plus souvent à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.
- Les effets à distance de la naissance : ces effets délétères sont diagnostiqués chez l'enfant à distance de la naissance. Ce sont par exemple des troubles cognitifs, des troubles du comportement, des troubles survenant à la seconde génération. Ce risque concerne toute la grossesse, quel que soit le trimestre.

(2) Facteurs de tératogénicité

Parmi les nombreuses familles médicamenteuses, certaines peuvent présenter un risque tératogène qui dépend de plusieurs facteurs vus précédemment :

- la cinétique du médicament dans l'organisme maternel
- le passage placentaire du médicament
- les paramètres fœtaux
- la période d'exposition
- la durée d'exposition et la dose administrée
- la toxicité du produit

(3) Principe et différents niveaux d'évaluation

L'ANSM a mis en place un groupe de travail pour évaluer les effets des médicaments sur la reproduction et définir un niveau de conduite à tenir pour le médicament pendant la grossesse.

Ce groupe de travail est constitué d'une quinzaine d'experts : gynécologues-obstétriciens, pédiatres, néonatalogistes, épidémiologistes, embryologistes, pharmacologues, toxicologues, médecins généralistes, pharmaciens, et spécialistes de la discipline concernée par le médicament.

L'évaluation du risque lié à la prise du médicament au cours de la grossesse repose sur l'intégration de deux types de données :

- les données observées dans le cadre des études sur la toxicité sur la reproduction menées chez l'animal avec la substance active évaluée,
- les données cliniques d'observation relatives à des femmes exposées au produit au cours de leur grossesse.

Elle consiste à apprécier la pertinence des effets retrouvés chez l'animal, et à déterminer, si possible, le taux de malformation observé lors des grossesses exposées par rapport au taux connu de malformation de la population générale.

La difficulté de cette évaluation réside dans la nécessité de prendre en compte d'autres paramètres comme des données existantes de pharmacologie notamment la

pharmacocinétique et les données concernant le passage placentaire. Mais également le bénéfice thérapeutique du médicament et l'existence d'alternatives thérapeutiques.

(4) Conduite à tenir

Six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse sont proposés, du plus restrictif au plus ouvert. Ils résultent de l'appréciation des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale :

1. la contre indication
2. ne doit pas être utilisé sauf
3. l'utilisation déconseillée
4. à éviter par prudence
5. l'utilisation envisageable
6. l'utilisation possible

Les conduites à tenir sont présentées dans le tableau 2 en fonction des effets observés chez l'animal et des données issues de femmes enceintes exposées.

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Contre-indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Tableau 2 : Niveaux de conduites à tenir au cours de la grossesse selon l'ANSM [7]

En cas d'affection aiguë ou chronique le professionnel de santé peut envisager la nécessité d'un traitement médicamenteux chez une femme au cours de sa grossesse. Si un traitement s'avère nécessaire, il revient au prescripteur d'en évaluer le bénéfice risque pour la patiente et son enfant à naître.

La patiente ne doit en aucun cas prendre un médicament sans avoir préalablement pris conseil auprès d'un professionnel de santé.

f) Consommation de médicaments chez la femme enceinte [25]

La grossesse est une période sensible notamment durant les premiers mois. Il est ainsi fortement recommandé à une femme enceinte de limiter sa consommation de médicaments. Les effets de certains étant encore mal-connus.

Toutefois, la prise médicamenteuse de cette population est non négligeable. Une récente publication de l'INSERM nous indique que 97% des femmes qui attendent un enfant ont consommé au moins un médicament durant leur grossesse.

(1) Les médicaments les plus prescrits [14][26][23]

Différentes études évaluent la proportion de femmes dans le monde ayant eu au moins une prescription de médicaments pendant leur grossesse entre 80 et 95%. Les françaises se voient prescrire en moyenne, près d'une dizaine de médicaments durant leur grossesse.

Les médicaments les plus prescrits en France sont :

1. le paracétamol prescrit chez 63,3% des femmes enceintes, pour les douleurs et la fièvre
2. le fer (48,9%), utilisé en supplémentation
3. l'acide folique (44,5%), en supplémentation
4. le phloroglucinol (38,6%), en antispasmodique
5. le magnésium (27,1%), en supplémentation
6. l'amoxicilline (25,9%), en antibiotique
7. l'hélicidine (23,5%), en antitussif
8. l'alginate de sodium, (Gaviscon®, Maalox®) (17,9%), pour les reflux
9. la dompéridone (15,7%), pour les nausées et les vomissements
10. la tixocortol, (Pivalone®) (14,1%), pour les rhinites, le rhume

(2) Les médicaments d'automédication les plus consommés
[27]

Les médicaments les plus utilisés en automédication pendant la grossesse sont :

1. le paracétamol, pour soulager les douleurs et la fièvre (42%)
2. l'alginate de sodium (Gaviscon®, Maalox®), pour les reflux
3. le phloroglucinol (Spasfon®), en antispasmodique
4. l'héspéridine (Daflon®), pour l'insuffisance veineuse ou les hémorroïdes
5. la diosmectite (Smecta®), pour les diarrhées
6. la Lysopaïne, pour les maux de gorge
7. le macrogol (Forlax®), pour la constipation
8. et l'homéopathie.

Au regard de ces éléments, nous observons qu'avec ou sans prescription, le paracétamol est le médicament le plus utilisé pendant la grossesse.

B. Consommation de paracétamol [12][28]

Une étude française révèle que la classe des antalgiques est l'une des cinq classes médicamenteuses les plus utilisées durant la grossesse, et que le paracétamol, dans cette classe, représente 88%, que ce soit dans le cadre d'une automédication ou d'une prescription.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) le référence comme « le mieux connu chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse » et ajoute que « les données publiées sont très nombreuses et rassurantes ».

1. Rappels sur le paracétamol [8][29][30][31][32]

L'acétylaminophénol a été synthétisé en 1878 par le chimiste américain Harmon Northrop Morse, et reconnu comme médicament, sous le nom de paracétamol, par autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis en 1955.

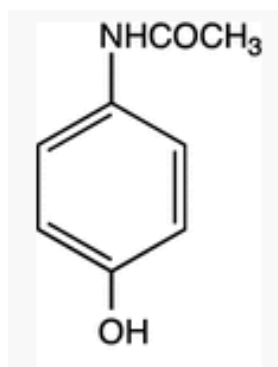


Figure 4 : Structure moléculaire du paracétamol [4]

En France, à l'officine, le paracétamol, spécialité soumise à prescription médicale facultative remboursable, fait partie de la liste des médicaments en accès direct. Seul ou en association, il est commercialisé sous de nombreux noms de marques différents en France (Doliprane[®], Dafalgan[®], Efferalgan[®], etc.) mais aussi sous différentes formes et présentations et à des dosages différents qui s'adaptent à tous les âges et toutes les conditions (Solution buvable, comprimé, gélule, suppositoire, poudre pour solution buvable, comprimé orodispersible, comprimé effervescent, etc.). Ce médicament est inscrit à la Pharmacopée Européenne et sur la liste des Médicaments essentiels de l'OMS.

a) Pharmacologie du paracétamol [31][33][34]

Le paracétamol est un analgésique-antipyrétique d'efficacité comparable à celle de l'aspirine mais sans effet anti-inflammatoire. Il a l'avantage de présenter une excellente tolérance, en particulier digestive justifiant son emploi en première intention chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et / ou fébriles, en première intention.

Les doses usuelles sont :

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans : 500mg à 1000mg x 1 à 3 fois/24 h (jusqu'à 4 fois par jour sur prescription)
- Chez l'enfant : 15 mg/kg par prise toutes les 6 heures

Les doses maximales quotidiennes sont :

- Chez l'adulte : 4 g/24 h répartis en 4 prises espacées de 6 heures
- Chez l'enfant : 60 mg/kg/24 h répartis en 4 prises espacées de 6 heures.

Ce médicament, d'absorption digestive rapide et complète, a une demi-vie de 2 à 3 heures. Il est largement métabolisé dans le foie et ensuite excrété dans l'urine. Son action *per os* est effective en 20 à 60 minutes et dure pendant 4 à 6 heures.

Dans l'hépatocyte, le paracétamol est principalement métabolisé par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison par l'intermédiaire de transférases ; la sulfoconjugaison est majoritaire chez le nouveau né. Ces métabolites sont éliminés par voie rénale. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, concerne la formation d'un intermédiaire réactif le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement métabolisé par le glutathion, réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

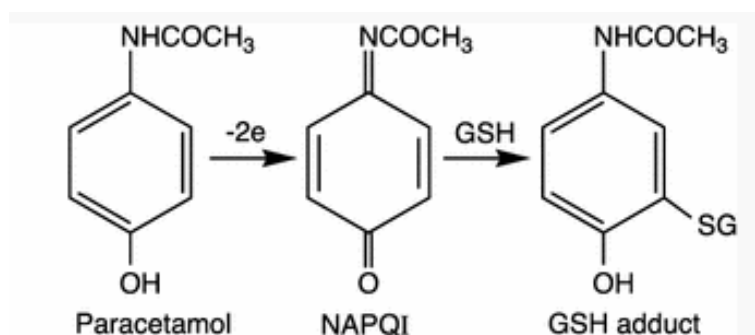


Figure 5 : Métabolisation du paracétamol [4]

Le mécanisme précis des propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir. Il implique des actions centrales et périphériques.

b) Les différentes hypothèses du mécanisme d'action du paracétamol [35][4][36]

L'acétaminophène, également connu sous le nom de paracétamol, est un médicament antipyrétique et analgésique puissant, mais avec une très faible activité anti-inflammatoire. Il a un spectre d'action similaire à celui des Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS) et à celui des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase (COX)-2.

Le tableau 3 montre les analogies ainsi que les différences d'activités pharmacologiques entre le paracétamol, les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 et les AINS.

Pharmacological activity	Paracetamol	Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAID
Analgesia	Active	Active	Active
Antipyresis	Active	Active	Active
Anti-inflammatory	Active in mild inflammation	Active	Active
Anti-platelet	Low activity	Inactive	Active
Damage to stomach and small intestine	Low activity	Low activity	Active
Aspirin-induced asthma	Weakly active	Inactive	Active
Blood pressure	Variable data	Increase	Increase
Renal	Lesser effects than both NSAID classes	Impaired function in stressed kidneys	Impaired function in stressed kidneys
Increased risk of thrombosis	Inactive	Active	Active

Tableau 3 : Activités pharmacologiques du paracétamol, des inhibiteurs sélectifs de COX-2 et des AINS (NSAID en anglais)[4]

Le paracétamol, les AINS et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont tous des effets centraux et périphériques. Cependant de manière générale, le paracétamol présente une action analgésique plus faible que les AINS ou les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, mais il est souvent préféré en raison d'une meilleure tolérance.

(1) Mécanisme d'action central

Il existe de nombreuses études indiquant que l'effet analgésique du paracétamol est central, et est lié à l'activation des voies sérotoninergiques descendantes. Son principal mécanisme d'action, bien que non encore élucidé peut encore être l'inhibition de la synthèse des Prostaglandines (PG). Comme c'est le cas pour les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les effets analgésiques du paracétamol sont réduits par les inhibiteurs de nombreux systèmes de neurotransmetteurs endogènes, y compris les systèmes sérotoninergiques, opioïdes et cannabinoïdes. En effet, des études ont montré, dans le cas des systèmes cannabinoïdes, que le paracétamol avait une activité réduite, dans son action analgésique, lorsque l'activité de ces systèmes diminue.

Le paracétamol interagirait ainsi avec les endocannabinoïdes impliqués dans les voies vertébrales de la douleur.

(2) Inhibiteur faible des cyclo-oxygénases

Afin de comprendre le mécanisme d'action du paracétamol, il est nécessaire de décrire l'enzymologie de COX-1 et COX-2. Les deux enzymes sont bi-fonctionnelles, chaque enzyme possédant deux activités : la cyclooxygénase et la peroxydase. La première fonction des deux enzymes est l'activité cyclooxygénase avec l'oxydation de l'acide arachidonique en Prostaglandine G₂ (PGG₂) (figure 6). Il est à noter que PGG₂ est un hydroperoxyde, cette espèce étant ensuite métabolisée par les activités de peroxydase de COX-1 et de COX-2 en prostaglandines H₂ (PGH₂) qui, à son tour, est convertie par des enzymes spécifiques en prostanoïdes. L'activité de COX-1 et de COX-2 dépend de la fonction peroxydase. Cette fonction peroxydase peut oxyder diverses substances organiques en présence de peroxyde d'hydrogène ou d'autres peroxydes. Le paracétamol est l'un des substrats oxydables de la COX-1 et des études supposent que la fonction peroxydase de la COX-2 peut également oxyder le paracétamol.

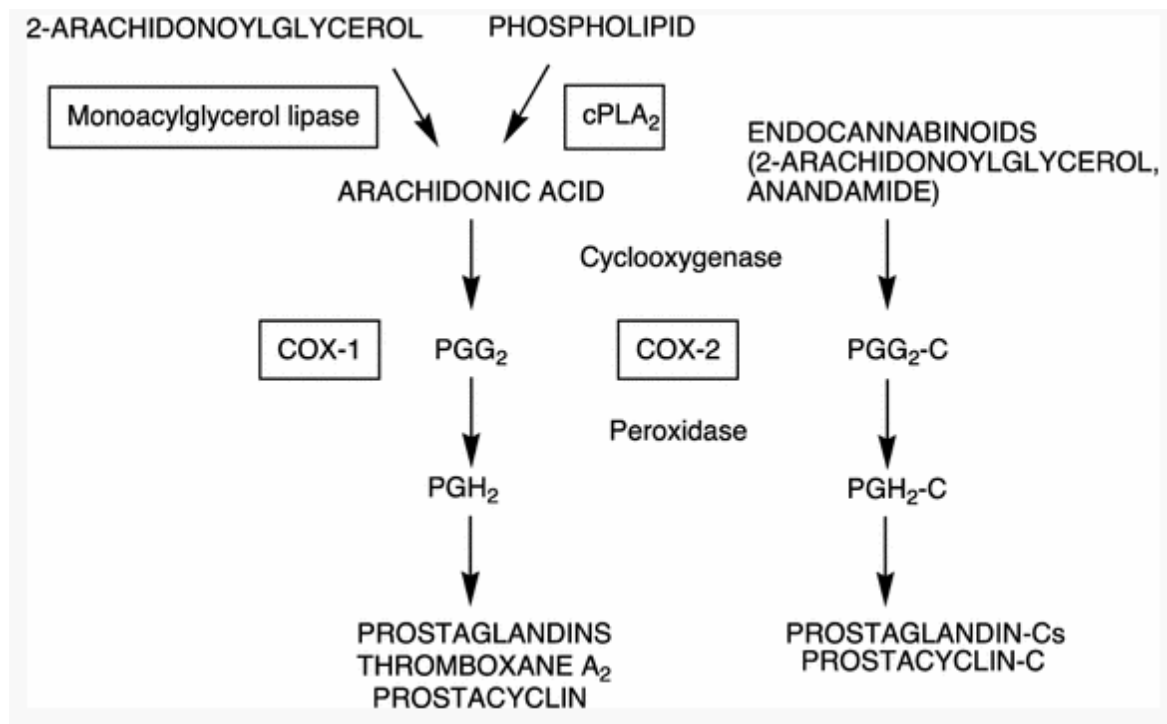


Figure 6 : Synthèse des Prostaglandines [4]

A noter que le 2-arachidonoyl glycérol et l'anandamide ou arachidonylethanolamide sont tous deux des endocannabinoïdes et des substrats de COX-2.

Le paracétamol semble avoir une sélectivité pour la COX-2. Cette hypothèse est confortée par sa faible activité antiagrégant plaquettaire et sa bonne tolérance gastro-intestinale.

L'action analgésique du paracétamol pourrait ainsi s'expliquer par son action inhibitrice sur les COX.

(3) Inhibiteur faible des prostaglandines

La synthèse de PG se fait à partir de plusieurs précurseurs (figure 6) :

- des phospholipides, qui en sont la principale source dans de nombreux tissus,
- des endocannabinoïdes, comme le 2-arachidonoyl glycérol présent dans le cerveau, le foie et les poumons.

Le paracétamol est généralement considéré comme un inhibiteur faible de la synthèse des prostaglandines, le paracétamol diminue les concentrations de PG.

Malgré les similarités avec les AINS, le mode d'action du paracétamol est incertain, mais il est maintenant généralement admis qu'il inhibe la COX-1 et la COX-2 en étant substrat de la fonction peroxydase de ces iso-enzymes.

c) Toxicité du paracétamol [30]

Afin d'éviter le principal effet toxique du paracétamol, soit le risque d'hépatotoxicité, il est recommandé de ne pas dépasser les doses maximales recommandées, d'espacer les prises de 6 heures (4 heures minimum), ou de 8 heures minimum en cas d'insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire pour une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL / min. Il est recommandé de limiter la durée de prescription, en effet de fortes doses pour des durées prolongées pourraient exposer à un risque cardio-vasculaire thrombotique et à un risque digestif et rénal.

En cas de déficit en glutathion causé par une dénutrition, un alcoolisme, ou en cas de surdosage en paracétamol par saturation de la sulfoconjugaison, il se produit une augmentation des concentrations du NAPQI qui se lie par liaisons covalentes aux protéines hépatocellulaires à l'origine de nécroses centro-lobulaires signalant une hépatotoxicité.

Lors d'une intoxication massive, l'antidote utilisé est la N-acétylcystéine qui agit en reconstituant le stock de glutathion réduit ou en se liant directement au métabolite hépatotoxique du paracétamol, le NAPQI.

d) Indications du paracétamol chez la femme enceinte [31] [34][37]

L'utilisation est possible aux doses usuelles, et il en est de même pour l'antidote, l'acétylcystéine ou N-acétylcystéine.

Dans la rubrique « Patients à risque : prescription chez la femme enceinte » de l'édition 2017 du Dorosz[®], le paracétamol est indiqué dans plusieurs affections et/ou pathologies chez la femme enceinte y compris au premier trimestre, par exemple :

- dorsalgies
- lombalgie aiguë
- lombalgie chronique
- grippe saisonnière
- sinusite aiguë
- lombosciatique aiguë commune
- gonathrose
- coxarthrose
- douleurs
- céphalées
- migraine
- douleurs dentaires et maux de bouche
- maux de ventre
- crampes nocturnes
- syndrome de Lacomme
- infections ORL
- douleurs au niveau des varices

2. Consommation de paracétamol en France [8][38][39][40]

Le nom acétaminophène est utilisé aux États-Unis, au Canada, au Japon, en Corée du Sud, à Hong Kong et en Iran. Dans les autres pays, on emploie le nom « paracétamol ». C'est l'un des médicaments les plus vendus dans le monde.

En France, à la question : « qu'utilisez-vous à la maison pour traiter la douleur ou la fièvre ? », 86% citent au moins une spécialité contenant du paracétamol.

L'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 montre qu'en termes quantitatifs, la consommation demeure toujours élevée : que ce soit en chiffre d'affaires ou en nombre de boîtes vendues, la substance active la plus utilisée en ville demeure le paracétamol (tableaux 4 et 5).

La première classe du marché pharmaceutique est la famille des antalgiques, en valeur et en quantité, avec 740 millions d'unités vendues représentant un chiffre d'affaire de 1 112 millions d'euros et une part de marché de 21,9% en 2013, qui progresse encore de façon importante avec un pourcentage de croissance entre 2012 et 2013 de + 5,1%.

En tête de cette classe pharmacologique, le paracétamol est contenu dans les trois premiers médicaments à prescription médicale facultative (PMF) les plus vendus en officine, soit le Doliprane®, le Dafalgan® et l'Effergal® respectivement numéro 1, 2 et 3 des ventes.

Selon le baromètre de 2015 de l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable (AFIPA), l'automédication a nettement progressée et Doliprane® reste le médicament le plus vendu avec plus de 4 % de part du marché.

Les tableaux 4 et 5 présentent un extrait du classement 2013 des trente substances actives les plus vendues en ville en quantité et en chiffre d'affaires. Les ventes de toutes les spécialités composées d'une même substance, ou d'une même association de substances, sont regroupées : cela permet d'avoir une représentation plus précise de l'utilisation réelle de ces substances et de leur contribution au chiffre d'affaires réalisé par les ventes de médicaments.

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 20,1%
2	Ibuprofène	Antalgique - Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
3	Codéine en association	Antalgique	PMO/PMF	
4	Tramadol en association	Antalgique	PMO	Les 6 premières: 24,1%
5	Amoxicilline	Antibiotique	PMO	
6	Colécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	PMO/PMF	
7	Acétylsalicylique acide	Antithrombotique	PMF	Les 9 premières: 27,5%
8	Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	PMO	
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	PMF	
10	Paracétamol en association	Antalgique	PMO/PMF	Les 12 premières: 30,0%
11	Metformine	Antidiabétique	PMO	
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
13	Esomeprazole	Anti-ulcéreux	PMO	Les 15 premières: 32,2%
14	Zolpidem	Hypnotique	PMO	
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

Tableau 4 : Extraits des 30 substances actives les plus vendues en ville en (quantité) en 2013 selon l'ANSM [8]

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 5,9%
2	Ranibizumab	Médec. contre les troubles oculo-vasculaires	PMO	
3	Adalimumab	Immunosuppresseur	PMO	
4	Rosuvastatine	Hypolipémiant	PMO	Les 6 premières: 10,0%
5	Salmétérol et autres médicaments	Médec. pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	PMO	
6	Etanercept	Immunosuppresseur	PMO	
7	Formotérol et autres médicaments	Médec. pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	PMO	Les 9 premières: 12,7%
8	Insuline glargine	Antidiabétique	PMO	
9	Imatinib	Antinéoplasique	PMO	
10	Simvastatine et ézétimibe	Hypolipémiant	PMO	Les 12 premières: 15,1%
11	Clopidogrel	Antithrombotique	PMO	
12	Interferon beta-1a	Immunostimulant	PMO	
13	Atorvastatine	Hypolipémiant	PMO	Les 15 premières: 17,4%
14	Ténofovir disoproxil et emtricitabine	Antiviral	PMO	
15	Escitalopram	Psychoanaleptique	PMO	

Tableau 5 : Extraits des 30 substances les plus vendues en ville (en valeur) en 2013 selon l'ANSM [8]

Ces 30 substances actives représentaient en 2013 un montant total de 1,15 milliard de boîtes. Le paracétamol domine très largement ces classements, puisque ses ventes représentent plus de 500 millions de boîtes. En association, le paracétamol apparaît également au dixième rang ; il est également présent dans la « codéine en association » qui comprend pour l'essentiel des spécialités associant de la codéine avec du paracétamol.

Le rapport de l'Assurance Maladie sur les dépenses de médicaments de ville en 2014 indique un total de 2,65 milliards d'euros de remboursement, pour les 10 premiers médicaments remboursés délivrés en officine. Le Doliprane®, au 3^{ème} rang, enregistre une hausse de 8,6% de ses dépenses : 320,9 millions d'euros contre 295,4 millions d'euros en 2013.

Le paracétamol est perçu par une grande partie du public comme étant un médicament inoffensif. En effet, selon une étude grenobloise parue en 2014 regroupant 112 personnes âgées de 18 à 86 ans avec une moyenne d'âge de 49 ans, 33 patients soit 29,5% pensent que le paracétamol est sans risques.

3. Consommation de paracétamol chez la femme enceinte [12][41][42][43]

Une enquête française a été réalisée en région Midi-Pyrénées auprès de 250 femmes enceintes, âgées entre 18 et 43 ans, lors de leurs consultations prénatales au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse en 2000. La méthode de recueil de données consistait en un questionnaire portant sur la prise médicamenteuse au cours de la seule semaine précédant l'interrogatoire afin d'éviter les biais de mémorisation, dont nous parlerons plus loin en partie II.A.

La classe des antalgiques fait partie des médicaments les plus consommés chez la femme enceinte, dans cette classe le paracétamol représente 88%.

Dans les études épidémiologiques que nous allons aborder ultérieurement, les auteurs ont pu estimer le nombre de grossesses exposées. Brandlistuen R.E. et ses coauteurs ont enregistré un pourcentage de 46,1%, soit 22 418 sur 48631, enfants éligibles âgés de 3 ans exposés au paracétamol pendant la grossesse. Stergiakouli E., de l'Université de Bristol, Royaume-Uni, et ses coauteurs ont analysé les données de 7 796 femmes enceintes, 53% des participantes utilisaient du paracétamol.

En moyenne, plus d'une femme sur deux utilise du paracétamol au cours de la grossesse.

PARTIE II :

**DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR L'EXPOSITION
PRENATALE AU PARACETAMOL ET LES TROUBLES DU
DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT**

La prise de paracétamol est très fréquente chez la femme enceinte, que ce soit dans un contexte d'automédication ou de prescription.

Cependant, de plus en plus de travaux récents ont mis en cause cette molécule dans de possibles conséquences à long-terme pour l'enfant à naître exposé pendant la gestation :

- En 2016, une étude publiée dans *Jama Pediatrics* a mis en évidence un lien entre la prise de paracétamol pendant le second et troisième trimestre de la grossesse et l'augmentation du risque de certains troubles du comportement comme l'hyperactivité [41].
- La prise de paracétamol, d'autant plus sur de longues périodes (une à quatre semaine selon différentes études) et en association avec d'autres analgésiques, pourrait constituer durant la grossesse un facteur de risque d'anomalies du développement de l'appareil reproducteur masculin [5][44]. Il agirait comme un perturbateur endocrinien de par un effet anti-androgène [45].
- Il pourrait exister aussi une relation entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et plus spécialement au cours du premier trimestre, et le risque pour les enfants de souffrir de problèmes respiratoires ou d'asthme avant l'âge de 7 ans [46].

Les auteurs restent toutefois très prudents et conscients des difficultés des investigations et n'écartent pas l'hypothèse qu'un autre facteur, lié à la prise de paracétamol comme l'affection qui a causé cette prise, pourrait expliquer l'effet pathologique observé.

A. Difficulté des méthodes de recueil des données[47]

Plusieurs méthodes de recueil de données évaluant la consommation de médicaments chez la femme enceinte sont utilisées, mais elles sont souvent difficiles à établir.

Les chercheurs doivent faire face à de nombreuses difficultés dans leur méthode de recueil de données :

- des questions de bioéthique,
- des biais de mesures : biais de mémorisation, l'absence de prise en compte de l'automédication par le patient par exemple,
- des facteurs de confusion : la confusion entre l'indication de la prise et la prise même du médicament.

Pour étudier le rôle causal d'un facteur, le risque relatif est mesuré à l'aide d'outils statistiques afin d'évaluer une association statistique entre un marqueur de risque R et la maladie M. Cette association peut correspondre à trois cas de figure : soit une causalité (R cause M), soit une causalité inverse (M cause R), soit une confusion (un facteur X cause R et M).

1. Méthodes de recueil des données [14][48][49]

Les données peuvent être tirés de sources existantes telles que des rapports de cohorte nationale mais aussi des registres nationaux ou hospitaliers : registres de malformations congénitales, registres de grossesses, registre des patients hospitalisés pour un Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), etc.

Les données peuvent être recueillies, après autorisation des participant(e)s, selon deux approches différentes :

- soit une démarche rétrospective par un questionnaire après l'accouchement,
- soit une démarche prospective par la note de ses prises médicamenteuses par la patiente tout au long de sa grossesse.

L'approche prospective de cohorte consiste à recruter des sujets indemnes de la pathologie d'intérêt et de les suivre au cours du temps pour identifier au niveau individuel la survenue

de cette pathologie. Généralement, l'exposition au facteur environnemental chez chacun des sujets est estimée lors de l'inclusion dans la cohorte, cette mesure pouvant être actualisée au cours du suivi.

L'étude cas-témoins consiste à recruter d'une part des personnes présentant l'événement de santé d'intérêt, et d'autre part un groupe de personnes comparables mais ne présentant pas l'événement de santé (ou témoins). L'exposition aux facteurs environnementaux, ainsi que le niveau des facteurs de confusion potentiels, sont estimés chez chacun des sujets.

En principe, l'approche de cohorte est privilégiée. Dans cette approche, une randomisation de l'exposition serait l'idéale, mais elle est rarement possible, pour des raisons éthiques, en particulier si l'exposition est potentiellement néfaste. C'est donc l'approche de cohorte qui, par sa nature prospective, permet d'aller vers une mesure de chaque facteur dans la période pertinente, de façon prospective, et, en reconstituant précisément la chronologie des expositions et événements de santé, et d'éviter les biais de causalité inverse. Toutefois cette approche peut dans certains cas se révéler très lente et coûteuse à réaliser, et, dans certaines situations, l'étude cas-témoins apportera en un temps et pour un coût plus limités une information de qualité quasi équivalente.

Pour étudier le rôle causal d'un facteur, il est cependant important d'être précis dans le choix des variables à prendre en compte et dans l'analyse des biais susceptibles de se produire.

2. Bioéthique, biais de mesures et facteurs de confusion [49][50][51][52]

L'éthique biomédicale (ou bioéthique) est un domaine interdisciplinaire qui s'intéresse à l'étude systématique des problèmes éthiques que posent la recherche, la médecine et la société.

Dans le cas des études chez la femme enceinte, ces problèmes bioéthiques peuvent être de manière générale les suivants : tests et dépistages, sauvegarde de l'individu et choix des parents, communication intégrale de l'information, confidentialité ou devoir d'information des membres de la famille présentant un risque, protection de l'information génétique

contre une tierce partie institutionnelle, conseil directif ou non directif, utilisation non médicale du diagnostic prénatal, exposition de la femme enceinte à un potentiel toxique, et différents aspects de la recherche et des investigations.

Parallèlement, la Haute Autorité de Santé (HAS) nous rappelle que ces différentes enquêtes soulèvent le problème de la validité des études basées sur des questionnaires :

- Le biais de mémorisation, qui se manifeste par un individu qui se souviendra parfois plus facilement d'une exposition ancienne, parce qu'il se sent plus concerné qu'un témoin qui fera moins d'efforts. Ou inversement, il pourra avoir tendance inconsciemment ou non à minimiser une exposition s'il se sent responsable de son état de santé actuel. Les consommations d'alcool sont un exemple classique de sous-déclaration habituelle de la part des malades. Pour éviter ce biais de mesure, certaines enquêtes privilégieront par exemple des questionnaires portant seulement sur la semaine précédant le questionnaire.
- Le mode déclaratif seul soulève aussi le problème de fiabilité et de sous-estimation de l'automédication.
- L'absence de prise en compte de l'automédication par la patiente s'explique par une possible banalisation de l'automédication. Elle a lieu à l'initiative du patient, hors prescription médicale, et est considérée par le patient comme n'ayant pas une importance majeure, quitte à ne pas en faire part aux enquêteurs. Ce biais est difficilement évitable, il convient aux enquêteurs de le rappeler aux patients dans leurs méthodes de recueil.

Une autre problématique importante retrouvée dans ces études est l'association indirecte. Un cas particulier de l'association indirecte est celle qui est due à un facteur de confusion ou facteur concomitant. Ce type d'association est particulièrement fréquent en épidémiologie. Il se produit dans les circonstances suivantes : on observe une liaison entre un facteur dont on étudie le rôle (R) et une maladie (M) ; par ailleurs existe un autre facteur, le facteur de confusion (X), lui-même lié à la fois au facteur étudié et à la maladie. La présence du facteur de confusion peut produire l'association observée initialement, même si le facteur dont on étudie le rôle et la maladie sont indépendants (X cause R et M).

Par exemple, l'absence ou l'indication(s) de la prise de paracétamol peut causer la pathologie elle-même plutôt que l'administration de la molécule, c'est un facteur de confusion dans les études présentées ultérieurement.

Il existe des méthodes qui permettent de prendre en compte un ou plusieurs facteurs de confusion et de les neutraliser, afin de vérifier si le facteur étudié est bien lié lui-même à l'événement recherché. Ces méthodes reposent sur le choix des sujets inclus dans l'enquête et sur des techniques statistiques adaptées.

Les études sont également limitées par l'absence d'évaluation précise de la période d'exposition, de la dose ou de la durée de l'exposition. Toutes les études, y compris celles basées sur les registres, devraient essayer de traiter l'exposition dans des périodes de temps spécifiées de la grossesse. Les informations sur le moment de la prise, la dose et la durée d'exposition doivent être enregistrées aussi précisément que possible. Même si cela reste très compliqué à mettre en œuvre.

3. Validité des études [48][53]

Des niveaux élevés de qualité de recueil ont été obtenus en recourant à l'inscription prospective directe, soit spécifiquement pour les études sur l'exposition à la grossesse, soit par des contacts réguliers avec un fournisseur de soins de santé, comme lors des visites prénatales.

Idéalement, les médicaments doivent être étudiés individuellement car tous les membres d'une classe de médicaments donnée n'ont pas nécessairement le même potentiel d'effets indésirables sur la grossesse et / ou le développement du fœtus.

Concernant l'événement recherché et le risque, la validité de l'information dépend de la précision du diagnostic et de l'enregistrement.

Les stades de développement critiques pour les organes individuels devraient être utilisés pour optimiser la collecte et l'interprétation des données. Les dates d'exposition sont importantes, car les périodes sensibles pour des malformations spécifiques peuvent être inférieures à une semaine.

La plupart des rapports et des études se concentrent sur les malformations létales ou graves en utilisant la terminologie médicale internationale standard, le plus souvent la Classification Internationale des Maladies 10^{ème} révision (CIM10) élaborée par l’OMS.

Des malformations mineures, en particulier si plusieurs d'entre elles surviennent chez un nouveau-né, peuvent indiquer un risque de malformations majeures et, par conséquent, les informations sur les malformations mineures ne doivent pas être écartées.

B. Exposition prénatale au paracétamol et neuro-développement de l’enfant

[11][28][31][34][54][55][56][41][42][43][57]

Le paracétamol ne fait pas partie des médicaments déconseillés, voire interdits, aux femmes enceintes. Et pourtant, des études publiées ces quinze dernières années mettent en évidence des risques pour le développement comportemental de l’enfant à naître.

Malgré l'utilisation intensive du paracétamol pendant la grossesse, les données sur ses effets potentiels sur les résultats neuro-développementaux manquent.

Les études analysées dans cette thèse ont été réalisées pendant ces dix dernières années et sont les premières à se poser la question du paracétamol chez la femme enceinte et des éventuelles séquelles pour l’enfant.

Pour évaluer l’association de l’exposition prénatale au paracétamol au neuro-développement de l’enfant, nous allons nous baser sur quatre études épidémiologiques :

- L’étude norvégienne de Ragnhild Eek Brandlistuen et *al.* de 2013, qui a recueilli des données sur 48 631 couples mère-enfant [43]
- L’étude danoise de Zeyan Liew et *al.* de 2014, qui a recueilli des données sur 64 322 couples mère-enfant [42]
- L’étude espagnole de Claudia B. Avella-Garcia et *al.* de 2016, qui a suivi 2 644 couples mère-enfant [57]

- Et l'étude anglaise de Evie Stergiakouli et *al.* de 2016, qui a suivi 7 796 couples mère-enfant [41]

1. Avant-propos sur les études [41][42][43][57]

Les études, récentes, sont plusieurs à s'être établies sur les bases de données Nationales comme la base de données danoise ou la base de données norvégienne MoBa, conduite par le Norwegian Institute of Public Health (NIPH).

Le NIPH a voulu constituer une base de données norvégienne de haute qualité : MoBa, une étude de cohorte prospective au cours de la grossesse. MoBa, ou The Norwegian Mother and Child Cohort Study, est une étude norvégienne unique en son genre ayant regroupé plus de 90 000 femmes enceintes entre 1998 et 2008, avec également plus de 70 000 participations de pères.

Pendant ces cohortes nationales, des données biologiques et des questionnaires ont été recueillis depuis la 17^{ème} semaine de grossesse. On demandait aux femmes enceintes de reporter leurs consommations de paracétamol aux semaines 17 et 30, et à 6 mois postpartum.

Nombreuses études ont donc utilisé les données recueillies dans les bases de données nationales afin de rechercher les effets du paracétamol durant la grossesse sur le neuro-développement, le développement psychomoteur, le comportement et le tempérament à l'âge de trois ans.

L'étude épidémiologique de Ragnhild Eek Brandlistuen et *al.* publiée dans la revue *Journal of Epidemiology* en 2013 est un sous-projet de MoBa. L'originalité de ce travail est qu'au sein de l'échantillon, 2 919 paires de frère ou sœur du même sexe ont pu être analysées à des fins d'ajustement des facteurs génétiques ou familiaux.

Les chercheurs ont classé les couples frères-sœurs comme étant concordants lorsque les deux frères et sœurs étaient également exposés (exposés ou non exposés) et discordants à l'exposition lorsque les frères et sœurs avaient été exposés pour l'un et non exposés pour l'autre. Ils ont tenté de résoudre le problème de la comparabilité en gardant les facteurs maternels aussi constants que possible, en comparant la différence des résultats

développementaux entre frères et sœurs qui étaient discordants avec la différence entre frères et sœurs qui étaient concordants sur l'exposition au paracétamol durant la grossesse. C'est le « sibling-control ».

Ce modèle de « sibling-control » est particulièrement approprié pour différencier l'effet de la confusion familiale et génétique de l'effet du médicament parce que les frères et sœurs partagent l'environnement familial et 50% de leur prédisposition génétique, mais peuvent différer sur l'exposition aux médicaments pendant la grossesse.

En comparant les enfants qui ont été exposés au paracétamol pendant la grossesse avec des frères et sœurs non exposés du même sexe, les chercheurs pourraient contrôler divers facteurs génétiques et environnementaux, en plus d'autres facteurs importants comme les infections, la fièvre, l'utilisation d'autres médicaments, la prise d'alcool et le tabagisme.

Les facteurs de confusion possibles liés à la santé maternelle avant et pendant la grossesse comprenaient les infections respiratoires, urinaires, vésicales, génitales, la diarrhée, la grippe, la fièvre, les maux de dos et les maux de tête ou la migraine.

L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de triptans, d'opioïdes, d'autres analgésiques, de benzodiazépines, d'antidépresseurs, d'antipsychotiques et d'antiépileptiques a été enregistré et regroupé en tant que co-médication.

Pour rechercher si la maladie sous-jacente pourrait être la cause de l'effet sur les enfants, et non le paracétamol lui-même, ils ont examiné un autre type d'analgésique avec un autre type de mécanisme d'action : l'ibuprofène, AINS.

Les mères ont également signalé leur détresse psychologique, anxiété et dépression.

D'autres facteurs confondants potentiels incluaient l'âge maternel à l'accouchement, les années entre les grossesses, la parité, le tabagisme pendant la grossesse et la consommation d'alcool pendant la grossesse.

Afin de faire la différence entre l'utilisation à court-terme et celle à long-terme, ils ont divisé les enfants exposés au paracétamol in utero en deux groupes en fonction de la durée d'exposition pendant la grossesse : exposition entre 1 et 27 jours et exposition pendant 28 jours ou plus.

La disponibilité de plusieurs critères pour évaluer les résultats des Troubles du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) utilisés dans l'étude danoise de Zeyan Liew et

al. de 2014 est un point fort. C'est-à-dire qu'en plus de leurs questionnaires, les chercheurs ont utilisé des informations sur les diagnostics hospitaliers d'hyperkinésie (ou troubles hyperkinétiques, hyperkinetic disorders HKD) et des informations sur les médicaments pour le TDAH prescrits aux enfants à partir de registres médicaux et pharmaceutiques complets à l'échelle nationale. Par exemple, ils ont récupérés des données sur le méthylphénidate qui est un indicateur hautement spécifique pour un diagnostic de TDAH et il n'a qu'une seule indication rare supplémentaire - la narcolepsie.

L'évaluation des doses de paracétamol étant inexistantes dans toutes les études car trop compliqué à mettre en place dans les questionnaires et reprenant les biais du mode déclaratif seul expliqué plus haut, des chercheurs ont distingué les femmes enceintes selon leur degré de consommation : jamais de paracétamol, prise sporadique ou prise persistante pendant la grossesse. Ils ont aussi cherché à distinguer la période d'exposition lors de la grossesse (1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse) ou la durée d'exposition (plus ou moins de 28 jours).

Evie Stergiakouli de l'Université de Bristol, Royaume-Uni et ses coauteurs se sont intéressés au lien entre les problèmes de comportement chez l'enfant et l'utilisation prénatale et post-natale de paracétamol des mères ainsi que celle de leur partenaire. Le questionnaire a pris en compte l'utilisation de paracétamol chez la femme enceinte à 18 et 32 semaines de grossesse et lorsque les enfants étaient âgés de 5 ans. Les problèmes de comportement déclarés par les mères ont été évalués par un autre questionnaire lorsque les enfants concernés étaient âgés de 7 ans.

2. Mesure des troubles neuro-développementaux [41][42][43][57]

Les chercheurs ont modélisé le développement psychomoteur incluant différents critères concernant la communication, le développement moteur, la motricité fine et globale ; les problèmes de comportement extériorisant et intériorisant ; et le tempérament de l'enfant incluant l'évaluation de l'émotivité, l'activité, la sociabilité et la timidité. Ces critères ont été basé sur l'exposition prénatale au paracétamol par régression linéaire généralisée, ajustée pour un certain nombre de facteurs fébriles, la maladie, les infections et l'utilisation de co-médicaments pendant la grossesse.

a) *Troubles psychomoteurs [41][42][43][57][58][59][60]*

Le développement psychomoteur a été évalué par des items de la version norvégienne validée du Questionnaire Ages and Stages (ASQ). Ce questionnaire est très largement répandu en France et dans d'autres pays pour évaluer les compétences de l'enfant dans les différents domaines de son développement. Les réponses des parents sont considérées comme fiables.

Le tableau 6 rappelle les étapes clés du développement psychomoteur de l'enfant :

DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DE L'ENFANT : les étapes clés				
Age	Motricité	Préhension	Relationnel	Langage
Naissance	Hypertonie des membres			
1 mois	Hypotonie axiale		Sourire réponse	
2 mois	Réflexes archaïques			Vocalise
3 mois	Tenue de Tête	Secoue un hochet Main attirée par objet	Rit aux éclats	Gazouille
4 mois				
5 mois				
6 mois	Assis avec appui	Attrape un objet pince cubito-palmar	Reconnaît les visages familiaux	Babille
7 mois				
8 mois				Sons bisyllabiques
9 mois	Assis sans appui Debout avec appui 4 pattes	Passe les objets d'une main à l'autre Pince pouce-index	Peur de l'étranger	Papa, maman
10 mois				
11 mois				
12 mois	Debout sans appui	Remet le rond dans son trou	Donne l'objet	5-10 mots
18 mois	Marche			
24 mois	Court Monte les escaliers	Superpose plusieurs cubes	Obéit aux ordres simples	Associe deux mots Dit son prénom
3 ans		Trace un trait vertical Latéralité acquise		
4 ans	Saute	Copie un cercle	Jeux collectifs	
5 ans	Marche sur les talons	Copie un carré		Début de l'écrit
6 ans		Copie un losange		Début de lecture

Tableau 6 : Les étapes clés du développement psychomoteur de l'enfant [9]

Généralement, on distingue les habiletés de la motricité globale et de la motricité fine. La première est peu influencée par l'intelligence et l'environnement et les séquences d'acquisition sont peu affectées par les déficiences sensorielles spécifiques, comme la cécité ou la surdité. La motricité fine, qui concerne essentiellement les habiletés de manipulations, est dépendante outre de la maturation cérébrale, des capacités perceptives visuelles et cognitives de l'enfant.

A l'aide de ces éléments, les chercheurs ont demandé aux mères d'observer l'enfant et d'évaluer la maîtrise de différentes compétences en utilisant les réponses suivantes : oui, très souvent ; oui, parfois ; pas encore ; et ne sais pas. Six éléments ont évalué les compétences de communication. Quatre ont évalué la motricité fine et brute. Les scores moyens ont été calculés et standardisés (données non montrées).

Dans l'étude de cohorte « sibling-controlled », les chercheurs ont trouvé un lien avec différents problèmes psychomoteurs concernant :

- Le développement moteur,
- La motricité globale,
- La motricité fine,
- Et la communication.

En lien avec le développement psychomoteur, les études ont également révélé que l'utilisation de l'acétaminophène chez la mère pendant la grossesse était associée à un risque plus élevé d'HKD, et de comportements semblables à ceux du TDAH chez les enfants.

b) Troubles de l'attention : HKD et TDAH
[41][42][43][57][58][59][60][61][62][63]

Le TDAH est un trouble neuro-développemental chronique qui concerne de 3,5 à 5,6% des enfants d'âge scolaire en France. Il entraîne une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire et de la qualité de vie.

Le TDAH est défini comme un regroupement de symptômes. Ceux-ci se répartissent selon 3 axes principaux que sont le déficit d'attention (ou inattention), l'hyperactivité et l'impulsivité. Selon les classifications internationales, un certain nombre de critères doivent être présent pour chacune de ces 3 dimensions, depuis plus de 6 mois au moins, avant l'âge de 5 ans et dans différentes situations de vie (école, famille loisirs), pour que le diagnostic puisse être porté.

Les résultats d'HKD et de TDAH ont été évalués à l'aide de différents outils.

Différents tests ont été utilisés :

- Au moyen d'une batterie de tests : McCarthy Scales of Children's Abilities (MCSA) pour évaluer le développement cognitif et psychomoteur,
- l'échelle californienne de compétences sociales préscolaires (CPSCS) pour l'évaluation des compétences sociales,
- Childhood Autism Spectrum Test (CAST) qui quantifie les symptômes du spectre autistique,
- les critères du TDAH selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition (DSM IV) pour identifier les symptômes d'inattention et d'hyperactivité, d'impulsivité,
- et Kiddie Continuous Performance Test (K-CPT), un test informatisé qui évalue la fonction d'attention, le temps de réaction, la précision et le contrôle des impulsions.

Les résultats d'HKD et de TDAH ont aussi évalués les rapports des parents sur les comportements associés au TDAH chez les enfants de 7 ans. Ces derniers ont évalué les comportements de type TDAH chez les enfants à l'aide du Questionnaire sur les forces et les difficultés (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ), un outil de dépistage qui évalue cinq domaines : symptômes émotionnels, problèmes de conduite, hyperactivité, relations avec les pairs et comportement pro-social chez les enfants et adolescents de 4 à 16 ans.

Les résultats ont également été évalués grâce aux diagnostics hospitaliers d'HKD : un diagnostic HKD a été identifié pour les enfants dès leur cinquième anniversaire ou après, en s'appuyant sur le Registre national des hôpitaux danois et le Registre central psychiatrique danois pour toutes les admissions pendant la période de suivi. Enfin, ils ont recherché des enfants pour lesquels des prescriptions comptait 2 médicaments ou plus indiqués contre le TDAH (méthylphénidate, atomoxétine ou modafinil).

Le développement psychomoteur est lié aux troubles de l'attention et aux symptômes du spectre autistique. Ces effets peuvent être différents en fonction du sexe de l'enfant.

En effet, récemment l'étude espagnole d'Avella-Garcia et *al.* De 2016 rapporte pour la première fois des effets différents sur les garçons et les filles : le paracétamol est fortement associé aux symptômes liés à des défauts d'attention et à l'hyperactivité chez les filles et les garçons. Tandis qu'il est associé de manière plus importante aux symptômes du spectre autistique chez les garçons.

En comparant constamment aux enfants non-exposés, les chercheurs ont trouvé une augmentation de 30% du risque de déficit pour certaines fonctions d'attention, et une augmentation des symptômes cliniques du spectre autistique chez les garçons.

Ces associations semblent être liées à la fréquence d'exposition au paracétamol.

c) Troubles du comportement et de tempérament [41][42][43][57][64]

L'étude anglaise d'Evie Stergiakouli parue en 2016 dans la revue scientifique *Jama Pediatrics* rapporte que 5% des enfants exposés ont eu des problèmes de comportement.[41]

Les résultats de l'étude suggèrent que l'utilisation prénatale de paracétamol par les mères à 18 et 32 semaines de grossesse était associée à un risque accru de développer des problèmes comportementaux.

L'étude norvégienne de Ragnhild Eek Brandlistuen et *al.* de 2013, les comportements d'extériorisation et d'intériorisation ont été mesurés par la liste de contrôle du comportement des enfants (Child Behaviour Checklist, CBCL).

La CBCL contient deux sections et un examen de compétence de 20 questions, suivie de 120 questions de comportement émotionnel. Un aide-mémoire est conçu pour les très jeunes enfants, âgés de moins de cinq ans.

Les chercheurs ont sélectionné 20 items de la CBCL qui représentaient :

- des sous-échelles du domaine d'intériorisation
 - o «émotionnellement réactif»
 - o «anxieux / déprimé»
 - o «plaintes somatiques»
- et des sous-échelles du domaine extériorisant
 - o «problèmes d'attention»
 - o «comportement agressif»

Le tempérament a été évalué par le questionnaire sur le caractère émotionnel, l'activité et la timidité (EAS), établi par Buss & Plomin en 1984. L'EAS mesure les quatre dimensions du tempérament:

- émotivité (irritabilité / colère),
- activité,
- sociabilité (affection et approche positive),
- et timidité (peur des étrangers, inhibition sociale).

Au sein de chaque dimension, trois questions sur cinq ont été sélectionnées pour être utilisées dans MoBa. Cinq catégories de réponses étaient disponibles, allant de «très typique» à «pas du tout typique». Les versions abrégées de l'EAS se sont révélées aussi fiables et précises que l'original. Les scores moyens ont été calculés et standardisés.

3. Résultats et conclusions [41][42][43][57]

Les résultats de l'étude espagnole de 2016 publiés dans *l'International Journal of Epidemiology* montrent une augmentation de 30 % du risque de troubles de l'attention et de symptômes autistiques chez les enfants les plus exposés au paracétamol. Cette étude rapporte pour la première fois différents effets en fonction du genre, avec une tendance des symptômes du spectre autistique observés majoritairement chez les garçons. A contrario, les symptômes liés à l'attention et l'hyperactivité ont été observés chez les filles et les garçons.

Concernant l'exposition à long-terme, c'est-à-dire pendant plus de 28 jours, dans l'analyse norvégienne de la fratrie, l'exposition prénatale au paracétamol était associée à un risque de mauvais fonctionnement moteur global, à un retard de marche, à de mauvaises capacités de communication, à des problèmes de comportement extériorisant et intériorisant, à une émotion négative et à un tempérament actif. Ils n'ont trouvé aucun effet d'interaction entre le trimestre et l'exposition sur aucun des résultats.

En utilisant des données prospectives de vastes cohortes de femmes enceintes avec une longue durée de suivi et une évaluation des résultats basée sur le registre, les études ont constaté également que les enfants dont la mère prenait du paracétamol pendant la grossesse couraient un risque plus élevé de recevoir un diagnostic hospitalier de HKD, d'utiliser des médicaments contre le TDAH, ou d'avoir des comportements semblables à ceux du TDAH à l'âge de 7 ans. Ces risques augmentent avec une fréquence d'utilisation du paracétamol plus élevée.

Toutes les études indiquent que la fréquence d'utilisation du paracétamol et l'exposition à long terme (pendant plus d'un trimestre) montrent des associations plus fortes entre l'exposition au paracétamol et les risques de développer des troubles neuro-comportementaux chez l'enfant.

Concernant l'exposition prénatale au paracétamol à court terme, la même tendance a été observée avec le paracétamol pris pendant moins de 28 jours, selon l'étude norvégienne de 2013, mais de manière bien plus faible. Cependant, après ajustement pour les covariables importantes, l'exposition au paracétamol n'était liée qu'à un mauvais fonctionnement moteur global, à un comportement d'externalisation et à une émotionnalité négative.

Pour évaluer la spécificité de leurs résultats, les chercheurs ont analysé les effets de l'ibuprofène concernant les résultats associés à la prise de paracétamol dans une analyse de contrôle sœur. Concernant ces résultats, ils n'ont trouvé aucune association avec l'ibuprofène, ce qui suggère un effet spécifique du paracétamol moins susceptible d'être confondu par l'indication.

Les problèmes de santé mentale de la mère, d'inflammation, d'infections pendant la grossesse et d'autres facteurs de confusion potentiels ont été évalués et ne semblent pas représenter des facteurs de confusion dans ces résultats.

Le paracétamol est l'analgésique de premier choix pour soulager la douleur et la fièvre pendant la grossesse. Il est donc préoccupant que plusieurs études aient signalé que l'exposition prénatale risque d'entraîner des altérations du développement à la fois dans le cerveau et dans l'appareil reproducteur.

C. Exposition prénatale au paracétamol et développement reproducteur masculin de l'enfant [45][5][65]

Plus de la moitié des femmes enceintes dans le monde occidental rapportent la prise d'analgésiques légers, et certains de ces médicaments ont été associés à des effets anti-androgènes dans les expériences sur les animaux. Le développement neuronal des garçons, en particulier, pourrait être affecté.

En effet, les chercheurs remettent en cause la prise de paracétamol pendant la grossesse quant à ses effets sur la masculinisation du cerveau et les comportements de l'enfant : l'utilisation prolongée de l'antidouleur par les femmes enceintes pourrait être un facteur de risques de développer une cryptorchidie ou testicule non descendu. Cette exposition prénatale pourrait également réduire la production de testostérone et provoquerait chez les bébés de sexe masculin une baisse du désir sexuel à l'âge adulte.

Pour évaluer l'association de l'exposition prénatale au paracétamol et du développement masculin de l'enfant, nous allons nous baser sur trois études épidémiologiques :

- L'étude danoise de David Møbjerg Kristensen et *al.* de 2011, qui a réalisé des expériences *in vivo* et *ex vivo* sur des souris de laboratoire, et qui utilise une cohorte humaine incluant 2297 femmes enceintes [5]
- L'étude irlandaise de Sander van den Driesche et *al.* de 2015, qui a évalué l'influence de l'exposition prénatale au paracétamol sur la production de testostérone à l'aide d'un modèle animal : 324 fragments de testicules fœtaux humains ont été greffés sur 64 souris hôtes [45]
- Et l'étude danoise de Anders Hay-Schmidt et *al.* de 2017, qui a évalué l'influence de l'exposition prénatale au paracétamol et à l'aniline, un précurseur environnemental du paracétamol, sur les défauts de masculinisation à l'aide d'expériences sur les souris également [65]

1. Avant-propos sur les études [45][5][65][66]

Une exposition réduite à la testostérone dans l'utérus a été associée à un risque accru d'infertilité, de cancer des testicules et de cryptorchidies.

La particularité des études de Sander van den Driesche et *al.* et de Anders Hay-Schmidt et *al.* sont les essais menés sur des souris de laboratoire.

Par exemple, les travaux de l'Université d'Edimbourg ont testé l'effet du paracétamol sur la production de testostérone chez des souris porteuses de greffons de tissu testiculaire humain. Il a été montré que ces greffons imitent la croissance et le fonctionnement des testicules en développement pendant la grossesse. Les scientifiques ont donné aux souris une dose quotidienne de paracétamol, sur une période de 24 heures ou sept jours. Ils ont mesuré la quantité de testostérone produite par les tissus humains une heure après la dernière administration de paracétamol.

Les travaux d'Anders Hay-Schmidt et *al.* de 2017 évaluent non seulement l'exposition au paracétamol mais aussi l'exposition à l'aniline. Les premières observations suggèrent que l'aniline est un précurseur du paracétamol. L'utilisation industrielle de l'aniline augmente dans le monde entier, avec une production estimée à plus de 5,6 millions de tonnes en 2016. Son exposition se fait par l'air, l'alimentation et l'eau, augmentant le risque d'exposition d'un grand nombre d'individus. Ces observations sont préoccupantes au vu des études récentes qui impliquent le paracétamol dans la perturbation de la reproduction.

Des études antérieures, comme l'étude danoise de David Møbjerg Kristensen et *al.* de 2011, sont des études de cohorte prospective, basées sur des questionnaires et des interviews téléphoniques, ayant montré un lien entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque de cryptorchidies chez le bébé masculin.

2. Mesure des troubles de masculinisation [45][5][65]

Les organes génitaux et le système nerveux des hommes sont activement masculinisés au cours du développement du fœtus et de la vie postnatale précoce par les actions combinées des prostaglandines et des androgènes, résultant en un comportement reproducteur typiquement masculin observé à l'âge adulte. L'exposition intra-utérine aux anti-androgènes contribuerait à l'augmentation récente des problèmes de reproduction chez les hommes.

a) Cryptorchidie [5][66][67][68]

La cryptorchidie est définie comme l'arrêt, lors de la vie foétale, de la migration du testicule en un point quelconque de son trajet normal entre la région lombaire où il se forme et le scrotum où il doit se trouver à la naissance.

C'est une malformation de plus en plus fréquente. En France, elle concerne 20 à 30 % des garçons prématurés et 2 à 4 % des nouveaux nés à terme.

L'étude de Kristensen et *al.* parue dans *Human Reproduction* en 2010 a utilisé trois différentes méthodes d'étude afin d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale au paracétamol et le risque de cryptorchidie, présentés en figure 7 :

- Une étude prospective chez l'homme où les femmes enceintes au troisième trimestre ont été spécifiquement interrogées sur leur utilisation d'analgésiques. Peu de temps après la naissance, la position testiculaire a été examinée par des pédiatres qualifiés.
- Une étude *in vivo* / intra-utérine dans laquelle des rates enceintes de rats ont été exposées aux analgésiques pendant leur gestation. Les critères observés étaient la mesure de la production de testostérone et la mesure de la distance anogénitale (AGD) du fœtus.
- Une étude *ex vivo* où des testicules de fœtus de rats mâles ont été incubés pendant 3 jours dans des milieux avec ou sans les composés testés. La concentration de testostérone et de prostaglandines dans les milieux a été mesurée après 24, 48 et 72 heures.

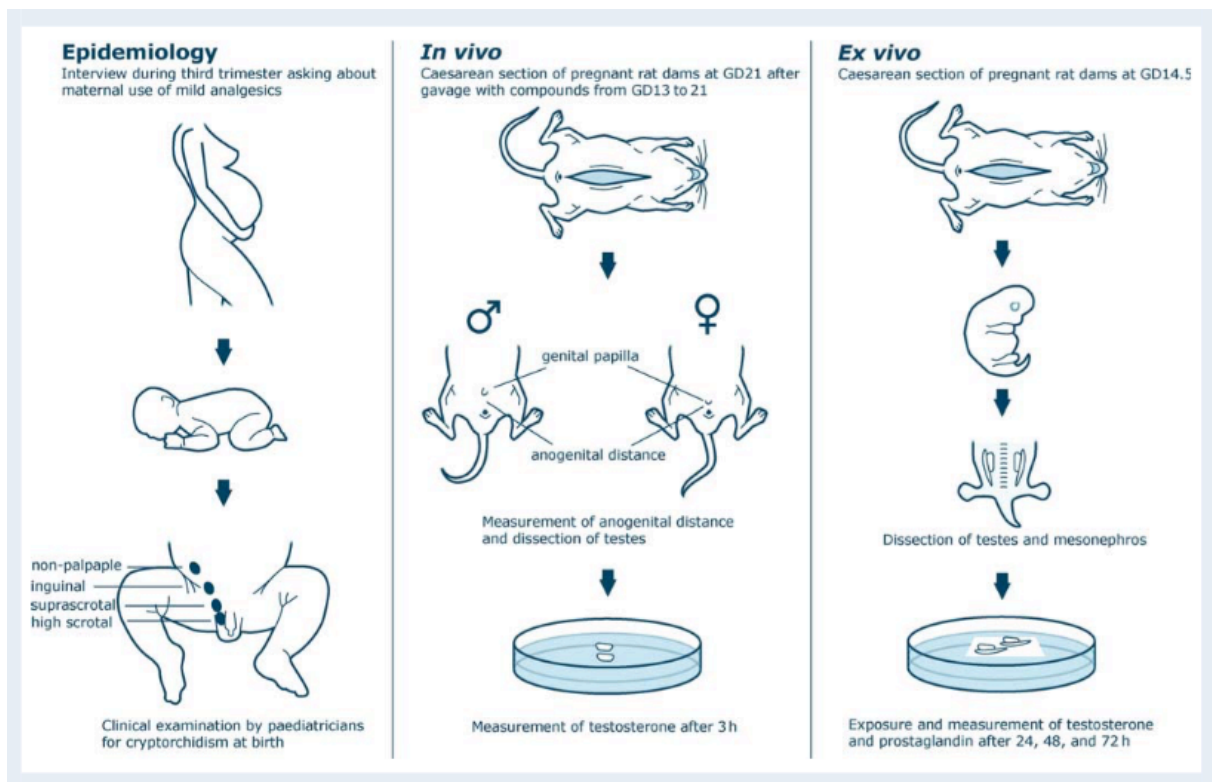


Figure 7 : Schéma des trois expérimentations réalisées dans l'étude de Kristensen et al. [5]

Dans la cohorte de naissance danoise, l'association d'analgésique et de cryptorchidie congénitale était dose-dépendante. En particulier, l'utilisation au cours du deuxième trimestre a augmenté le risque. L'exposition intra-utérine des rats au paracétamol a entraîné une réduction de l'AGD et a réduit la production de testostérone dans les testicules de rat foetal ex vivo.

b) Troubles de production de la testostérone [45][65][66]

La testostérone, produite dans les testicules, est cruciale pour la santé masculine. C'est la principale hormone sexuelle masculine qui aide à développer le corps masculin et la programmation masculine du cerveau.

Les taux plasmatiques de testostérone chez les hôtes xéno greffés ont été mesurés par dosage radio-immunologique compétitif.

Il a été constaté qu'il n'y avait aucun effet sur la production de testostérone après 24 heures de traitement au paracétamol. Cependant, après sept jours d'exposition, la quantité de testostérone a été réduite de 45%.

Ces modifications de la production de testostérone peuvent avoir des effets à très long terme. Un niveau réduit de testostérone au stade fœtal est également important pour les comportements des hommes adultes, affirme le professeur David Møbjerg Kristensen.

c) *Troubles des comportements masculins [45][5][65][66]*

Les comportements masculins observés chez les souris par les chercheurs impliquaient :

- l'agressivité chez d'autres souris mâles,
- la capacité de copuler
- et la nécessité d'un marquage territorial.

Les souris ont réagi significativement plus passivement que la normale pour les trois paramètres étudiés. Les mâles ont été beaucoup moins agressifs envers d'autres mâles, ils avaient de grandes difficultés à copuler et se comportaient plus comme des souris femelles quand il s'agissait de marquage territorial urinaire. Les souris mâles exposées au paracétamol dans l'utérus ont montré des changements dans le comportement de marquage urinaire à l'âge adulte et ont eu un affichage territorial moins agressif envers les intrus du même sexe.

De plus, les sujets dont la mère avait absorbé du paracétamol pendant la grossesse présentaient, une fois adultes, moins de pénétrations et d'éjaculations pendant l'accouplement que les mâles non exposés *in utero*. Avec pour conséquence majeure une importante diminution de la reproduction.

«Nous avons démontré qu'un taux réduit de testostérone signifie que les caractéristiques masculines ne se développent pas comme elles le devraient, ce qui affecte également la libido. Lors d'un essai, les souris exposées au paracétamol au stade fœtal étaient tout simplement incapables de copuler de la même manière que les souris de contrôle. Les programmes masculins n'ont pas été correctement établis pendant leur développement fœtal, cela peut être observé longtemps après dans leur vie d'adulte, ce qui est très inquiétant », explique David Møbjerg Kristensen.

3. Résultats et conclusions [45][5][65][66][69]

L'étude irlandaise de Sander van den Driesche et *al.* de 2015 sur les souris xénogreffées montre que l'utilisation à long terme, soit une semaine, d'exposition au paracétamol, aux doses thérapeutiques, réduit la production de testostérone par le fragment de testicule foetal humain xénogreffé, alors que l'utilisation à court terme, soit 24 heures, n'entraîne aucune inhibition durable de la production de testostérone. Parce que leurs résultats sont basés sur l'utilisation d'un modèle animal, il n'est pas possible de conclure sur une recommandation catégorique concernant l'utilisation du paracétamol par les femmes pendant la grossesse.

Dans l'étude danoise de Anders Hay-Schmidt et *al.* de 2017, l'exposition intra-utérine à l'aniline et au paracétamol à des doses environnementales et pharmaceutiques significatives a entraîné un raccourcissement de la distance anogénitale chez la souris. Le raccourcissement de la distance anogénitale est un marqueur sensible des taux foetaux d'androgènes qui chez l'homme sont associés à des malformations reproductives et à des troubles de la reproduction. En conclusion, les résultats évoquent un scénario où l'aniline, par sa conversion en paracétamol par une action antiandrogène, altère le développement reproducteur masculin.

D'après les résultats des recherches de l'équipe danoise publiée dans *Reproduction* la prise de paracétamol pendant la grossesse provoquerait chez les bébés de sexe masculin une baisse du désir sexuel à l'âge adulte.

L'étude danoise de cohorte chez l'homme de David Møbjerg Kristensen et *al.* de 2011, a conclu que l'exposition au paracétamol pendant les deux premiers trimestres était associée à une fréquence accrue de cryptorchidie. Plus précisément, l'exposition pendant plus de quatre semaines dans la fenêtre temporelle présumée de la programmation de la descente testiculaire, c'est-à-dire les semaines gestationnelles 8 à 14, a été associée à la cryptorchidie. En conclusion, la prise de paracétamol par la mère pendant plus de 4 semaines pendant la grossesse, en particulier pendant les premier et deuxième trimestres, peut modérément augmenter la fréquence de la cryptorchidie.

Ensemble, ces données suggèrent que l'exposition prénatale au paracétamol peut altérer le comportement sexuel des hommes à l'âge adulte en perturbant la programmation neurocomportementale sexuelle. Ces résultats s'ajoutent aux données de plus en plus nombreuses suggérant la nécessité de limiter l'exposition généralisée et l'utilisation de cet antalgique par les femmes enceintes.

D. Exposition prénatale au paracétamol et développement de l'asthme chez l'enfant [46][70][71]

Bien que la prise de paracétamol pendant la grossesse ne soit pas réglementée (car elle n'entraîne pas directement de danger sur la santé de la maman ou du bébé), elle ne serait pourtant pas sans risque sur le long terme. Il pourrait exister une relation entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et plus spécifiquement au cours du premier trimestre, et le risque pour les enfants de souffrir de problèmes respiratoires ou d'asthme.

Les études ont rapporté une association entre l'exposition prénatale au paracétamol et l'asthme ou la respiration sifflante dans la petite enfance. L'effet serait toutefois faible, avec une augmentation de risque de 11 à 22 %. Comme dans le cas des troubles du comportement, les scientifiques ne peuvent exclure que cette augmentation du risque d'asthme ne soit pas liée aux infections motivant la prise de paracétamol.

Pour évaluer l'association entre l'exposition prénatale au paracétamol et le développement de l'asthme chez l'enfant, nous allons nous baser sur trois études épidémiologiques :

- L'étude danoise de Cristina Rebordosa et *al.* de 2008, qui s'est basé sur la cohorte de naissance nationale incluant 66 445 femmes enceintes [46]
- L'étude américaine de Joanne E. Sordillo et *al.* de 2015, qui a inclus 1 490 couples mères-enfant à leur étude de cohorte longitudinale [70]
- Et l'étude norvégienne de Maria C. Magnus et *al.* de 2016, qui s'est basé sur la cohorte de naissance nationale MoBa incluant au maximum 53 169 enfants [71]

1. Avant-propos sur les études [46][70][71]

L'équipe de chercheurs norvégiens et l'équipe de chercheurs danois ont comparé les associations entre plusieurs conditions pendant la grossesse et l'asthme, dans le but d'examiner si l'exposition prénatale au paracétamol est associée au risque d'asthme ou de respiration sifflante dans la petite enfance. Ils ont utilisé les données provenant de cohortes nationales :

- la cohorte nationale de naissance norvégienne, MoBa
- et la cohorte nationale de naissance danoise, la Danish National Birth Cohort (DNBC). La DNBC est une étude de cohorte basée sur la population, d'environ 100 000 nouveau-nés recrutés entre 1996 et 2003. Les femmes ont été invitées à remplir un questionnaire et à participer à quatre interviews téléphoniques. Deux interviews pendant la grossesse et deux quand l'enfant avait 6 mois et 18 mois. Les femmes inscrites ont rempli un cinquième questionnaire lorsque l'enfant avait 7 ans dans le cadre de l'étude danoise. L'information sur l'utilisation du paracétamol par l'enfant a été obtenue à partir des entretiens à 6 mois et à 18 mois.

Les chercheurs danois ont également recoupé les données concernant leur population au registre de l'hôpital national danois pour enregistrer toutes les hospitalisations dues à l'asthme jusqu'à l'âge de 18 mois. En plus des informations récupérées dans les cohortes nationales et les registres hospitaliers, ils ont réalisés des entrevues structurées et des questionnaires à différents moments de la gestation, puis pendant la petite enfance.

L'étude américaine de Joanne E. Sordillo et *al.* de 2015 a étudié l'association de l'administration de l'analgésique pendant la grossesse et pendant la première année de vie, c'est-à-dire lors de la petite enfance avec des résultats liés à l'asthme avant et après le contrôle des infections des voies respiratoires précoces, qui constituait pour eux un facteur de confusion majeur lors des études antérieures. Cette étude a impliqué des femmes et des enfants inscrits dans leur projet nommé Viva, une étude de cohorte longitudinale sur les femmes enceintes et leur progéniture.

Les travaux de 2016 ont voulu éviter des facteurs de confusion importants et les chercheurs ont évalué la probabilité que l'association puisse résulter des trois indications les plus

fréquentes de l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse : la douleur, la fièvre et les infections des voies respiratoires et la grippe.

Pour examiner si les associations pourraient refléter des caractéristiques non mesurées influençant l'exposition comme les facteurs génétiques ou environnementaux, les chercheurs américains ont mis en place des contrôles négatifs. Par exemple, l'utilisation par la mère du paracétamol en dehors de la grossesse et l'utilisation du paracétamol par le père.

Enfin, puisque l'ibuprofène est utilisé pour plusieurs des mêmes indications que le paracétamol, les études ont également évalué l'association entre l'exposition prénatale à l'ibuprofène et le développement de l'asthme.

2. Mesures des troubles respiratoires [46][70][71]

Les chercheurs ont examiné les associations du paracétamol pendant la grossesse et l'enfance avec une respiration sifflante, un asthme et une sensibilisation allergénique dans la petite enfance, et l'enfance.

a) Respiration sifflante [46][70][71]

La respiration sifflante transitoire était définie dans l'étude américaine de Joanne E. Sordillo et *al.* de 2015 comme se produisant seulement dans les 18 premiers mois de la vie ; une respiration sifflante tardive se produisant seulement au cours des 12 derniers mois à l'âge de 7 ans et une respiration sifflante persistante comme des symptômes rapportés dans les deux périodes de temps.

L'exposition prénatale au paracétamol a été associée à une augmentation de la respiration sifflante dans l'enfance.

b) Asthme et troubles asthmatiques [46][70][71][72][73]

La survenue d'épisodes récurrents de dyspnée notamment expiratoire, avec sifflements, de toux, avec oppression thoracique surtout la nuit et au petit matin sont les symptômes cliniques de l'asthme.

L'exposition allergénique est l'un des principaux facteurs déclenchants de ces symptômes (les autres étant les infections virales, l'exercice, les changements climatiques, les rires, et les irritants respiratoires). A savoir qu'un antécédent personnel ou familial d'atopie et / ou d'asthme familial oriente fortement le diagnostic.

Au cours de l'entrevue de sept ans, le questionnaire d'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) a été utilisé dans l'étude danoise de Cristina Rebordosa et *al.* de 2008 pour obtenir des renseignements sur les symptômes d'asthme de leurs enfants, l'asthme diagnostiqué par un médecin, et les sifflements à 12 mois. ISAAC est un programme de recherche épidémiologique unique en son genre qui a été établi en 1991 pour étudier l'asthme, la rhinite et l'eczéma chez les enfants.

Dans l'étude norvégienne de Maria C. Magnus et *al.* de 2016, un enfant était considéré comme souffrant d'asthme, s'il avait eu des symptômes d'asthme et s'il avait eu une ordonnance de médicaments contre l'asthme au cours de l'année écoulée.

3. Résultats et conclusions [46][70][71]

Le paracétamol est fréquemment utilisé chez la femme enceinte et une augmentation de la prévalence de l'asthme chez les enfants exposés *in utero* a été observée chez les deux sexes et dans différents groupes d'âge et régions géographiques.

Pour commencer, concernant les contrôles négatifs réalisés au sein de l'étude norvégienne de Maria C. Magnus et *al.* de 2016, l'utilisation maternelle de paracétamol en dehors de la grossesse et l'utilisation paternelle de paracétamol n'étaient pas associées au développement de l'asthme. De même, l'utilisation de paracétamol par la mère au cours des 6 mois précédant la grossesse, ou les 6 premiers mois après l'accouchement, n'a montré aucune preuve évidente d'une association avec l'asthme chez les descendants.

La douleur était la principale raison de l'utilisation du paracétamol. Mais l'ajustement des modèles pour l'indication de l'utilisation n'a pas modifié les estimations du risque pour l'utilisation du paracétamol.

L'étude américaine de 2015 a montré que l'exposition prénatale au paracétamol n'a pas été associée à une sensibilisation aux allergènes dans la petite enfance ou la moyenne enfance.

Concernant les résultats de cette étude, les modèles non ajustés ont montré un risque accru d'asthme durant la petite enfance pour un apport accru en acétaminophène et en ibuprofène. L'acétaminophène prénatal était associé à une augmentation de l'asthme durant la petite enfance. Dès la petite enfance, de 3 à 5 ans, 18% des enfants exposés présentaient une respiration sifflante récurrente, 22% avaient un diagnostic d'asthme ou de maladie respiratoire réactionnelle chez un médecin et 40% avaient des résultats positifs pour la sensibilisation à l'allergène. À la mi-enfance, de 7 à 10 ans, 5,2% présentaient une respiration sifflante persistante, 19% présentaient un asthme courant et 53% avaient des résultats positifs aux tests de sensibilisation à l'allergène.

Les infections des voies respiratoires étaient associées à un risque accru d'asthme à la fois dans la petite enfance et dans la moyenne enfance. Après ajustement, le risque de développer une respiration sifflante persistante dans l'enfance ou plus tard a été réduit.

Les chercheurs norvégiens ont montré que 5,7% des enfants exposés présentaient un asthme courant à l'âge de trois ans et que 5,1% souffraient d'asthme à l'âge de sept ans.

L'étude danoise a montré que l'exposition prénatale au paracétamol était associée à la respiration sifflante et à l'asthme à la fois à 18 mois et à 7 ans. Une augmentation du risque d'asthme diagnostiqué par un médecin à l'âge de 7 ans était associée à l'utilisation du paracétamol au cours du premier et du troisième trimestre de la grossesse. L'utilisation de paracétamol au cours du premier trimestre a également été associée à un risque accru de respiration sifflante au cours des 12 derniers mois lorsque les enfants étaient âgés de 7 ans. Le risque le plus élevé a été observé pour l'association entre l'utilisation du paracétamol au cours du premier trimestre et la respiration sifflante persistante. Une respiration sifflante persistante était également associée à l'utilisation du paracétamol au cours du troisième trimestre ; cependant, après ajustement pour l'exposition pendant les autres trimestres, seule l'utilisation de paracétamol au cours du premier trimestre est demeurée statistiquement significative.

Les études ont examiné également l'utilisation de l'ibuprofène pendant la grossesse, les chercheurs n'ont trouvé aucune association entre l'utilisation de l'ibuprofène et l'asthme. De même, il n'y avait aucun schéma général de risque d'asthme lié à l'utilisation de l'aspirine pendant la grossesse ni pour des trimestres spécifiques.

L'étude la plus récente, datant de 2016, conclue qu'il y avait des associations entre l'asthme à 3 ans avec l'exposition prénatale au paracétamol et l'utilisation du paracétamol pendant la petite enfance. Les associations avec l'exposition prénatale au paracétamol ont été observées pour différentes indications telles que la douleur, les infections des voies respiratoires, la grippe et la fièvre. La douleur maternelle pendant la grossesse était la seule indication qui a montré une association à la fois avec et sans utilisation de paracétamol. Leurs résultats suggèrent que les associations ne peuvent pas être entièrement expliquées par la confusion par l'indication.

Au total, 5,7% des enfants présentaient un asthme courant à 3 ans, 5,1% présentaient un asthme courant à 7 ans et 4,8% avaient reçu des médicaments contre l'asthme à 7 ans.

Le nombre total de semaines d'utilisation du paracétamol pendant toute la grossesse, ou les semaines d'utilisation au cours de trimestres spécifiques, n'était pas associé à une probabilité plus élevée d'avoir un enfant asthmatique ou sifflant à l'âge de 7 ans.

Les travaux de 2008 concluent que l'utilisation du paracétamol pendant toute la période de grossesse est associée à un risque accru, statistiquement significatif, d'asthme ou de bronchite diagnostiqué par un médecin chez les enfants de 18 mois, d'hospitalisations dues à l'asthme jusqu'à 18 mois et d'asthme diagnostiqué par un médecin à 7 ans. Les risques les plus élevés ont été observés pour l'utilisation du paracétamol pendant le premier trimestre de la grossesse associé à la respiration sifflante persistante (respiration sifflante à la fois à 18 mois et à 7 ans).

PARTIE III :

DISCUSSION GENERALE

Le paracétamol est l'analgésique de premier choix pour soulager la douleur et la fièvre pendant la grossesse.

Il est donc préoccupant que plusieurs études aient signalé que l'exposition prénatale pourrait entraîner des altérations du développement de l'enfant à naître à la fois de type asthmatiques, neurocomportementaux mais aussi dans l'appareil reproducteur masculin.

A. Discussion des résultats

1. Forte consommation de paracétamol

Selon l'analyse des ventes de médicaments en France de l'ANSM de 2013, la première classe du marché pharmaceutique est la famille des antalgiques, avec le paracétamol comme premier représentant. Cette consommation est en augmentation.

Cette consommation en excès peut être due au fait que de nombreuses spécialités disponibles en vente libre et souvent peu onéreuses contiennent du paracétamol associé ou non à d'autres molécules, pouvant rendre son identification parfois plus complexe et exposer ainsi à des conduites à risque de mésusage, voir de surdosage.

Parallèlement, le paracétamol est le médicament le plus couramment utilisé pour traiter la douleur et la fièvre pendant la grossesse dans de nombreux pays, que ce soit en automédication ou à la suite d'une prescription.

Cette forte croissance évoque une banalisation quant à l'usage de ces antalgiques. Cela montre l'impact que pourraient avoir les risques de développement liés à l'exposition prénatale au paracétamol, en terme de santé publique.

2. Quels risques pour l'enfant exposé *in utero* [46][57][70]

Des études épidémiologiques ont montré que l'exposition à long terme au paracétamol pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque de trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH).

Dans ces grandes cohortes nationales de naissance, DNBC et MoBa, avec des données prospectives, les enfants nés de mères qui prenaient du paracétamol pendant la grossesse étaient plus à risque de recevoir un diagnostic hospitalier de HKD, de TDAH ou de comportements semblables au TDAH pendant le suivi. Les associations étaient plus fortes pour l'utilisation de paracétamol pendant plus d'un trimestre, et pour une fréquence croissante d'utilisation de paracétamol.

Les scientifiques du Center for Research in Environmental Epidemiology de Barcelone sont arrivés à la même conclusion. Ils affirment que les bébés exposés pendant la grossesse présentaient non seulement des risques plus élevés d'hyperactivité et d'impulsivité mais étaient aussi plus susceptibles de développer des symptômes du spectre autistique, notamment les garçons.

L'auteure Claudia Avella-Garcia, a expliqué que « bien que nous mesurons les symptômes et non les diagnostics, une augmentation du nombre de symptômes chez un enfant peut l'affecter, même si ils ne sont pas assez graves pour justifier un diagnostic clinique d'un trouble neurodéveloppemental. »

L'étude de Cristina Rebordosa et *al.* montre en 2008 que les enfants prénatalement exposés au paracétamol présentaient un risque légèrement supérieur de respiration sifflante et d'asthme diagnostiqué par un médecin à 18 mois et à 7 ans. De plus, l'exposition prénatale au paracétamol était associée à un risque augmenté d'hospitalisation dû à l'asthme.

Cependant, l'étude de Joanne E. Sordillo et *al.* de 2015 a démontré une atténuation des associations entre l'apport précoce de paracétamol et les résultats liés à l'asthme chez les enfants après ajustement pour les infections respiratoires, cette étude met en évidence les risques de confusion dans toute analyse qui ne tient pas compte des infections des voies respiratoires.

L'importance relative de la confusion par indication reste difficile à déterminer. Cependant l'indication de l'utilisation par les mères semble avoir été un facteur de confusion maîtrisé.

Des associations similaires n'ont pas été observées pour les expositions prénatales à d'autres analgésiques.

Selon les chercheurs, l'absence d'effet dose-réponse est probablement moins importante, car le moment de l'exposition est souvent plus important que la dose pendant la grossesse.

La consommation du partenaire masculin n'a eu aucun impact sur la survenue de ces troubles. Cela a permis de conclure que les résultats n'étaient pas causés par des caractéristiques sous-jacentes ou des comportements de santé partagés par les parents.

Dans le cas où ces résultats reflèteraient des associations causales, le paracétamol ne devrait plus être considéré comme un médicament sans danger pendant la grossesse.

3. Mécanismes d'actions en cause [42][46][57][65][71]

«Les enfants exposés à l'acétaminophène avant la naissance présentent un risque accru de troubles comportementaux multiples ... Nos résultats suggèrent que l'association entre l'utilisation d'acétaminophène pendant la grossesse et les problèmes de comportement des enfants pendant la grossesse peut être due à un mécanisme intra-utérin. En raison de l'utilisation répandue de l'acétaminophène chez les femmes enceintes, cela peut avoir des implications importantes sur les conseils de santé publique », écrit Maria C Magnus et *al.*[71]

L'équipe de Barcelone a supposé que le paracétamol peut interférer avec le développement cérébral du fœtus. Le Dr Jordi Júlvez a commenté le raisonnement possible des effets du paracétamol sur le neurodéveloppement : «Le paracétamol peut être nocif pour le neurodéveloppement pour plusieurs raisons : tout d'abord, il soulage la douleur en agissant sur les récepteurs aux cannabinoïdes ; puisque ces récepteurs aident normalement à déterminer comment les neurones mûrissent et se connectent les uns aux autres, le paracétamol pourrait modifier ces processus importants, affecter le développement du système immunitaire ou être directement toxique pour certains fœtus qui pourraient ne pas avoir les mêmes capacités qu'un adulte pour métaboliser ce médicament, ou en créant un stress oxydatif. »

Cette étude suggère que le paracétamol perturbe le développement neuronal des enfants. Les garçons semblent plus affectés que les filles.

Le développement neuronal des garçons, en particulier, pourrait être affecté. Les chercheurs espagnols pensent que leur cerveau serait plus sensible aux interférences hormonales de par une action androgénique du paracétamol.

L'exposition *in utero* au paracétamol serait à l'origine d'une modification de la programmation neurocomportementale qui inhiberait les comportements sexuels adultes.

Des études récentes suggèrent que l'utilisation de l'acétaminophène chez la mère augmente le risque de cryptorchidie chez les garçons en raison de ses propriétés perturbatrices endocriniennes.

Les hormones maternelles telles que les hormones sexuelles et les hormones thyroïdiennes jouent un rôle critique, et il est possible que le paracétamol interfère avec le développement du cerveau en interférant avec les hormones maternelles ou par neurotoxicité, comme l'induction d'un stress oxydatif pouvant causer la mort neuronale.

Les données de recherche suggèrent que le paracétamol est un perturbateur hormonal, et des expositions hormonales anormales pendant la grossesse peuvent influencer le développement du cerveau du fœtus.

Le mécanisme d'action par lequel le paracétamol influencerait le risque de cryptorchidie peut être celui basé sur l'hypothèse suivante : Les inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX), l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique et possiblement le paracétamol, ont des propriétés perturbatrices endocriniennes chez la truite arc-en-ciel. Chez les humains, l'aspirine bloque la réponse androgénique à la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et, étant donné que la production d'androgènes stimulée par l'hCG est essentielle pour la descente normale des testicules, l'exposition aux inhibiteurs de la COX pendant la gestation peut nuire à la descente testiculaire. Le paracétamol, en agissant comme perturbateur endocrinien induirait ces mêmes effets.

Les androgènes et les prostaglandines sont connus pour être inhibés par le paracétamol. Grâce à des expériences d'exposition intra-utérine chez des souris, les chercheurs ont trouvé que l'exposition au paracétamol diminuait le nombre de neurones dans le noyau sexuellement dimorphique (SDN) de la zone préoptique (POA) de l'hypothalamus antérieur de la progéniture adulte mâle. De même, l'exposition au polluant environnemental et au précurseur du paracétamol, l'aniline, a entraîné une réduction similaire. La diminution du

nombre de neurones dans le SDN-POA est associée à des réductions du comportement sexuel masculin.

Après avoir observé les changements de comportement, le professeur Anders Hay-Schmidt, qui travaillait à l'époque au département de neuroscience et de pharmacologie pendant ses études à l'université de Copenhague, a étudié les effets spécifiques d'un manque de testostérone sur le cerveau. Les résultats sont clairement apparus ici : «La zone du cerveau qui contrôle la libido - le noyau dimorphique sexuel - avait moitié moins de neurones chez les souris qui avaient reçu du paracétamol que les souris témoins. L'inhibition de la testostérone a également entraîné une réduction de moitié de l'activité dans une zone du cerveau qui est significatif pour les caractéristiques masculines », explique-t-il.

Le paracétamol traverse le placenta et les risques liés aux troubles du développement de l'enfant peuvent être en lien avec la capacité limitée du fœtus à métaboliser le paracétamol. Chez les adultes, la principale voie de détoxification du paracétamol est la glucuroconjugaison, tandis que chez le fœtus, la principale voie métabolique est la sulfatation. La glucuroconjugaison débute à la 18^{ème} semaine de gestation et augmente jusqu'à la 23^{ème} semaine, ce qui pourrait être lié à un risque accru d'exposition au premier trimestre. La métabolisation du paracétamol en un oxyde hautement réactif, NAPQI, dépend de l'activité du système cytochrome P450 et de la glutathion-S-transférase (GST). Chez l'adulte, les enzymes du cytochrome P450 métabolisent 4-5% du paracétamol en NAPQI, et ce pourcentage augmente lorsque la glucuroconjugaison et la sulfuration sont saturées. Le NAPQI est ensuite détoxifié par la GST. L'expression de GST dans le poumon du fœtus diminue progressivement après la quinzième semaine de gestation et donc la capacité à détoxifier le NAPQI, ce qui pourrait être lié à une augmentation du risque lié à l'utilisation du paracétamol au cours du troisième trimestre.

Les équipes affirment que des investigations supplémentaires sont nécessaires pour établir le mécanisme par lequel le paracétamol pourrait avoir ces effets. Restera également à définir la dose de paracétamol, la durée d'exposition et les périodes d'exposition à partir de laquelle les risques augmentent.

B. Limites des études [42][43][65][71]

Les résultats présentés dans ces études doivent être interprétés à la lumière de plusieurs limites.

Premièrement, les taux de participation relativement faible pourraient potentiellement causer un biais de sélection. Une comparaison des participants au MoBa avec toutes les femmes norvégiennes ayant accouché au cours de la période d'inclusion a indiqué que plusieurs groupes à haut risque pourraient être sous-représentés. Cela pourrait influencer la possible généralisation des résultats.

De plus, les principales limites des informations recueillies dans les questionnaires sont l'absence de prise en compte de la quantité de paracétamol utilisée et la gravité des indications sous-jacentes. La classification des expositions prénatales au paracétamol au moyen de questionnaires aurait pu entraîner une classification erronée.

Les enquêteurs n'ont pas été en mesure d'évaluer l'influence de la posologie ou du nombre de comprimés pris parce que les mères étaient incapables de se souvenir correctement de cette information, et environ 28% des mères ayant déclaré utiliser le paracétamol étaient incapables de préciser la semaine d'utilisation. Ils n'ont pas pu faire la distinction entre l'utilisation continue pendant 28 jours ou plus et l'utilisation sporadique à long terme pendant la grossesse parce que le nombre de mères déclarant une utilisation continue était trop petit. Ainsi, ils ont assigné un trimestre d'exposition en fonction du moment de l'interview. Les études futures devraient inclure ces paramètres.

L'évaluation par auto-évaluation est une autre limite importante.

Les facteurs de sélection dits stables (par exemple le statut socio-économique) sont ajustés dans le modèle de cohorte « sibling-controlled », ainsi ce modèle semble contrôler les biais de sélection potentiel. Cependant, en l'absence d'une exposition distribuée aléatoirement, nous ne pouvons pas exclure que des facteurs de sélection variant d'une grossesse à l'autre puissent encore perturber les associations observées.

La difficulté supplémentaire à contourner était la confusion génétique et familiale.

L'utilisation du paracétamol pendant la grossesse peut être associée à plusieurs facteurs familiaux ou génétiques tels que le quotient intellectuel (QI), le statut socio-économique et

les problèmes neuro-développementaux. Lorsqu'ils ne sont pas contrôlés, ces facteurs peuvent entraîner une surestimation ou une sous-estimation des effets indésirables. Par exemple, les enfants atteints de TDAH pourraient avoir un terrain génétique favorable au développement de cette pathologie. L'environnement familial peut aussi être associé à des problèmes de comportements extériorisants. Ainsi, après exposition au paracétamol, un effet observé sur les problèmes de comportement extériorisant chez l'enfant pourrait être expliqué par une confusion génétique, voire environnementale.

Même si les résultats suggèrent que les associations ne peuvent pas être entièrement expliquées par la confusion par indication, la plupart des études ne traitent pas de ces facteurs de confusion. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité que l'association des expositions prénatales au paracétamol avec le développement de l'asthme, de troubles du comportement ou encore de troubles de masculinisation, puisse être partiellement médiée par la ou les indication(s) même du paracétamol plutôt que par la prise de paracétamol. Ces facteurs de confusion restent difficiles à évaluer.

L'évaluation d'autres facteurs de confusion potentiels incluait l'âge maternel à l'accouchement, les années entre les grossesses, la parité, le tabagisme pendant la grossesse, la consommation d'alcool pendant la grossesse, et également les facteurs liés à la santé de la mère avant et pendant la grossesse. La co-médication, c'est à dire l'utilisation concomitante d'AINS, de triptans, d'opioïdes, d'autres analgésiques, de benzodiazépines, d'antidépresseurs, d'antipsychotiques et d'antiépileptiques a été prise en compte.

Lors de l'évaluation globale des cohortes nationales, les enfants pourraient différer sur d'autres facteurs de confusion, tels que l'éducation maternelle et les maladies chroniques (asthme, allergie, rhumatisme ou hypothyroïdie).

La dose administrée aux souris était très proche de la dose recommandée pour les femmes enceintes. Étant donné que les essais sont limités aux souris, les résultats ne peuvent pas être extrapolés directement aux humains. Cependant, la certitude des chercheurs quant aux effets nocifs du paracétamol signifie qu'il serait inapproprié d'entreprendre les mêmes essais sur les humains, explique David Møbjerg Kristensen.

Finalement, on ne peut pas exclure la possibilité que des facteurs de confusion résiduels tels que des infections ou des maladies non déclarées puissent causer les effets observés. Les effets indésirables possibles liés à l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi, notamment en ce qui concerne la durée possible d'un effet et l'importance des expositions combinées prénatales et postnatales. Plus d'études montrant systématiquement les effets de l'exposition au paracétamol sont nécessaires pour déterminer la probabilité d'un effet de cause. En cas de réplication, ces résultats pourraient suggérer une limitation de l'usage à long terme du paracétamol pendant la grossesse.

C. Place et rôle du pharmacien d'officine [28][34][41][45] [71][74][75]

"En France, on a une surprescription de médicaments chez les femmes enceintes. On prescrit en moyenne 10 médicaments par femme enceinte, alors que dans les pays du nord on en est plutôt à deux-trois médicaments par grossesse", rappelle Dominique Martin, le directeur général de l'ANSM au micro d'Europe 1, le 23 octobre dernier. Ce dernier rappelle également qu'il existe "des interrogations" sur la prise d'antidépresseurs ou encore du Doliprane durant la grossesse, puisque les études ne s'accordent pas encore.

Actuellement, le paracétamol est le seul médicament antalgique autorisé tout au long de la grossesse, pour soulager les douleurs faibles à modérées.

Dans la rubrique « Patients à risque : prescription chez la femme enceinte » de l'édition 2017 du Dorosz, le paracétamol est indiqué dans plusieurs affections et/ou pathologies chez la femme enceinte y compris au premier trimestre.

Le CRAT le référence comme « le mieux connu chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse » et ajoute que « les données publiées sont très nombreuses et rassurantes ».

Mais compte tenu de la consommation généralisée de ce médicament par les femmes enceintes, de possibles effets toxiques pourraient avoir des conséquences importantes en termes de santé publique. Si ces effets néfastes se confirment, les autorités de santé

publique pourraient être amenées à revoir leurs recommandations sur la prise en charge de la douleur chez la femme enceinte.

La forte utilisation de paracétamol chez la femme enceinte et l'apparition de ces nouvelles études nous rappelle que ce médicament reste sous-évalué dans cette population, souvent pour des raisons qui nous paraissent à tous logiques : peu d'études du fait du problème éthique, des biais de mémorisation, de l'imputabilité souvent difficile à établir du fait d'autres facteurs durant la grossesse. Mais les auteurs mettent également en garde : "Cependant, le risque de ne pas traiter la fièvre ou la douleur pendant la grossesse doit être soigneusement pesé contre tout dommage potentiel du paracétamol à la progéniture." [41]

Actuellement, il faut souligner que les résultats ne justifient pas de changements dans les recommandations concernant l'utilisation du paracétamol chez les femmes enceintes. Le principe de précaution doit s'appliquer pour toutes les classes pharmacologiques, concernant la prescription médicamenteuse. Et si, malgré tout, le médicament doit être pris, la femme enceinte doit le prendre le moins longtemps possible et à la dose la plus faible efficace.

Il apparaît nécessaire d'insister tout particulièrement sur le rappel systématique de la posologie en fonction du poids et des risques de surdosages, tels que l'hépatotoxicité et le surdosage mortel, par les professionnels de santé, notamment chez les sujets de faible masse corporelle. Il est notamment important de faire un rappel systématique du mode de prise, notamment lors de la mention « ALD » ou à la demande apparaissant sur une prescription. Cette mention sur les ordonnances entraînerait une consommation supérieure à 4g/j dans 25% des cas.

Au vu de sa forte consommation, une sensibilisation du grand public sur le côté non anodin du recours au paracétamol semble également nécessaire. En 2008, une brochure de l'ANSM a tenté d'informer le patient et les pharmaciens sur les modalités de prise mais il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer sa diffusion.

La conduite de ces travaux est un enjeu de Santé Publique, mais les résultats de ces études sont à nuancer. Rappelons que le but n'est pas d'alarmer le corps médical, les patients, ou

encore les autorités publiques sur la prise de paracétamol chez la femme enceinte mais il est plutôt question d'analyser les différentes données récentes sur ce sujet afin d'évaluer les risques et adapter éventuellement nos recommandations de prise du paracétamol pendant la grossesse.

Il est de notre devoir d'informer les patientes sur les éventuels risques liés à la prise d'un médicament mal évalué, ou dont l'innocuité de l'administration n'a pas été établie. Toute prise de principe actif peut avoir son revers, il faut donc faire preuve de vigilance quant à l'utilisation spontanée de certaines classes thérapeutiques et de pertinence dans le choix des médicaments à utiliser. Le pharmacien, dans son officine, a donc un rôle essentiel.

Des études complémentaires sont désormais nécessaires pour approfondir les effets éventuels du paracétamol sur l'enfant à naître. On retiendra que de manière générale, l'utilisation de médicaments, y compris ceux vendus sans ordonnance, doit être évitée au cours de la grossesse.

CONCLUSION

Le paracétamol est l'un des médicaments les plus consommés dans le monde et en France. La représentation dominante des patients concernant le paracétamol est celle d'un produit sans danger, cette représentation est à mettre en lien avec sa consommation en augmentation.

On constate que plus d'une femme sur deux consomme du paracétamol lors de sa grossesse. Les autorités de santé recommandent son utilisation ponctuelle à toutes les étapes de la grossesse en veillant à ne pas dépasser les doses recommandées. Le paracétamol traverse la barrière placentaire cependant la médication est loin d'être anodine chez la femme enceinte.

Aujourd'hui, les études sont de plus en plus nombreuses à rapporter des liens entre un développement pathologique de l'enfant et la prise *in utero* de paracétamol chez la mère : troubles du comportement, troubles de masculinisation ou encore symptômes asthmatiques.

Les travaux montrent tout de même certaines limites et la distinction entre les multiples facteurs de confusions et le lien de causalité directe dû à la prise de paracétamol reste à éclaircir. Dans le futur, les études devraient également être menées avec plus de précisions concernant les doses, les périodes d'exposition et la durée d'exposition. Ainsi, les risques et les bénéfices de l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse doivent être évalués au cas par cas.

Au vu de l'utilisation exponentielle de ce médicament et des possibles risques liés de troubles du développement chez l'enfant, l'enjeu peut représenter un problème de santé publique important : devons-nous revoir les recommandations d'usage du paracétamol chez la femme enceinte ?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Anatomy_and_physiology_of_animals_Development_&_implantation_of_the_embryo.jpg (743×420) ». [En ligne]. Disponible sur: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fc/Anatomy_and_physiology_of_animals_Development_%26_implantation_of_the_embryo.jpg. [Consulté le: 22-oct-2017].
- [2] « Lorgane-nourricier.jpg (2041×1654) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://attendre-bebe.com/wp-content/uploads/2014/03/Lorgane-nourricier.jpg>. [Consulté le: 22-oct-2017].
- [3] « Fetal_circulation.jpg (457×490) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.stanfordchildrens.org/content-public/topic/images/67/281867.jpeg>. [Consulté le: 22-oct-2017].
- [4] G. G. Graham, M. J. Davies, R. O. Day, A. Mohamudally, et K. F. Scott, « The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings », *Inflammopharmacology*, vol. 21, n° 3, p. 201-232, juin 2013.
- [5] D. M. Kristensen, Ulla Hass, Laurianne Lesne, Grete Lottrup, Pernille Rosenskjold Jacobsen, Christele Desdoits-Lethimonier, Julie Boberg, Jørgen Holm Petersen, Jorma Toppari, Tina Kold Jensen, Søren Brunak, Niels E. Skakkebæk, Christine Nellemann, Katharina M. Main, Bernard Jégou, Henrik Leffers , « Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat », *Hum. Reprod.*, vol. 26, n° 1, p. 235-244, janv. 2011.
- [6] Dr Elefant Elisabeth, « Médicaments et Grossesse », lecrat, 2013 Paris.
- [7] « Médicaments et grossesse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/(offset)/0). [Consulté le: 07-sept-2017].
- [8] « Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, ANSM ». [En ligne]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf [Consulté le: 13-sept-2017]
- [9] « Développement psychomoteur de l'enfant (Vaeaje).jpg (640×441) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ekldata.com/6LR51nH-UdoHzzHGD0EKiwUknkk.jpg>. [Consulté le: 22-oct-2017].

- [10] T. von Hohenheim, *Sieben Defensiones*. Leipzig: Barth, 1915.
- [11] « Modèle OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en anesthésie: analgésiques non opioïdes: paracétamol ». [En ligne]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2929e/6.2.html>. [Consulté le: 12-sept-2017].
- [12] Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Moly C., Fournié A., Montastruc J-L., « Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire» *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Vol 29, N° 1 , p. 77 - février 2000.
- [13] « Communiqué_des_depenses_Fin_septembre__2017.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Communiqué_des_depenses_Fin_septembre__2017.pdf [Consulté le: 25-oct-2017].
- [14] « Surconsommation médicamenteuse des femmes enceintes en France », *Salle de presse / Inserm*, 02-nov-2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://presse.inserm.fr/surconsommation-medicamenteuse-des-femmes-enceintes-en-france/29879/>. [Consulté le: 18-nov-2017].
- [15] C. Despagnet, « Conseils du pharmacien d'officine dans le suivi de la femme enceinte », Th. d'exercice : Pharmacie, Université de Bordeaux, 2004.
- [16] G. J. Tortora et S. R. Grabowski, *Principes d'anatomie et de physiologie*. De Boeck, 1994.
- [17] J. Langman et T.-W. Sadler, *Embryologie médicale, 6e édition*. Paris: Pradel, 2000.
- [18] F. Encha-Razavi et E. Escudier, *Embryologie clinique*. Paris etc.: Elsevier Masson, 1997.
- [19] « Les trois types de villosités ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/villosite02.html>. [Consulté le: 02-oct-2017].
- [20] Pr Sophie BAUMANN, *Physiologie foeto placentaire*, Année 2013-2014.
- [21] « Physiologie placentaire ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/physio01.html>. [Consulté le: 11-sept-2017].
- [22] UE8 Maïeutique Cours 2 - *Circulation placentaire, hématopoïèse embryonnaire*, Année 2013-2014.
- [23] Sachot-Kanis Sandrine, « Le rôle du pharmacien d'officine pendant la grossesse», 159 p., Th. d'exercice : Pharmacie, Nantes, 2003.
- [24] Lecarpentier Coralie, «La prise de médicaments au cours de la grossesse», 82p., Mémoire Sage-femme, Caen, 2013.
- [25] « Recommandations pour la publicité auprès du grand public - ANSM : Agence

nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/(offset)/4). [Consulté le: 12-sept-2017].

[26] C. Hurault-Delarue, I. Lacroix, S. Vidal, J.-L. Montastruc, et C. Damase-Michel, « Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004–2008 », */data/revues/12979589/v39i10/S1297958911002712/*, sept. 2011.

[27] Pascale MONFORT, « L'automédication chez la femme enceinte : une réalité ? » Mémoire sage femme, Metz. 2011.

[28] « CRAT - Paracétamol ». [En ligne]. Disponible sur: <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=paracetamol>. [Consulté le: 07-oct-2017].

[29] D. Vital Durand, Le Jeune C., *Dorosz guide pratique des médicaments 2017*, 36e ed. Maloine, 2017. 1964p. « Paracétamol p.6-9 ».

[30] « Paracétamol - Acadpharm ». [En ligne]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Parac%C3%A9tamol>. [Consulté le: 08-oct-2017].

[31] « Substances Paracétamol - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/substance/details/2649/paracetamol.html>. [Consulté le: 08-oct-2017].

[32] « Meddispar - Médicaments en accès direct ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-en-acces-direct>. [Consulté le: 08-oct-2017].

[33] « DOLIPRANE 1000 mg cp - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/doliprane_1000_mg_cp-19649-fertilite_grossesse_allaitement.html. [Consulté le: 08-oct-2017].

[34] D. Vital Durand, Le Jeune C., *Dorosz guide pratique des médicaments 2017*, 36e ed. Maloine, 2017.

[35] G. G. Graham et K. F. Scott, « Mechanism of action of paracetamol », *Am. J. Ther.*, vol. 12, n° 1, p. 46-55, févr. 2005.

[36] R. M. Botting, « Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 31 Suppl 5, p. S202-210, oct. 2000.

[37] D. Vital Durand, Le Jeune C., *Dorosz guide pratique des médicaments 2017*, 36e ed. Maloine, 2017. « Grossesse et médicament p.1828 - 1829 »

[38] « Baromètre AFIPA : l'automédication a nettement progressé en 2015 en France », VIDAL. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19034/barometre_afipa_l_automedication_a_nettement_progressé_en_2015_en_france/. [Consulté le: 22-oct-2017].

- [39] Amandine Arnaud, «Gestion et connaissances de la consommation en paracétamol de la population officinale», Th. d'exercice : Pharmacie, Grenoble, 2014.
- [40] « Assurance Maladie, Dépenses de médicaments de ville en 2014 et premier semestre 2015 . Ameli, point d'information média, 15 octobre 2015 ».
- [41] E. Stergiakouli, A. Thapar, et G. Davey Smith, « Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding », *JAMA Pediatr.*, vol. 170, n° 10, p. 964-970, oct. 2016.
- [42] Z. Liew, B. Ritz, C. Rebordosa, P.-C. Lee, et J. Olsen, « Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders », *JAMA Pediatr.*, vol. 168, n° 4, p. 313-320, avr. 2014.
- [43] R. E. Brandlistuen, E. Ystrom, I. Nulman, G. Koren, et H. Nordeng, « Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 42, n° 6, p. 1702-1713, déc. 2013.
- [44] C. A. Snijder, Andreas Kortenkamp, Eric A.P. Steegers, Vincent W.V. Jaddoe, Albert Hofman, Ulla Hass, and Alex Burdorf , « Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study », *Hum. Reprod.*, vol. 27, n° 4, p. 1191-1201, avr. 2012.
- [45] S. van den Driesche, Joni Macdonald, Richard A. Anderson, Zoe C. Johnston, Tarini Chetty, Lee B. Smith, Chris McKinnell, Afshan Dean, Natalie Z. Homer, Anne Jorgensen, Maria E. Camacho-Moll, Richard M. Sharpe, Rod T. Mitchell, « Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model », *Sci. Transl. Med.*, vol. 7, no 288, p. 288ra80, mai 2015.
- [46] C. Rebordosa, M. Kogevinas, H. T. Sørensen, et J. Olsen, « Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 37, n° 3, p. 583-590, juin 2008.
- [47] Ranque B, Mechtouff L, Grabar S. « Épidémiologie étiologique : du facteur de risque à la cause ». *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011 ; 23, no 5 : 242-52.
- [48] EMA, «Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data ». European Medicinal Agency committee CHMP, Londres nov. 2005.
- [49] D. C. Wertz, J. C. Fletcher, K. Berg, « Les problèmes éthiques rencontrés en génétique médicale ». Programme Génétique humaine, Prise en charge des maladies non transmissibles, OMS. 2001.
- [50] « Biais de mémorisation (enquêtes cas-témoins) ». [En ligne]. Disponible sur:

http://www.pifo.uvsq.fr/epideao/esp/chap_4/biais_de_mmorisation_enqutes_castmoins.html. [Consulté le: 22-oct-2017].

[51] Florence Carpentier, « Maitrise des biais en épidémiologie quantitative », Cours AgroParisTech, 2014.

[52] « Les fiches en ligne de La lettre du CEDIP - Les principaux biais à connaître en matière de recueil d'information » Avr. 2014 [En ligne]. Disponible sur: http://www.cedip.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_62_cle581f59.pdf. [Consulté le: 22-oct-2017].

[53] « WHO | International Classification of Diseases », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. [Consulté le: 05-oct-2017].

[54] afssaps « Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses », Mai 2011.

[55] Omédit, « Prise en charge de la douleur chez la femme enceinte ». Commission douleur, Fiche bon usage. Mai 2014.

[56] « VIDAL - Prescription et populations particulières : Médicaments et femme en âge de procréer/grossesse - Généralités ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/2585/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_femme_en_age_de_procreer_grossesse/generalites/. [Consulté le: 07-oct-2017].

[57] C. B. Avella-Garcia *et al.*, « Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 45, n° 6, p. 1987-1996, déc. 2016.

[58] « ASQ-3 », *Ages and Stages*. [En ligne]. Disponible sur: <http://agesandstages.com/products-services/asq3/>. [Consulté le: 28-oct-2017].

[59] « Les questionnaires du développement ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nglr.fr/index.php/le-suivi/les-questionnaires-dev>. [Consulté le: 28-oct-2017].

[60] HAS, « Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. HAS, synthèse de la recommandation de bonne pratique », Déc. 2014.

[61] « Le TDAH », *HyperSupers - TDAH France*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/-Le-TDAH-.html>. [Consulté le: 28-nov-2017].

[62] « <http://www.sdqinfo.com/> ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sdqinfo.com/>. [Consulté le: 03-déc-2017].

[63] « VIDAL - Méthylphénidate ». [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/substances/6226/methylphenidate/>. [Consulté le: 03-déc-2017].

[64] « Liste de contrôle de comportement enfant (CBCL) - scottisarber.com ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.scottisarber.com/KYW28N3Z/>. [Consulté le: 28-nov-2017].

[65] Anders Hay-Schmidt, Olivia T Ejlstrup Finkielman, Benjamin A H Jensen, Christine F Høgsbro, Jacob Bak Holm, Kristoffer Haurum Johansen, Tina Kold Jensen, Anderson Martino Andrade, Shanna H Swan, Carl-Gustaf Bornehag, Søren Brunak, Bernard Jegou, Karsten Kristiansen, David Møbjerg Kristensen, « Prenatal exposure to paracetamol/acetaminophen and precursor aniline impairs masculinisation of male brain and behaviour », *Reprod. Camb. Engl.*, vol. 154, n° 2, p. 145-152, août 2017.

[66] J. B. Holm, Clementine Chalmey, Hendrik Modick, Lars Skovgaard Jensen, Georg Dierkes, Tobias Weiss, Benjamin Anderschou Holbech Jensen, Mette Marie Nørregaard, Kamil Borkowski, Bjarne Styrihave, Holger Martin Koch, Severine Mazaud-Guittot, Bernard Jegou, Karsten Kristiansen, David Møbjerg Kristensen, « Aniline Is Rapidly Converted Into Paracetamol Impairing Male Reproductive Development », *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.*, vol. 148, n° 1, p. 288-298, nov. 2015.

[67] Hütten Olivier, « Cryptorchidie », Externe Urologie H.Mondor, Octobre 2004.

[68] « Comprendre la cryptorchidie ou testicule non descendu ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cryptorchidie/comprendre-cryptorchidie>. [Consulté le: 05-déc-2017].

[69] M. S. Jensen, Rebordosa Cristina, Thulstrup Ane Marie, Toft Gunnar, Sørensen Henrik Toft, Bonde Jens Peter, Henriksen Tine Brink, Olsen Jørn, « Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism », *Epidemiol. Camb. Mass*, vol. 21, n° 6, p. 779-785, nov. 2010.

[70] J. E. Sordillo, Christina V. Scirica, Sheryl L. Rifas-Shiman, Matthew W. Gillman, Supinda Bunyavanich, Carlos A. Camargo Jr., Scott T. Weiss, Diane R. Gold, Augusto A. Litonjua, « Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 135, n° 2, p. 441-448, févr. 2015.

[71] M. C. Magnus, Ø. Karlstad, S. E. Håberg, P. Nafstad, G. Davey Smith, et W. Nystad, « Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 45, n° 2, p. 512-522, 2016.

[72] « VIDAL - Asthme de l'enfant : traitement de fond - Diagnostic ». [En ligne]. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/recommandations/1803/asthme_de_l_enfant_traitement_de_fond/diagnostic/. [Consulté le: 29-nov-2017].

[73] « ISAAC Tools ». [En ligne]. Disponible sur: <http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1>. [Consulté le: 05-nov-2017].

[74] « Cespharm - Paracétamol en bref - brochure - Actualisation en cours ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Paracetamol-en-bref-brochure-Actualisation-en-cours>. [Consulté le: 01-déc-2017].

[75] M. Gokhale et B. C. Martin, « PRESCRIPTION ACQUIRED AETAMINOPHEN USE AND POTENTIAL OVER-USE PATTERNS: 2001 - 2008 », *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 21, n° 2, p. 226-230, févr. 2012.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Titre : Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol

Résumé : Le paracétamol est le médicament le plus utilisé dans le monde pour soulager les douleurs et la fièvre. Son utilisation est possible tout au long de la grossesse. Si les études ont montré qu'il n'entraîne aucun risque de malformations fœtales, est-il pour autant sans danger pour l'enfant à naître ? De récents travaux semblent montrer qu'il influencerait le développement de certains troubles neuro-développementaux, troubles de masculinisation ou encore troubles asthmatiques. Son utilisation pendant la grossesse est donc controversée. Possiblement perturbateur endocrinien, le mécanisme d'action du paracétamol et son action sur le fœtus restent non-établis. Les études sur le sujet sont récentes et manquent par exemple d'informations sur les doses administrées, le moment des prises ou la durée d'exposition. Des études complémentaires et un recul supplémentaire seront nécessaires, mais ces études sont une invitation sérieuse à la réflexion. Ce travail a pour but de rappeler les pharmaciens d'officine à l'une de leurs premières qualités, la vigilance.

Title: The risks of prenatal exposure to acetaminophen

Abstract: Acetaminophen is the most widely used medicine to relieve pain and fever. Its use is possible in pregnancy woman. If studies have shown that there is no risk of fetal malformations, is it safe for the unborn child? Recent works show that it seems to influence the development of certain neuro-developmental disorders, masculinization disorders or asthmatic disorders. Therefore, its use during pregnancy is controversial. Possibly endocrine disruptor, the mechanism of action of paracetamol and its action on the fetus remain un-established. The studies are still too recent and present some limitations, for example the lack of information on the dosage, the moment or the duration of the intake. Further works will be needed, but these studies are a serious invitation to reflection. This work aims to remind pharmacists at one of their first qualities, vigilance.

Discipline : Sciences Pharmaceutiques

Mots clés : paracétamol - grossesse - épidémiologie - exposition prénatale - santé publique - troubles du comportement - perturbateur endocrinien - asthme

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Collège Sciences de la santé

46, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex