



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



التعليم
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسنطينة
كلية الطبيعة الحياة

Département : Biologie Appliquée

: البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : biotechnologie et biothérapie

Intitulé :

Profil de consommation du Paracétamol chez les femmes Enceintes : Risque tératogène et perturbateur endocrinien

Présenté et soutenu par : Benfadel Malak Abrar

Le :04/06/2023

Yakhlef Inès

Jury d'évaluation : Dr. Toufouti Soumia
Pr. Kacem chaouche N

Président du jury : Dr. MOSBAH ASMA (Maître de conférences A- UFM Constantine)

Rapporteur : Dr. TOUFOUTI SOUMIA (Pharmacienne praticienne spécialiste en toxicologie)

Examinatrice : Dr. BENCHIHEUB MERIEM (Maître de conférences B- UFM Constantine)

*Année universitaire
2022 - 2023*

Remerciements

En premier lieu, nous exprimons notre profonde reconnaissance envers Dieu tout-puissant pour nous avoir accordé la volonté et le courage nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers Dr. Soumia Toufouti pour son suivi constant, ses conseils avisés, ses critiques constructives et ses encouragements incessants. Sa présence et son soutien tout au long de cette recherche ont été d'une valeur inestimable.

À nos précieux professeurs, notre chef de département Mr. Kacem Chaouche Noredine, nos chers membres du jury, Dr Benchiheub Meriem et Dr Mosbah Asma, on vous adresse cette dédicace empreinte de gratitude et de respect. Votre expertise, votre guidance et votre dévouement ont été essentiels à notre formation académique et à notre développement professionnel. Vos enseignements et vos conseils précieux resteront gravés dans nos mémoires.

On vous remercie du fond du cœur pour votre impact positif et on est honorées d'avoir eu la chance d'apprendre auprès de vous.

Nous tenons à exprimer notre plus grande gratitude envers nos parents qui ont été notre premier soutien, ainsi qu'envers nos frères, sœurs, partenaires et tous ceux qui nous ont apporté leur soutien, même si certains d'entre eux ne sont malheureusement plus parmi nous.

À vous tous, nous adressons nos plus sincères remerciements. Votre soutien indéfectible et votre contribution précieuse resteront gravés dans notre mémoire.

Dédicace

À ma mère **Benkahoul Samia**, mon pilier inébranlable,

À mon défunt père **Yakhlef Noredine**, dont la mémoire brille à jamais dans mon cœur,

À mon frère **Skandar** et à ma sœur **Manel**, compagnons de vie et d'aventures,

À mon partenaire de vie **Dr Amarouche Imad**, source infinie de soutien et d'amour,

À mon beau-frère **Sofiane Nacéri**, toujours présent et solidaire,

À mes grands-parents disparus, qui veillent sur moi du ciel,

À mes tantes et oncles, sources d'affection et de sagesse,

À mes cousines, complices de tant de souvenirs précieux,

À ma binôme **Benfadel Malak Abrar**, compagne de recherche et de défis,

Et à mes amis, véritables anges gardiens de mon parcours,

Je tiens à vous dédier ce mémoire de recherche avec une gratitude infinie. Votre amour

inconditionnel, votre soutien indéfectible et vos encouragements constants ont été les fondations

sur lesquelles j'ai pu construire cette étude. Votre présence m'a donné la force et la motivation

nécessaires pour aller de l'avant, surmonter les obstacles et poursuivre mes aspirations

académiques. Que ce travail soit un témoignage de notre lien indissoluble et de l'appréciation que

j'ai pour chacun de vous. Je vous suis éternellement reconnaissante pour votre soutien et je vous

dédie ce mémoire en signe de profonde reconnaissance et d'amour.

Vos influences ont forgé la personne que je suis aujourd'hui, et chaque ligne de ce mémoire porte

l'empreinte de vos enseignements et de notre lien indéfectible.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance,

[Yakhlef Ines].

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leurs exprimer mon amour sincère.

A l'homme, mon précieux offre du dieu, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, tout mon respect : mon cher père **Benfadel Ahmed**

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, celle qui m'a fait de moi une femme, qui n'a jamais dit non âmes exigence et n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère **Farhat Latra**

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur : ma grand-mère **Warda**

A mes très chers frères **Aymen** et **Abd el djalil** et mes adorables cousines **Meryem, Ibtihel, Amel** et **Nour**, puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A toutes mes tantes **Fatiha, Khadîdja, Samia, Dalila** et **Soria** pour leur soutien mental que dieu vous protège.

A toute la famille qui prend le nom **Benfadel**

A ma chère binôme **Ines** et à toute sa famille, à mes amis **Selma, Sawsan, Sirine, radja** et **joulan** au nom de l'amitié qui nous réunit, et au nom de l'amitié de nos souvenirs inoubliables.

Avec tout mon respect et mon amour pour vous **Benfadel Malak**

Résumé

Le paracétamol est l'analgésique le plus utilisé au monde, son usage chez la femme enceinte reste un sujet polémique. Bien qu'il ne soit pas contre indiqué en cas de grossesse, beaucoup d'études associent actuellement l'exposition prénatale au paracétamol à des effets perturbateurs endocriniens potentiels à l'image des : anomalies de l'appareil reproducteur male, la cryptorchidie, puberté précoce, troubles de neurodéveloppement, des troubles déficitaires de l'attention / hyperactivité (TDAH)... Dans le but d'évaluer le profil de la consommation du paracétamol au cours de la grossesse, une étude transversale à visée observationnelle a été menée niveau des différents services mère-enfant (publics et privés) et les cabinets médicaux de gynécologie au niveau de la wilaya de Constantine. Cette étude porté sur 232 femmes enceintes et/ou celles qui ont accouchées récemment. Le taux de la consommation du paracétamol durant la grossesse par notre population de l'étude est de 61 % dont 27 % l'ont consommé sans prescription médicale. De plus, la majorité de la population de l'étude l'a consommé durant les deux premiers trimestres avec des taux de 35 % au deuxième trimestre et 31 % au premier trimestre. La prise du paracétamol était continue chez 14% de la population concernée par l'étude. Un taux de 11% de cette dernière l'ont pris quotidiennement. Par ailleurs, 60% des femmes qui considèrent que la prise du paracétamol n'est pas sans risque estiment que le principal risque se situe uniquement au premier trimestre de la grossesse. De plus, Seule 1% d'entre elles exprime des préoccupations quant aux risques perturbateurs endocriniens. En revanche, 86% de la population concernée par l'étude ignore totalement la notion du : « perturbateur endocrinien ».

Mots clés : paracétamol, perturbateur endocrinien, exposition prénatale, grossesse, acétaminophène.

Abstract

Paracetamol is the most widely used analgesic in the world, but its use during pregnancy remains a controversial subject. While it is not contraindicated in pregnancy, many studies currently associate prenatal exposure to paracetamol with potential endocrine-disrupting effects, such as male reproductive system anomalies, cryptorchidism, early puberty, neurodevelopmental disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)...In order to evaluate the pattern of paracetamol consumption during pregnancy, a cross-sectional observational study was conducted in various mother-child services (public and private) and gynecology clinics in the Constantine province. The study included 232 pregnant women and/or those who recently gave birth. The rate of paracetamol consumption during pregnancy in our study population was 61%. Of these, 27% consumed it without medical prescription. Furthermore, the majority of the study population consumed paracetamol during the first two trimesters, with rates of 35% in the second trimester and 31% in the first trimester. Continuous use of paracetamol was reported by 14% of the study population, and 11% of them took it daily. Moreover, 60% of women who consider paracetamol use as not risk-free believe that the main risk is only present in the first trimester of pregnancy. Additionally, only 1% express concerns regarding endocrine-disrupting risks. However, 86% of the study population is completely unaware of the concept of "endocrine disruptor".

Keywords : endocrine disruptor, prenatal exposure, pregnancy, acetaminophen.

Liste des abréviations :

DCI	Dénomination commune internationale.
ANSM	L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
AINS	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
IV	Voie injectable.
PO	Per os (par la bouche) = Voie orale.
PAR	Paracétamol.
APAP	
CYP	Cytochrome P450.
NAPQI	N-acetyl-p-benzoquinone imine / N-acétyl-p-quinoneimine.
NTA	La néphropathie tubulaire aigue.
HCG	L'hormone chorionique gonadotrope
UGT	Uridines diphosphates glucuronosyltransférases
LDH	Lacticodéshydrogénase.
PE	Perturbateur endocrinien
BPA	Biophénol A
BFR	Les retardateurs de flamme bromés

VS	La vésicule séminale
COW	Glande Cowper
G	Glande
EABC	Les muscles élvateur de l'anūs et bulbocaverneux
SNC	Système nerveux central
TDAH	Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité
APAP	N-acetyl-p-aminophenol
AGD	Anogénitale distance

Liste Des Figures

Figure 1 : Structure chimique du paracétamol	6
Figure 2 : Métabolisme du paracétamol	13
Figure 3 : Métabolisme de la toxicocinétique du paracétamol	15
Figure 4 : Hépatotoxicité du paracétamol	17
Figure 5 : La barrière placentaire	24
Figure 6 : Principales glandes du système hormonal	30
Figure 10 : répartition de la population de l'étude en fonction de l'age.....	50
Figure 11 : répartition de la population d'étude selon l'état physiologique.....	50
Figure 12 : répartition de la population d'étude selon les niveaux d'instruction.....	51
Figure 13 : répartition de la population d'étude selon la consommation du paracétamol au cours de la grossesse.....	52
Figure 14 : répartition de la population d'étude selon la période de grossesse.....	55
Figure 15 : répartition de la posologie du paracétamol consommé par les femmes enceintes au cours de la grossesse.....	58
Figure 16 : répartition de la population d'étude selon la fréquence de consommation du paracétamol.....	58
Figure 17 : répartition de la population d'étude selon la prise du paracétamol (continue/discontinue).....	60
Figure 18 : répartition de la population d'étude selon le type de consommation du paracétamol (seul ou associé).....	61
Figure 19 : : répartition de la population d'étude selon la prise sous prescription médicale du paracétamol ou non.....	61
Figure 20 : : répartition de la population d'étude selon le motif de la prise du paracétamol.....	62
Figure 21 : répartition de la population d'étude selon leurs opinions sur le danger de la prise du paracétamol durant la grossesse.....	63
Figure 22 : répartition de la population d'étude selon leurs opinions sur la période la plus critique de la grossesse.....	63

Figure 23 : secteur représentant le pourcentage des femmes la connaissance de mot perturbateur endocrinien dans la population d'étude.....64

Figure 24 : répartition de la population d'étude selon leurs avis sur les risques due à la consommation du paracétamol durant la grossesse.....66

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Quelques exemples de médicaments tératogènes	27
Tableau 2 : Exemples Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet fœto-toxique	28
Tableau 3 : informations sociodémographiques de la population d'étude	51
Tableau 4 : distribution de la consommation du paracétamol en fonction de la première grossesse.....	52
Tableau 5 : distribution de la consommation du paracétamol en fonction de niveau d'instruction.....	53
Tableau 6 : distribution de la consommation du paracétamol en fonction de profession.....	53
Tableau 7 : distribution de la consommation du paracétamol en fonction de niveau d'instruction.	54
Tableau 8 : distribution de la période de consommation du paracétamol durant la grossesse en fonction de la première grossesse.....	55
Tableau 9 : distribution de la période de consommation du paracétamol en fonction de niveau d'instruction.....	56
Tableau 10 : distribution de la période de consommation du paracétamol en fonction de profession.....	57
Tableau 11 : distribution de la fréquence d'utilisation de paracétamol pour soulager la douleur en fonction de la première grossesse.....	59
Tableau 12 : distribution de la fréquence d'utilisation de paracétamol pour soulager la douleur en fonction de niveau d'instruction	59
Tableau 13 : distribution de la fréquence d'utilisation de paracétamol en fonction de la profession.....	60

Tableau 14 : distribution de la croyance que la prise du paracétamol est Sans danger en fonction de la première grossesse.....	64
Tableau 15 : distribution de la croyance que la prise du paracétamol est Sans danger en fonction de niveau d’instruction.....	65
Tableau 16 : distribution de la croyance que la prise du paracétamol est Sans danger en fonction de la profession.....	65
Tableau 17: Test de régression logistique de la consommation du paracétamol en fonction des caractères sociodémographiques.....	92

Table des matières

Introduction	1
Revue bibliographique	3
Chapitre I : généralités sur le paracétamol	4
I. 1. Histoire du paracétamol	5
I.2. Composition chimique et structure du paracétamol	5
I.3. Caractères physico-chimiques	6
I.4. Formes pharmaceutiques et voies d'administration	7
I.4.1. Formes pharmaceutiques	7
I.4.2. Voies d'administration	7
a. Voie orale	7
b. Voie injectable	8
c. Voie rectale	8
d. Voie intramusculaire	8
I.5. Mécanisme d'action du paracétamol	8
I.6. Paracétamol et associations	9
I. 6.1. Paracétamol/ Codeine	9
I. 6.2. Xamadol (Paracétamol / tramadol)	10
I.7. pharmacocinétique du paracétamol	11
a. Absorption	11
b. Voie orale	11
c. Voie rectale	11
d. Voie intra-veineuse	12
I.7.2. Distribution	12
I.7.3. Métabolisme	12
I.7.4. Élimination	13

I.8. Toxicité du paracétamol	13
I. 8.1. Mécanisme de toxicité	13
I.8.2. Toxicité aiguë par le paracétamol seul	15
a. Hépatotoxicité	16
b. Néphrotoxicité	17
I. 8.3. Toxicité chronique	18
a. La néphropathie tubulaire aigue (NTA)	18
b. Traitement	18
I. 8.4. Toxicité des associations du paracétamol	18
Chapitre II : médicaments et femme enceinte	20
II.1. Particularités physiologiques de la femme enceinte	21
II.1.1. Modifications endocrines	21
II. 1.2. Modification du système ADME	21
a. Absorption	21
b. Distribution	23
c. Métabolisme	21
d. Élimination	22
II.2. Prise médicamenteuse et grossesse	22
II.2.1. Automédication et femme enceinte	22
II.3. transmission materno-foetale	23
II.3.1. Définition de la barrière placentaire	23
II. 3.2. Passage placentaire des médicaments	23
II. 3.3. Les différents mécanismes du passage transplacentaire	24
a. Diffusion passive	24
b. Diffusion facilitée	24

c. Transport actif	25
d. Transfert par endocytose	25
II. 3.4. Les facteurs influençant le transfert placentaire	25
II.4. Risque d'exposition aux médicaments durant la grossesse	25
II. 4.1. Risque tératogène	26
II.4.2. Risque fœtale	27
II. 4.3. Risque néonatale	27
III. Chapitre 03 : perturbateur endocrinien	29
III. 1. Définitions	31
Endocrinotoxicité	31
Perturbateur endocrinien	31
III.2. Les spécificités des perturbateurs endocriniens	31
III.3. Classification des perturbateurs endocriniens	32
III.4. Les sources et les voies d'exposition aux PE	33
III. .5. Mécanismes d'actions	34
III .6. Les pathologies résultantes par les perturbations endocriniennes	35
III .7. Analyse toxicologique des perturbateurs endocriniens	36
III.7.1. OCDE ligne directrice N° 440 : Bio-essai utéro trophique : Essai de dépistage à court terme des propriétés oestrogéniques	36
III.7.2. OCDE ligne directrice N° 441 : Bio-essai de Hershberger sur le rat: Essai de dépistage à court terme de propriétés (anti)androgéniques	36
1.7.3. OCDE ligne directrice N° 407 : étude de toxicité après administration répétée	37
. Chapitre IV : Exposition prénatale au paracétamol	38
IV.1. Exposition prénatale au paracétamol et impacts sur la santé	39
IV .1.1. Perturbation endocrine	39
a. Les troubles neurodéveloppementaux et motricité de l'enfant	39

b. Troubles du développement de l'appareil reproducteur masculin de l'enfant	41
IV.2. Tératogène	44
IV.3. Autres effets	45
IV.3.1. Asthme	45
II. Partie pratique	45
I. Matériel et méthode.....	46
I. 1. Echantillonnage	46
I. 2. Recueil de l'information	47
I.3. Matériel	48
II. Résultats.....	49
II.1. Distribution de la population d'étude	49
II.2. Caractéristique de la population à étudié.....	49
II.2.2. Répartition selon l'âge	49
II.2.3. Répartition selon l'état physiologique	50
II.2.4. Répartition selon le niveau d'instruction	51
II.3. Résultats renseignant sur les modalités de la consommation du paracétamol	51
II.3.1. Distribution de la population de l'étude (femmes interviewées) selon la consommation du paracétamol durant la grossesse	51
II.3.2. Distribution selon la posologie et le rythme de la consommation du paracétamol. ...	54
II.4. Résultats de l'état de connaissance sur les risques de la consommation du paracétamol durant la grossesse	62
II.4.1. Distribution de la population de l'étude selon ce qu'elles pensent sur le danger de la prise du paracétamol durant la grossesse	62
II.4.2. Distribution de la population de l'étude selon ce qu'elles pensent sur la période la plus critique de la grossesse.....	63
II.4.3. Distribution de la population de l'étude selon leur connaissance de la Notion « perturbateur endocrinien »	64
II.4.4. Distribution de la population de l'étude en fonction de leurs opinions sur les risques potentiels associés à la consommation de paracétamol	66

III. discussion	67
III.1. Consommation du paracétamol durant la grossesse.	67
III.2. Profil de la consommation du paracétamol et les risques perturbateurs endocriniens associées	68
III.3. L'état de connaissance et la conscience aux risques d'une exposition prénatal au paracétamol.	71
. Conclusion	73
. Référence bibliographique	75
. Annexe	84

Introduction

Introduction

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui peuvent interférer avec le système hormonal et avoir des effets nocifs sur la santé humaine et animale [1]. Ils agissent directement en se substituant aux hormones naturelles et en se liant à divers récepteurs nucléaires, ou indirectement en influençant les voies qui régulent le métabolisme hormonal ou activité de ces récepteurs [2]. De ce fait, ils provoquent des effets néfastes sur le système reproducteur, urogénitale et augmentent le risque de maladies chroniques telles que le diabète, l'obésité, les maladies cardiaques et certains cancers [2]. Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir des effets sur la santé même à de faibles doses, en particulier pendant les périodes critiques, telles que : la grossesse, les phases de développement, la vie prénatale et la petite enfance [1]. Ils peuvent être présents dans l'environnement naturel, être produits de manière synthétique ou résulter de l'activité humaine, parmi les types les plus courants, on retrouve les cosmétiques, emballages alimentaires, les pesticides et dispositifs médicaux certains médicaments [2].

Le paracétamol (qui est l'antalgique le plus consommé au monde, il a été découvert en 1877 connu sous le nom d'acétaminophène par un chimiste français nommé Harmon Northrop Morse, c'est un antipyrétique (contre la fièvre) et un analgésique (contre la douleur) largement utilisé par toutes les catégories : adultes, sujets âgés, enfants et femmes enceinte [3]. D'ailleurs c'est l'un des rares médicaments approuvés pour une utilisation chez les femmes enceintes et les jeunes enfants car il est considéré comme un médicament sûr [4]. Cependant, le paracétamol est associé à une perturbation endocrinienne suite à une exposition in utero, en raison de ses effets sur les enzymes impliquées dans la production et la régulation des hormones [1], il bloque également les réponses androgéniques à la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) [5]. En effet, le paracétamol administré à la femme enceinte traverse facilement le placenta et peut potentiellement entraîner des effets toxiques embryo-fœtaux et néonataux. Au fait, l'acétaminophène peut provoquer des perturbations endocriniennes qui se manifestent par des troubles du neuro développement de l'enfant comme le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH), des pubertés précoces, des anomalies au niveau de l'appareil reproducteur masculin notamment un risque de malformation la cryptorchidie [5]. Ce qui nécessite des précautions d'usage chez les femmes enceintes pour faire face à des perturbations endocrines de leur progéniture [5].

Le présent travail aborde dans sa partie théorique, une présentation pharmacologique et toxicologique du paracétamol, la notion des perturbateurs endocriniens, la particularité physiologique des femmes enceintes ainsi que les principaux effets perturbateurs endocriniens associés à une exposition in-utéro au paracétamol et les mécanismes impliqués.

La partie pratique quant à elle a pour objectif d'évaluer le profil de la consommation du paracétamol chez les femmes enceintes. A cet effet, une étude observationnelle (une enquête) a été menée au niveau des différents services mère-enfant (publics et privés) et les cabinets médicaux de gynécologie au niveau de la wilaya de Constantine.

Revue bibliographique

Chapitre I. Généralités sur le paracétamol.

I. généralités sur le paracétamol

I.1.Histoire du paracétamol

Le paracétamol, également connu sous le nom d'acétaminophène, a été découvert en 1877 par un chimiste français nommé Harmon Northrop Morse. Il a été synthétisé pour la première fois en utilisant l'anhydride acétique et le phénol [6].

Au départ, le paracétamol était utilisé comme antipyrétique (contre la fièvre) et comme analgésique (contre la douleur) en Allemagne, mais son usage a été limité en raison de sa faible efficacité et de ses effets secondaires indésirables [6].

Il a fallu attendre les années 1950 pour que le paracétamol soit redécouvert et étudié plus en détail. À la fin des années 1950, il a été commercialisé aux États-Unis sous le nom de marque Tylenol, qui est rapidement devenu le médicament le plus vendu pour la douleur et la fièvre [6].

Le paracétamol est considéré comme l'un des analgésiques les plus sûrs et les plus efficaces disponibles sans ordonnance médicale. Cependant, il peut causer des effets secondaires indésirables s'il est pris en quantités excessives, notamment des lésions hépatiques et des éruptions cutanées [6].

Le paracétamol est aujourd'hui largement utilisé dans le monde entier pour soulager la douleur et la fièvre. Il est disponible sous forme de comprimés, de gélules, de sirops et de suppositoires, et est souvent inclus dans des médicaments combinés pour traiter les douleurs multiples. [6].

De part, c'est une molécule facile à synthétiser, le paracétamol est inclus dans 124 médicaments agréés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Plus du tiers de ces médicaments contiennent de l'acétaminophène seul et près des deux tiers sont utilisés en association. Selon l'ANSM, la consommation de paracétamol seule équivaut à 10 boîtes de médicaments vendus en pharmacie, Doliprane, Efferalgan et Dafalgan représentant les trois premiers volumes de ventes [7].

I.2. Composition chimique et la structure du Paracétamol

Chimiquement le paracétamol est désigné sous le terme de 1-hydroxy 4-acéto-amino benzène (fig1) [8].

DCI : l'acétaminophène [8].

Denomination OMS : paracétamol [8].

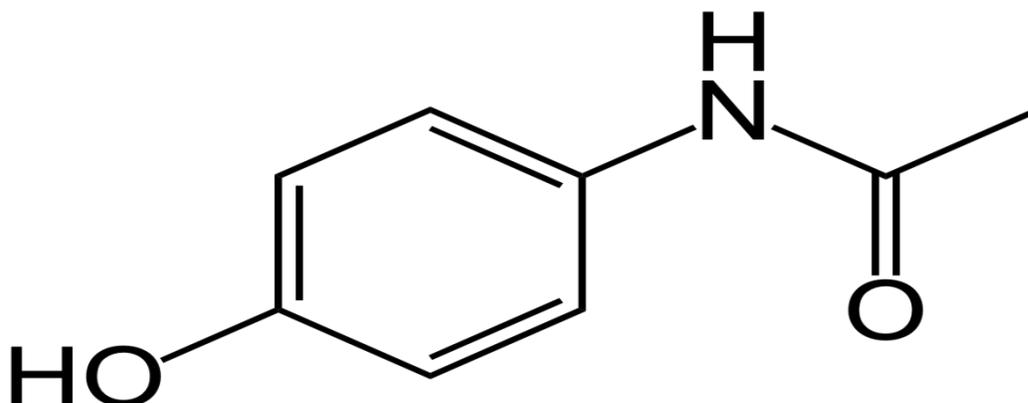


Fig 1. Structure chimique du paracétamol [8].

Synonymes : N-acétyl-p-aminophenol (NAPAP ou APAP), acétamidophénol, acétylaminophénol, p-hydroxyacétanilide, 4'hydroxy-acétanilide [8].

I.3. Caractères physico-chimiques

Le paracétamol, également connu sous le nom d'acétaminophène, est une poudre cristalline blanche à légèrement jaune, ayant une odeur faible et une saveur légèrement amère. Sa formule chimique est $C_8H_9NO_2$ et son poids moléculaire est de 151,17 g/mol [9].

Le paracétamol est légèrement soluble dans l'eau (environ 14,1 g/L à 25°C) et très soluble dans les alcools et les éthers. Il a un point de fusion de 169-170°C et un point d'ébullition de 383-400°C, c'est un composé relativement stable qui peut être stocké pendant de longues périodes à température ambiante sans se dégrader de manière significative [9]. Cependant, il peut être dégradé en présence d'humidité ou de lumière [9].

C'est un acide faible, avec un pKa de 9,5. Sa solubilité est plus élevée dans les milieux acides que dans les milieux alcalins, ce qui peut avoir une incidence sur son absorption et sa distribution dans l'organisme [9].

I.4. Formes pharmaceutiques et voies d'administrations

I.4.1. Fromes pharmaceutiques

Le paracétamol est disponible sous plusieurs formes pharmaceutiques et peut être administré par différentes voies selon les besoins thérapeutiques et les préférences des patients [10].

Les formes pharmaceutiques les plus courantes de paracétamol incluent :

Comprimés : ces comprimés peuvent être administrés par voie orale et sont disponibles en différentes doses, généralement de 500mg ou 1g [10].

Capsules : ces capsules sont également administrées par voie orale et sont disponibles en différentes doses, souvent de 500mg ou 1g [10].

Sirop : le sirop de paracétamol est souvent utilisé chez les enfants ou chez les adultes qui ont des difficultés à avaler des comprimés. Les sirops peuvent contenir différentes concentrations de paracétamol et sont souvent aromatisés pour faciliter leur prise [10].

Suppositoires : les suppositoires de paracétamol sont insérés par voie rectale et sont souvent utilisés chez les patients qui ont des nausées ou des vomissements, ou chez les nourrissons ou jeunes enfants qui ne peuvent pas avaler des comprimés ou du sirop [10].

I.4.2. Voies d'administrations

a. Voie orale

La voie orale ne sera considérée disponible que si le patient peut prendre d'autres médicaments ou aliments et s'il est déterminé par l'équipe que le médicament peut être pris par celle-ci [11]. Si le patient a des difficultés à avaler, les formes effervescentes sont recommandées, dissolvantes ou en sachet. Si le paracétamol oral est inefficace, un traitement complémentaire ou alternatif doit être envisagé de manière appropriée [11].

b. Voie injectable

L'utilisation de la voie d'injection est cliniquement justifiée dans certaines circonstances, traitement de la douleur ou une forte fièvre si aucune autre voie d'administration n'est disponible, si la motilité gastro-intestinale est réduite immédiatement après la chirurgie et si le patient a déjà présenté des vomissements abondants sans déglutition [11].

C. Voie rectale

Le paracétamol peut également être administré sous forme de suppositoires rectal chez les patients qui ont des nausées ou des vomissements ou chez les nourrissons et les jeunes enfants qui ne peuvent pas avaler de comprimés ou de sirop [12].

d. Voie intramusculaire

Le paracétamol peut également être administré par voie intramusculaire (IM) chez les patients hospitalisés qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale ou rectale [12].

L'administration IM de paracétamol est généralement réservée aux patients qui ne peuvent pas tolérer l'administration IV ou qui nécessitent une analgésie prolongée [12].

I.5. Mécanisme d'action du paracétamol

Le mécanisme d'action précis du paracétamol n'est pas complètement élucidé, mais il est principalement considéré comme un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase (COX) de type 2 dans le système nerveux central [13]. La COX est une enzyme impliquée dans la synthèse des prostaglandines, qui sont des médiateurs impliqués dans la douleur et l'inflammation [13]. En inhibant la COX-2, le paracétamol réduit la production de prostaglandines et donc la douleur et la fièvre [13].

Cependant, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène ou l'aspirine, le paracétamol n'inhibe pas la COX-1, qui est impliquée dans la protection de la muqueuse gastrique et la régulation de la fonction plaquettaire [13]. C'est pourquoi le paracétamol est considéré comme plus sûr que les AINS en termes de risque gastro-intestinal et de saignement [13].

Il est également possible que le paracétamol ait d'autres mécanismes d'action, notamment une action sur les récepteurs opioïdes dans le système nerveux central, bien que cela ne soit pas clairement défini [14].

I.6. Paracétamol et associations

Le paracétamol peut être associé à d'autres antalgiques au sein d'un même médicament, dans le but principal d'améliorer l'efficacité globale et d'optimiser le rapport bénéfice/risque en diminuant les posologies, mais aussi afin d'allonger la durée d'action, de diminuer l'accoutumance, d'améliorer l'observance et de minimiser le risque d'usage détourné [15]. Le but des associations de médicaments étant de produire des interactions pharmaceutiques bénéfiques, c'est-à-dire une synergie, permettant d'augmenter l'efficacité et d'améliorer la tolérance tout en utilisant les doses les plus faibles possibles [15]. L'association doit permettre d'élargir le spectre d'efficacité en combinant des antalgiques agissant simultanément sur des cibles différentes, mais impliqués dans des mécanismes physiopathologiques identiques [15].

L'un des problèmes des associations est l'accumulation des effets secondaires ; cependant, le paracétamol étant très bien toléré, il est particulièrement intéressant dans le cadre des associations, et c'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques ont développé de très nombreuses formules comprenant du paracétamol [15].

I.6.1. Paracetamol/Codeine

- Famille du médicament : Association antalgique avec opiacé et paracétamol [16].
- 500 mg de paracétamol agit avec 30mg : de codéine [16].
- L'association de paracétamol avec la codéine permet d'améliorer l'efficacité analgésique par rapport à l'utilisation de paracétamol seul [16]. Cependant, il est important de noter que l'utilisation prolongée ou abusive de cette association peut entraîner une dépendance à la codéine, ainsi que des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements, des vertiges, des somnolences et des constipations [16].

I.6.2. Xamadol (paracétamol/tramadol)

- Association antalgique avec opioïde [16].

- 37,5 mg de paracétamol agit avec 325mg de tramadol [16].
- L'association de paracétamol avec le tramadol permet d'améliorer l'efficacité analgésique par rapport à l'utilisation de paracétamol seul [16]. Cependant, il est important de noter que l'utilisation prolongée ou abusive de cette association peut entraîner une dépendance au tramadol, ainsi que des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements, des vertiges, des somnolences, des maux de tête, des troubles de l'humeur et de la fonction sexuelle [16].

I.7. Pharmacocinétique du paracétamol

I.7.1. Absorption

a. Voie orale

Le paracétamol, lorsqu'il est pris par voie orale, se présente sous forme ionisée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle [17]. Ainsi, par le transport actif, le paracétamol est rapidement et presque complètement résorbé [17]. Le pic plasmatique est atteint entre 15 minutes à 2 heures selon les formulations. Une vidange gastrique retardée peut retarder sa résorption, à ce propos, il a été prouvé en 1972, que manger de la nourriture, en plus que d'autres facteurs, tels que le sommeil, s'allonger en mangeant peut ralentir sa cinétique d'absorption et que la forme soluble (solution, comprimés) est absorbée plus rapidement que la forme solide [17].

b. Voie rectale

Le paracétamol est résorbé par la voie rectale et sa biodisponibilité n'est que de 10 à 20 % inférieure à la voie orale [17].

L'un des inconvénients de la voie rectale est qu'elle n'est pas régulière, et qu'elle est variable d'un enfant à l'autre, et d'une dose à l'autre chez un même enfant, et selon aussi la nature et la taille des excipients des suppositoires [17]. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus de 2 heures après l'administration et sont inférieures à celles prises par voie orale [17].

c. Voie intraveineuse

Le paracétamol peut également être perfusé par voie intraveineuse en 15 minutes, sous forme de prodrogue : le propacétamol ou de paracétamol [17]. Le propacétamol libère du paracétamol à une vitesse sous l'action des estérases plasmatiques, 500 mg de paracétamol pour 1 g de propacétamol,

sa concentration maximale est 2 fois supérieure à celle obtenue après prise de paracétamol pour la même dose sous forme de comprimés [17].

I.7.2. Distribution

Le paracétamol est distribué relativement uniformément dans les tissus (sauf dans les graisses en raison de sa faible liposolubilité), et avec une concentration au niveau du foie et des reins, Il traverse la barrière fœto-placentaire grâce son faible poids moléculaire et passe dans le lait [17]. Cependant, les quantités excrétées dans le lait représentent moins de 2 % de la quantité ingérée, c'est pourquoi le paracétamol est déconseillé pendant l'allaitement [17].

La distribution est rapide, dans les deux à quatre heures avec un volume de distribution de 0,9 l/kg. La demi-vie d'élimination est brève, de l'ordre de 1,5 à 3 heures [17].

I.7.3. Métabolisme

En ce qui concerne le paracétamol un effet de premier passage hépatique est observé pour 20 % de la dose ingérée, avec une sulfatation dans la paroi intestinale [17].

Dans les doses thérapeutiques habituelles, une grande partie du paracétamol (90%) subit une biotransformation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes [17]. Cette conjugaison se produit sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique, transformant ainsi le paracétamol en dérivés glucuro- ou sulfoconjugués non toxiques qui seront éliminés dans les urines [17].

Trois voies de métabolisation (figure 2) sont impliquées à savoir la glycu-conjugaison et la sulfoconjugaison qui conduisent à des métabolites inactifs et éliminés dans l'urine et l'oxydation par le cytochrome P450, aboutissant à la formation de N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) [17].

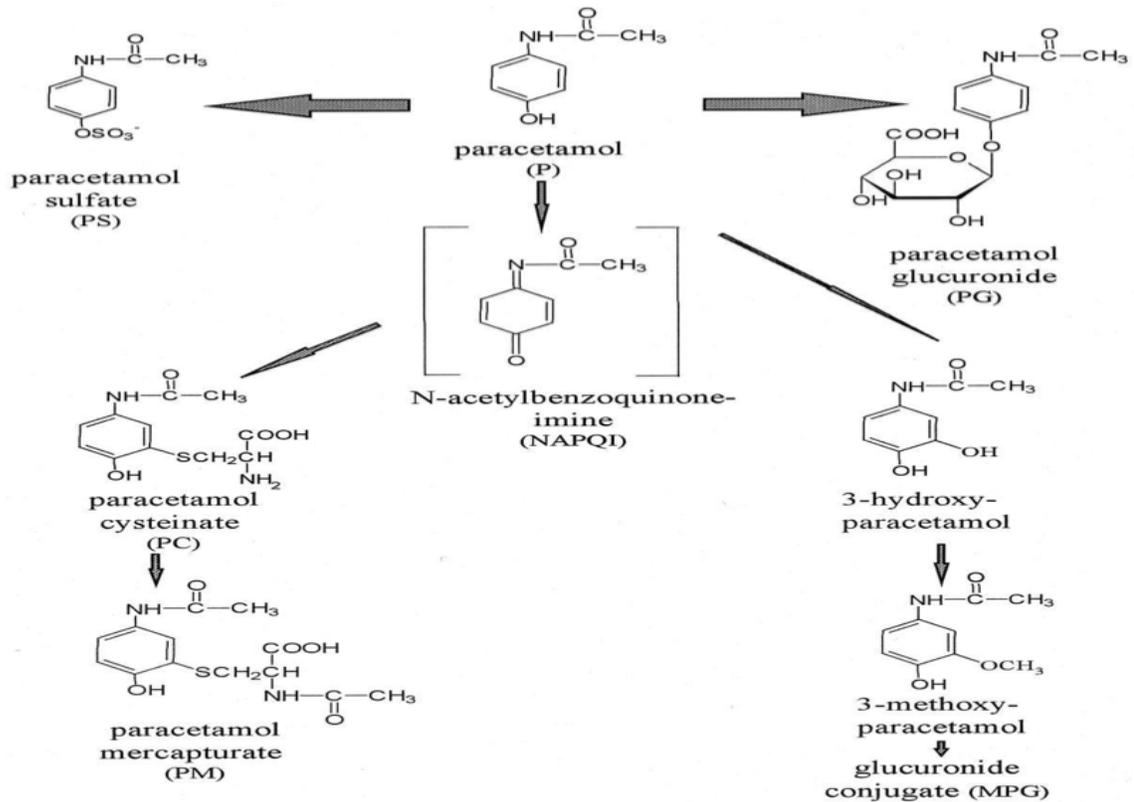


Fig 2. Métabolisme du paracétamol [17].

I.7.4. Elimination

L'élimination se fait sous forme de métabolites inactifs après biotransformation hépatique en conjugués glucuronidés ou sulfatés pour 90 % de la quantité absorbée [17]. En situation pharmacologique, seul 10 % du paracétamol est activé par les cytochromes P450 (CYP) 2E1 et 3A4 en un métabolite réactif, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) qui est immédiatement neutralisé en se liant au glutathion et est éliminé sous la forme de dérivés mercapturiques dans les urines [17].

I.8. Toxicité du paracétamol

I.8.1. Mécanisme de toxicité

Le paracétamol est considéré comme un médicament sûr lorsqu'il est utilisé à la dose recommandée. Cependant, une surdose de paracétamol peut causer une toxicité hépatique grave, voire fatale [18].

La toxicité du paracétamol est principalement due à la production d'un métabolite toxique, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), qui est normalement neutralisé par le glutathion présent dans les cellules hépatiques [18]. Cependant, lorsqu'une dose excessive de paracétamol est ingérée, le glutathion est rapidement épuisé, permettant ainsi au NAPQI de s'accumuler et d'endommager les cellules hépatiques [18].

Les symptômes précoces d'une intoxication au paracétamol comprennent des nausées, des vomissements, une perte d'appétit et une douleur abdominale. Dans les cas graves, une insuffisance hépatique peut se développer, ce qui peut entraîner une jaunisse, une encéphalopathie hépatique et une insuffisance rénale [18].

On a 3 mécanisme toxique a cité :

-Depletion en glutathion : Le NAPQI nécessite du GSH pour sa détoxification, lorsque la quantité et la vitesse de formation de NAPQI dépassent celui de la régénération du GSH déplétion en GSH [19].

-Stress oxydatif : le mécanisme prédominant dans la toxicité du paracétamol, la formation de NAPQI par les cytochromes s'accompagne de la formation d'anion superoxyde (après dismutation génère H₂O₂), la déplétion en glutathion => accumulation intracellulaire des peroxydes (le glutathion étant en effet le cofacteur de la détoxification des peroxydes par la glutathion peroxydase) [19].

Ces dérivés réactifs de l'oxygène peuvent interagir avec de nombreuses cibles biologiques au stress oxydant [19].

-Alteration Mitochondriale et Perturbation Ca²⁺ : La déplétion de glutathion, et la liaison du métabolite actif aux macromolécules cellulaires provoquent une perturbation de l'homéostasie calcique intracellulaire liée à un dysfonctionnement des Ca²⁺ ATPases [19].

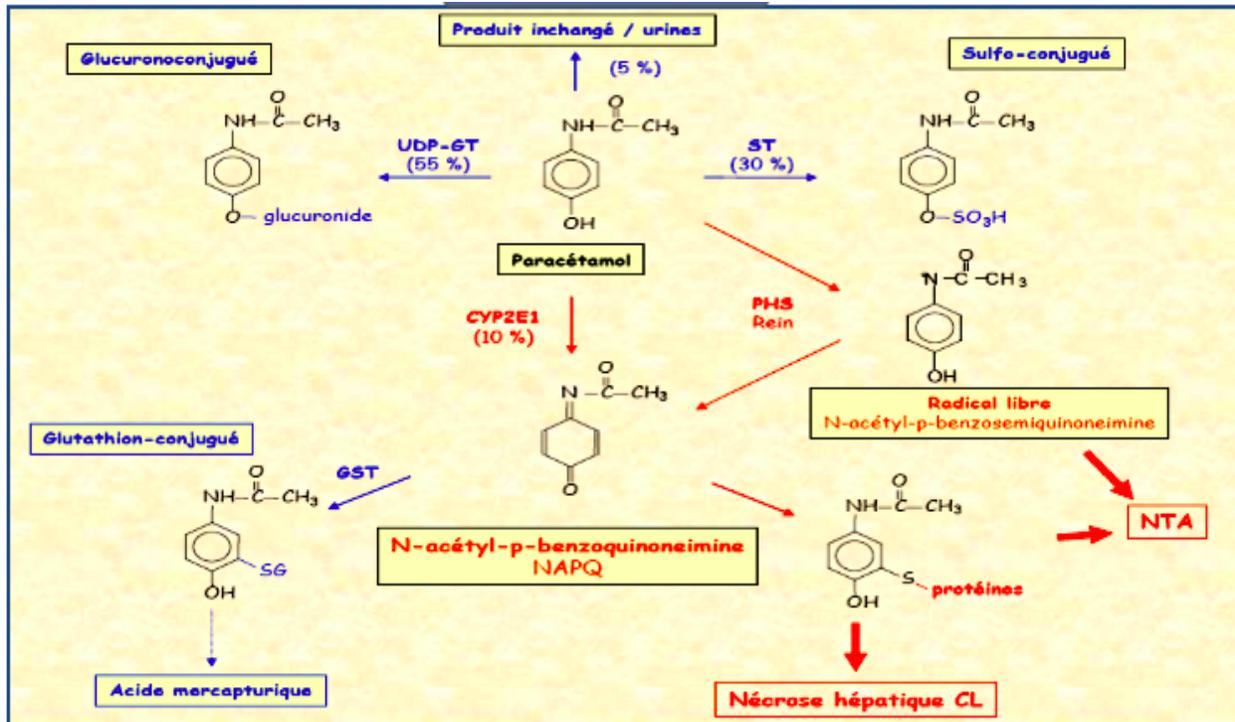


Fig 3. Métabolisme de la toxicocinétique du paracétamol [19].

I.8.2. Toxicité aiguë par le paracétamol seul

L'intoxication aiguë par le paracétamol s'observe essentiellement dans des situations de surdosage et se traduit cliniquement en quatre stades :

-Stade 1 : les 24 premières heures

Les manifestations cliniques se limitent aux troubles gastro-intestinaux tels que les nausées. Vomissements, douleurs abdominales et éventuellement pâleur, perte d'appétit, léthargie et fatigue qui disparaissent dans les 24 heures [20]. La plupart des patients restent asymptomatiques à ce stade [20]. Le patient n'est pas considéré comme malade et a des résultats d'analyse de sang normaux [20].

-Stade 2 : De la 24^{ème} à la 72^{ème} heure

Il peut également être détecté par hépatotoxicité ou néphrotoxicité, les symptômes disparaissent généralement au stade 1 et évoluent vers une hépatite cytolitique dose-dépendante [20].

En cas d'insuffisance hépatique aiguë, les élévations des transaminases surviennent dans les 24 premières heures et persistent pendant 36 heures [20].

-Stade 3 : De la 72^{ème} à la 96^{ème} heure

Récurrence des symptômes de stade 1 associés à :

jaunissement, Hépatomégalie, confusion, signes d'encéphalopathie hépatique, hyperammoniémie, élévation des transaminases [20]. Une nécrose hépatique aiguë se produit, mais dans les cas réversibles, elle n'a aucune conséquence [20]. Cette insuffisance hépatique peut être fatale sans transplantation hépatique [20].

- Stade 4 : Entre 4 et 11 jours

La région centro-lobulaire est particulièrement touchée car elle est riche en CYP450 2E1 (le plus grand site de production de NAPQI) [20]. La normalisation de l'histologie peut prendre jusqu'à 3 mois. Si la guérison est complète, il n'y a pas de dysfonctionnement hépatique [20]. Les symptômes et la biologie reviennent à la normale en quelques semaines [20]. Ce dysfonctionnement hépatocytaire peut être fatal entre les jours 3 et 10 [20]. Lorsque la nécrose centro-lobulaire atteint 60 % ou plus, la mort est inévitable entre les jours 2 et 7 [20].

a. Hépatotoxicité

Le paracétamol peut provoquer une hépatotoxicité si il est pris à des doses supérieures à la dose thérapeutique maximale ou en cas de surdosage [21]. La toxicité hépatique est due à un métabolite toxique du paracétamol, appelé N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), qui est produit lors de la métabolisation du paracétamol dans le foie [21].

Si le foie ne peut pas métaboliser efficacement le NAPQI, il peut s'accumuler et endommager les cellules hépatiques, entraînant une hépatite et une nécrose hépatique [21]. Les symptômes initiaux d'une hépatotoxicité au paracétamol peuvent inclure des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une douleur abdominale et une augmentation des enzymes hépatiques [21]. Dans les cas graves, cela peut conduire à une insuffisance hépatique, un coma et même la mort [21].

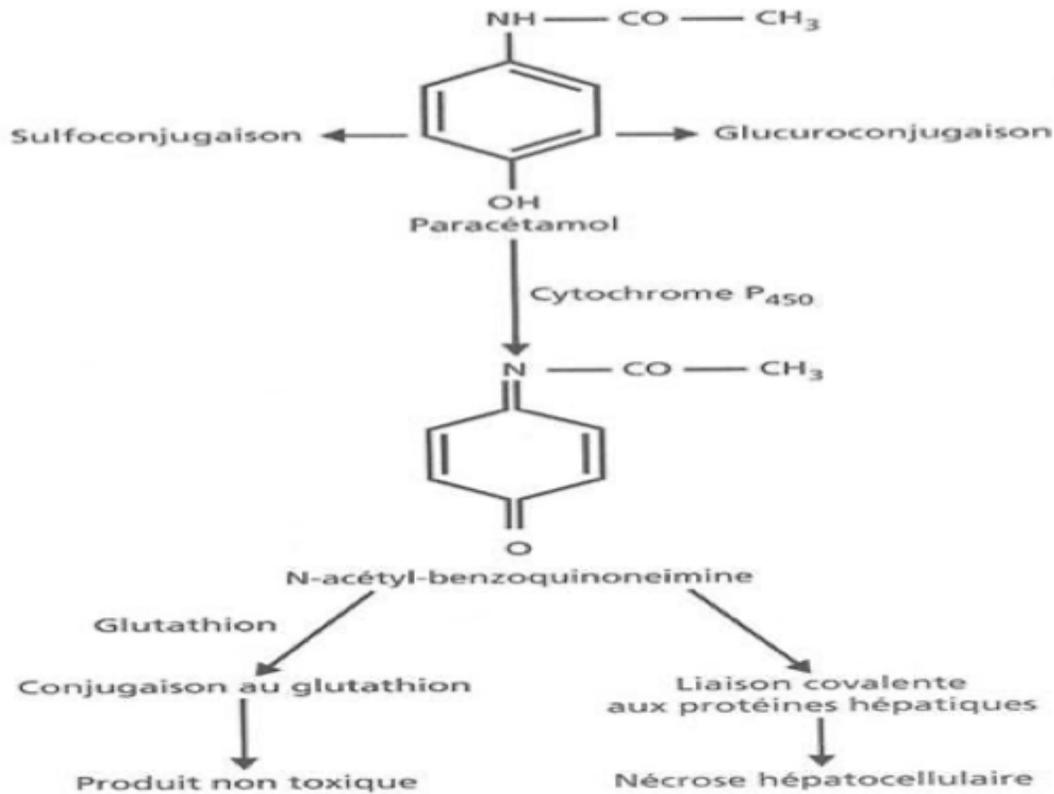


Fig 4. Hépatotoxicité du paracétamol [21].

b. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité due au paracétamol est rare, mais elle peut survenir chez les personnes qui prennent de fortes doses pendant une période prolongée [22]. Les effets sur les reins peuvent varier en fonction de la dose, de la durée de la prise du médicament et de l'état de santé général de la personne [22].

Lorsque le paracétamol est métabolisé dans le foie, il produit un produit chimique appelé N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) qui peut être toxique pour les cellules du foie et des reins [22]. Si le foie n'est pas en mesure de métaboliser suffisamment rapidement le NAPQI, il peut s'accumuler dans le corps et causer des dommages aux reins [22].

Les symptômes d'une néphrotoxicité due au paracétamol peuvent inclure une diminution de la quantité d'urine produite, une douleur abdominale, une nausée, une fatigue et un malaise général [22]. Dans les cas les plus graves, une insuffisance rénale aiguë peut se produire [22].

I.8.3. Toxicité chronique

a. Néphropathie tubulaire aiguë (NTA)

La néphropathie tubulaire aiguë (NTA) est une forme d'insuffisance rénale aiguë caractérisée par une atteinte des tubules rénaux [23]. Elle peut être causée par divers facteurs, tels que des médicaments néphrotoxiques, des infections ou des troubles métaboliques [23].

Plusieurs études ont examiné la NTA causée par des médicaments [23]. Par exemple, une étude menée en 2017 a montré que la NTA était la principale cause d'insuffisance rénale aiguë induite par les médicaments [23]. Les médicaments les plus souvent impliqués étaient les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les antiviraux [23].

b. Traitement

Il y a trois traitements à tenir en compte, le traitement symptomatique par apport de glucose en cas d'insuffisance hépato-cellulaire, la transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante, Le traitement évacuateur par charbon actif pour neutraliser la NAC quand elle est administré Per os, et le troisième traitement par antidotique spécifique qui apporte les radicaux SH qui suppléent à l'insuffisance du système du glutathion « précurseur du glutathion » qui pénètre dans les cellules hépatiques [24].

Les relations entre la paracétamolémie et les éventuelles atteintes hépatiques ne sont pas clairement établies et une hépatite fulminante peut apparaître malgré des taux sériques « non toxiques » de paracétamol, c'est le cas pour les patients alcooliques, ceux traités par inducteurs enzymatiques ou ceux ayant des concentrations en glutathion diminuées (malnutrition, anorexie) [24].

I.8.4. Toxicité des associations du paracétamol

Le paracétamol est présent seul ou en association avec d'autres substances dans de nombreux médicaments : il faut s'assurer de ne pas prendre simultanément plusieurs médicaments contenant du paracétamol, car une prise conjointe entraîne un risque de surdosage qui peut être toxique pour le foie, par exemple dans l'association paracétamol/Codéine, la codéine est partiellement

transformée en morphine par le foie sous l'influence d'enzyme, entraînant une activité accrue de cette enzyme qui augmente le risque d'effets secondaires, L'utilisation à long terme de fortes doses de codéine peut entraîner un risque de dépendance, et pour cela une attention particulière doit être portée aux personnes souffrant d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, de déshydratation, de malnutrition chronique, d'alcoolisme, d'hypertension intracrânienne, de toux productive, aux personnes âgées, à celles pesant moins de 50 kg et à celles dont la vésicule biliaire a été enlevée [21].

L'association paracétamol/tramadol est souvent mise à l'avant aussi à cause du risque d'accoutumance et de dépendance car ce médicament contient des opioïdes faibles [21]. La nécessité de ce traitement antalgique doit être réexaminée périodiquement, les personnes dépendantes aux opioïdes ou qui ont des antécédents d'abus ou de dépendance à d'autres substances doivent suivre un traitement à court terme et être sous surveillance médicale étroite [16]. Au fait, la toxicité du paracétamol seul ou associé peut être influencée par plusieurs facteurs dont la consommation chronique et aigue de l'alcool, la malnutrition et le surdosage [16].

Bon usage du paracétamol

Le paracétamol est un médicament dont l'usage est souvent minimisé à tort par les patients [25]. Cependant, sa consommation comporte des risques importants et doit être prise régulièrement par tous les professionnels de santé, en particulier les équipes de pharmacie [25]. Lors de l'épidémie de Covid-19 qui a fait de cette molécule une sellette, les responsables de la santé ont recommandé de donner la priorité au paracétamol pour lutter contre la fièvre [25].

Chapitre II. Médicaments et femme enceinte.

II. Médicaments et femme enceinte

II.1. Particularisés physiologiques de la femme enceinte

Durant la grossesse la femme subit plusieurs perturbations physiologiques qui pourraient interférer avec le devenir du médicament et la réponse aux traitements :

II.1.1. Modifications endocrines

Pendant la grossesse, les niveaux d'hormones telles que l'œstrogène, la progestérone et l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) augmentent considérablement [26]. Ces hormones peuvent affecter la pharmacocinétique des médicaments, ainsi que la fonction immunitaire de la mère [26].

II.1.2. Modification du système Absorption, distribution, métabolisme, élimination (ADME)

La grossesse peut avoir un impact sur le système d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination (ADME) des médicaments chez les femmes enceintes. Certaines hormones et enzymes produites pendant la grossesse peuvent modifier la pharmacocinétique des médicaments, ce qui peut affecter leur efficacité et leur sécurité [27].

a. Absorption

Théoriquement, la grossesse peut affecter la vitesse d'absorption et la biodisponibilité totale des médicaments [27]. La réduction de la motilité gastro-intestinale ainsi que l'augmentation de la durée de transit pourraient en effet augmenter la vitesse d'absorption et diminuer la concentration maximale, Les nausées et les vomissements fréquents au 1^{er} trimestre de grossesse semblent également réduire l'absorption des médicaments [27].

b. Distribution

La grossesse entraîne une augmentation du volume plasmatique et de celui de l'eau corporelle totale, ce volume est distribué au niveau placentaire, fœtal, dans le liquide amniotique et dans les tissus maternels. Cette augmentation du volume dans lequel les médicaments peuvent se distribuer est susceptible d'impacter avant tout les médicaments hydrosolubles qui ont un petit volume de distribution et dont l'affinité pour les tissus est faible [28]. Pour ces médicaments, les concentrations plasmatiques peuvent être réduites pendant la grossesse [28].

C. Métabolisme

Le fœtus et le placenta possèdent plusieurs enzymes responsables du métabolisme des médicaments [28]. Si le métabolisme fœtoplacentaire par les cytochromes P450 n'est pas en mesure d'influencer significativement le métabolisme des traitements administrés à la mère, le métabolisme placentaire impliquant les UGT pourrait modifier en partie le devenir de certaines substances lors de leur passage transplacentaire [28].

D. Elimination

L'augmentation du flux sanguin hépatique observé pendant la grossesse (surtout au 3^e trimestre), pourrait augmenter le métabolisme des médicaments possédant un coefficient d'extraction hépatique élevé [28]. L'augmentation des concentrations d'œstrogène et de progestérone induite par la grossesse semble être une des causes principales de la modification de l'activité enzymatique hépatique observée pendant cette période. Une augmentation de l'activité des CYP2A6, CYP2C9 et des uridines diphosphates glucuronosyltransférases (UGT) a également été observée, alors que l'activité des CYP1A2 et CYP2C19 est diminuée durant la grossesse [28].

II.2. Prise médicamenteuse et grossesse

La prise de médicaments pendant la grossesse est un sujet important et complexe, car de nombreux médicaments peuvent avoir des effets néfastes sur le fœtus [29]. Cependant, il est également important de souligner que certaines conditions médicales nécessitent un traitement pendant la grossesse, et qu'un arrêt brutal des médicaments peut être plus préjudiciable pour la mère et le fœtus que la poursuite du traitement [30].

II.2.1. Automédication et femme enceinte

L'automédication consiste à prendre des médicaments par soi-même. Lecomte (1999) considère que « l'automédication au sens le plus large consiste à se diagnostiquer et à se soigner sans avis médical face à des problèmes de santé perçus. » Cependant, dans un sens plus étroit, on considère qu'il s'agit de :« l'acquisition d'un produit sans ordonnance, que l'on nomme automédication » [31].

Il est fortement déconseillé de se soigner soi-même au cours de la grossesse et de la période d'allaitement. L'avis médical est obligatoire pour éviter qu'un fœtus ou un nouveau-né ne subisse des effets nocifs qui pourraient être grave [32].

Quand la femme enceinte prend un médicament, celui-ci passe dans le placenta puis dans le sang du fœtus [32]. Ce phénomène est encore exacerbé par le fait que l'état de grossesse peut ralentir l'élimination des médicaments par l'organisme [32]. Le risque d'une infection grave est plus élevé au cours du premier trimestre ; certains médicaments peuvent également nuire à un nouveau bébé au cours des deuxième et troisième trimestres [32].

II.3. Transmission materno-foetale

II.3.1. Définition de la barrière placentaire

La barrière placentaire est une structure anatomique qui sépare la circulation sanguine maternelle de la circulation sanguine fœtale et qui permet le transfert sélectif de nutriments, de gaz et d'autres substances essentielles pour le développement fœtal tout en empêchant le passage de substances potentiellement nocives pour le fœtus, elle est formée par plusieurs couches de cellules, notamment les cellules endothéliales du placenta, les cellules du trophoblaste et les membranes fœtales [33]. Cette structure permet de réguler l'échange de substances entre la mère et le fœtus, tout en maintenant un environnement protecteur pour le développement fœtal [33].

La perméabilité de la barrière placentaire est influencée par plusieurs facteurs, notamment les caractéristiques physicochimiques de la substance à transférer, le stade de développement du placenta et les conditions de santé de la mère [33].

II. 3.2. Passage placentaire des médicaments

Le passage foeto-placentaire des médicaments est le processus par lequel les médicaments pris par la mère peuvent passer de la circulation sanguine maternelle à travers le placenta et atteindre la circulation sanguine fœtale [34]. Ce processus peut être influencé par de nombreux facteurs, tels que la taille et la charge électrique du médicament, ainsi que la perméabilité de la barrière placentaire [34].

Il existe également des différences individuelles dans ce passage placentaire, qui peuvent être influencées par des facteurs tels que le stade de la grossesse, l'état de santé de la mère, et l'utilisation concomitante d'autres médicaments [34].

Certains médicaments ont un passage foeto-placentaire plus important que d'autres [34]. Par exemple, les médicaments ionisés, tels que les salicylates et les aminosides, ont tendance à avoir un passage foeto-

placentaire plus faible que les médicaments non ionisés, tels que les benzodiazépines et les barbituriques [34].

Histologiquement, le médicament doit traverser trois couches séquentielles au niveau du placenta pour atteindre le fœtus [34].

A savoir : Le syncytiotrophoblaste et sa membrane basale, le stroma conjonctif des villosités et l'endothélium des capillaires fœtaux et sa membrane basale [34].

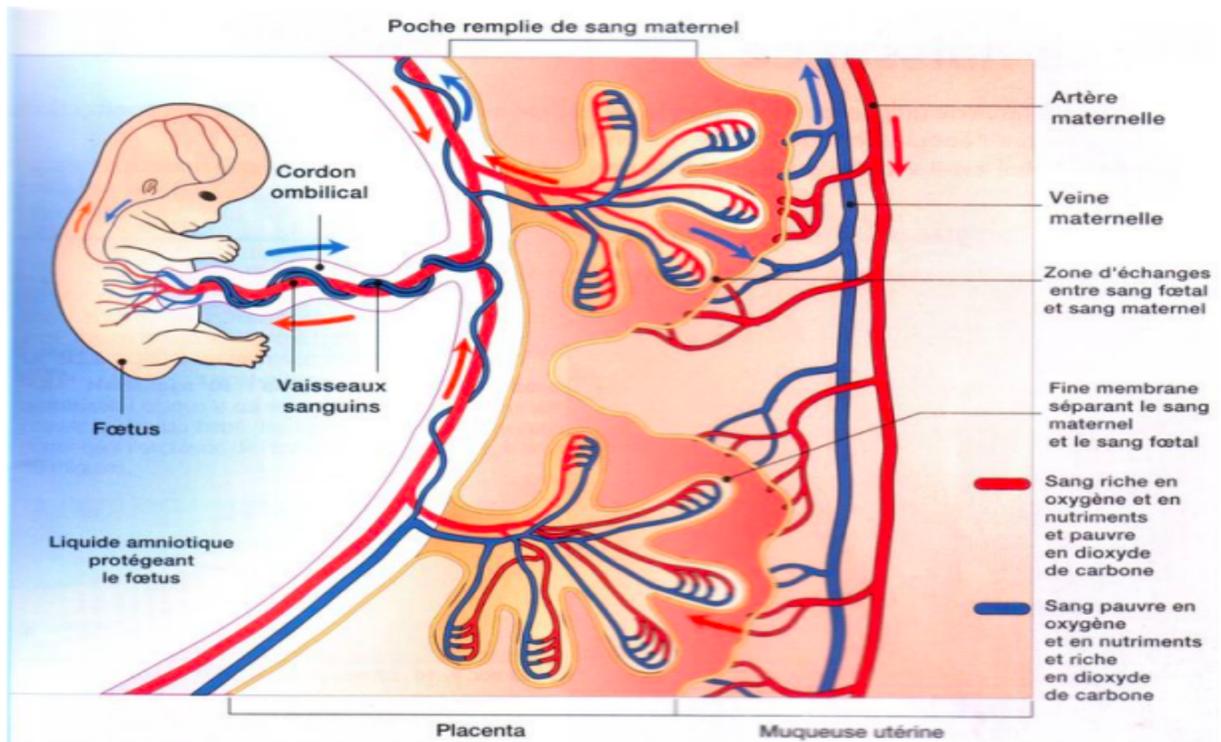


Fig 5. La barrière placentaire [22]

II.3.3. Les Différents mécanismes du passage transplacentaire

- a. **Diffusion passive** : les molécules traversent dans le sens du gradient de concentration descendant, donc il n'y a pas de consommation d'énergie [34]. C'est le mécanisme qui assure le plus de transport de médicament à travers le placenta [34].

- b. Diffusion facilitée :** elle correspond à la diffusion passive mais en utilisant un système de transporteur spécifique et permettant un transfert plus rapide. Ce mécanisme est très peu utilisé dans les transferts de médicaments au niveau du placenta [34].
- c. Transport actif :** ce mécanisme permet le transport de molécules dans le sens inverse du gradient de concentration, donc consomme de l'énergie, celui-ci aussi est très peu utilisé au niveau placentaire [34].
- d. Transfert par endocytose :** c'est le mécanisme utilisé par les macromolécules, en particulier les immunoglobulines G, pour passer le placenta [34]. Il correspond à une invagination de membrane qui englobe la molécule, pour la faire traverser [34].

II.3.4. Les facteurs influençant le transfert placentaire

Il est important de noter que les facteurs qui influencent le transfert placentaire peuvent varier d'un médicament à l'autre et d'une personne à l'autre, et que l'évaluation des risques pour le fœtus doit être effectuée au cas par cas [34].

Liés à la femme

Plusieurs éléments peuvent interférer avec le passage foeto-placentaire, commençant par Les caractéristiques hémodynamiques de la circulation placentaire, l'épaisseur, la surface et la perméabilité du placenta qui varient au cours de la gestation. Ainsi que l'âge gestationnel [34].

Liés aux molécules

Les éléments liés aux molécules qui influence le transfert placentaire sont souvent : La liaison aux protéines plasmatiques, le pH, la liposolubilité et la dose circulante [34].

II.4. Risque d'exposition aux médicaments durant la grossesse

L'exposition aux médicaments durant la grossesse peut présenter des risques pour la santé du fœtus. Les effets potentiels dépendent de nombreux facteurs, notamment le moment de l'exposition, la dose, la durée de l'exposition, le type de médicament et l'état de santé de la mère [35].

Certains médicaments ont été associés à des risques accrus d'anomalies congénitales, d'autres médicaments peuvent affecter le développement du fœtus de manière plus subtile, en influençant la croissance, le développement cognitif ou le système immunitaire du fœtus [35].

En plus des risques directs pour le fœtus, certains médicaments peuvent également augmenter le risque de complications pendant la grossesse ou l'accouchement, tels que le risque de diabète gestationnel, d'hémorragie post-partum ou de retard de croissance intra-utérin [35].

Cependant, il est important de noter que les risques potentiels varient d'un médicament à l'autre, et que les avantages d'un traitement médicamenteux peuvent l'emporter sur les risques potentiels dans certains cas. Les femmes enceintes doivent donc toujours discuter de leur traitement médicamenteux avec leur médecin, afin d'évaluer les risques et les avantages potentiels pour leur santé et celle de leur bébé [35].

II.4.1. Risque tératogène

La période embryonnaire survient pendant les deux premiers mois de la grossesse, tous les organes se forment selon une chronologie précise (organogenèse) [36]. Dans ce court laps de temps, le risque tératogène est le plus important [36]. Le développement des malformations dépend du type moléculaire et du patrimoine génétique propre à chaque embryon [36]. Dans la population générale, environ 2% à 3% d'enfants naissent avec une malformation, encore moins d'enfants sont dus à des médicaments ou à une toxicité. Cela signifie que toute grossesse comporte un risque de malformation ("risque de base") et qu'il n'y a pas de "risque zéro" [36].

L'aptitude d'un médicament à provoquer une tératogénicité est régie par quatre grands principes de tératogenèse : « Un effet tératogène dépend de l'administration d'un xénobiotique spécifique, à une dose déterminée, à une espèce génétiquement sensible, à une période sensible du développement. » [36].

Tableau 1. Quelques exemples de médicaments tératogènes [36].

Médicament	Risque tératogène	Conduite à tenir
Acide valproïque (Dépakine [®] , Dépakote [®] , Dépamide ...)	Risque malformatif : 10 à 15 %. Anomalies morphologiques : spina bifida environ 2 % des cas (soit 40 fois plus que dans la population générale) ; anomalies cardiaques ; fentes faciales et/ou palatines ; dysmorphie faciale ; craniosténoses ; malformations des membres ; atteintes rénales et hypospadias. Anomalies fonctionnelles post-natales : diminution du QI verbal avec ou sans diminution du QI global (augmentation des recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire) ; troubles envahissants du développement (autisme).	Contraception efficace pendant le traitement. En cas de désir de grossesse : envisager un autre traitement. En cas d'exposition pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse, diagnostic prénatal orienté sur le tube neural (même si prise d'acide folique), le cœur (échographie cardiaque fœtale), les membres, les reins, le crâne et la face. La prévention des spina bifida par acide folique semble inefficace
Acitrétine (Soriatane [®])	Risque non chiffré. Malformations prédominant au niveau du squelette. Rétinoïde de synthèse tératogène chez plusieurs espèces animales.	Contraception et βHCG un mois avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant 2 ans après l'arrêt du traitement. Si une grossesse est conçue pendant le traitement ou les 2 ans qui suivent l'arrêt : évaluation au cas par cas avec un service spécialisé.
Anticoagulants oraux : Warfarine (Coumadine [®]) Acénocoumarol (Sintrom [®]) Fluindione (Préviscan [®])	Exposition pendant le 1 ^{er} trimestre : Risque de « fetal warfarin syndrome » : 4 à 7 %. Dysmorphie faciale (os propres du nez hypoplasiques ou absents), hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds, calcifications osseuses. Parfois atrésie des choanes, hypoplasie de corps vertébraux. Période à risque : entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée : Anomalies cérébrales dans environ 2 % des cas : hydrocéphalies, microcéphalies, atrophie optique.	En cas d'exposition pendant la période de risque de « fetal warfarin syndrome » : échographie du massif facial (os propres du nez) et du squelette. En cas d'exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée : surveillance échographique du cerveau, voire IRM cérébrale fœtale. Dès le diagnostic de grossesse, relais par héparine pendant toute la grossesse si l'efficacité est comparable.
Carbamazépine (Tégrétol [®])	Pas de modification du risque malformatif global mais augmentation des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) et des fentes labiales et/ou palatines	La prévention des AFTN par acide folique semble inefficace. En cas d'exposition en début de grossesse : diagnostic prénatal orienté sur le tube neural (même si prise d'acide folique) et la face.

II.4.2. Risque fœtal

La période fœtale suit l'organogenèse, elle commence donc à la fin du deuxième mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement, cette longue étape permet l'établissement de la croissance fœtale et la maturation histologique et enzymatique des systèmes construits lors de l'organogenèse (système nerveux central, reins, etc.) [37]. Les malformations au sens classique ne sont plus à craindre à cette époque. Cependant, selon le profil de toxicité de l'agent, un retard de croissance ou des altérations fonctionnelles des organes présents peuvent être observés [37]. Ces effets "fœtotoxiques" peuvent être diagnostiqués au cours de la grossesse (diminution des mouvements fœtaux actifs, mort fœtale in utero...etc)[37].

II.4.3. Risque néonatale

Pendant la grossesse, la mère excrète le médicament pour le fœtus [38]. Un nouveau-né cependant doit éliminer par lui-même les molécules de son corps, parce que leurs capacités métaboliques et d'excrétion sont partiellement immatures, les bébés prématurés ont généralement une demi-vie des médicaments plus longue que les adultes [38]. Ils peuvent imprégner pendant des jours, et des symptômes néonataux (généralement transitoires) peuvent survenir [38]. Par exemple, le blocage des récepteurs bêta est possible chez les nouveau-nés dont les mères ont reçu des bêtabloquants en fin de grossesse, ce qui peut entraîner une hypoglycémie néonatale et/ou une bradycardie [38]. Moins fréquemment, les nouveau-nés peuvent éprouver des symptômes de sevrage. Ceci est particulièrement observé lors d'une exposition maternelle prolongée à la libération de molécules responsables du syndrome de sevrage de l'adulte (ou syndrome terminal), comme certains antidépresseurs. Les symptômes apparaissent quelques jours après la naissance et le moment de leur apparition dépend de la demi-vie de chaque molécule. L'arrêt brutal du traitement près de la naissance peut être un facteur contributif au début du sevrage néonatal [39].

Tableau 2. Exemples Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet fœto-toxique [39].

Médicaments	Risque fœtal et/ou néonatal	Conduite à tenir
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris à faible posologie. Aspirine à dose supérieure ou égale à 500 mg par jour. Inhibiteurs de la COX2 (Celebrex® ...)</p>	<p>Toxicité de classe liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales. Effets plus marqués à partir de 24 SA :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant entraîner une mort fœtale <i>in utero</i>. Des atteintes rénales fœtales réversibles à l'arrêt du médicament peuvent survenir avant 24 semaines d'aménorrhée en particulier lors de traitements prolongés. 2. Constriction <i>in utero</i> (partielle ou totale) du canal artériel pouvant entraîner une mort fœtale <i>in utero</i>, une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelles chez le nouveau-né. Ces atteintes peuvent apparaître lors de prises très brèves (1 jour), à posologie usuelle, ce d'autant que la prise est proche du terme. 	<p>Contre-indication formelle à partir de 24 semaines d'aménorrhée (début du 6^e mois). Éviter les prises prolongées avant 24 semaines d'aménorrhée. En cas de prise par mégarde après 24 SA, pendant au moins la durée de la présence de la molécule dans le sang de la mère (5 demi-vies pour une élimination complète) : surveillance de la vitalité fœtale et visualisation Écho-Doppler de la fonction cardiaque et du canal artériel du fœtus. Attention à l'automédication.</p>
<p>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)</p>	<p>Toxicité commune à ces 2 groupes de médicaments :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale transitoire ou définitive, morts fœtales <i>in utero</i>, morts néonatales précoces. 2. Quelques cas de retard d'ossification des os du crâne. 	<p>Contre-indication formelle aux 2^e et 3^e trimestres. Découverte d'une grossesse chez une femme traitée : relais le plus tôt possible par un autre antihypertenseur, surveillance du liquide amniotique.</p>

Chapitre III. Perturbateur endocrinien.

III. Perturbateur endocrinien

La santé dépend du bon fonctionnement du système endocrinien. Celui-ci est composé de plusieurs organes appelées glandes (figure1). Ces dernières sont composées de cellules endocrines, qui produisent des hormones et les libèrent ensuite dans le sang. Distribuées dans tout l'organisme, les hormones jouent un rôle de « messenger chimique ». Elles ont des fonctions essentielles et variées ; elles stimulent la croissance et le développement et contrôlent la reproduction notamment les systèmes des hormones sexuelles, régulent les pulsions et les humeurs, contrôlent les grandes constantes physiologiques (ex. température corporelle, glycémie, pression artérielle) et elles jouent un rôle dans le métabolisme énergétique et les équilibres nutritionnels. Cela signifie qu'une altération du système endocrinien peut perturber l'équilibre physiologique et, dans certains cas induire plusieurs pathologies (des troubles de reproductions, des cancers, des perturbations touchant les fonctions thyroïdiennes, le métabolisme osseux et le diabète...) [40].

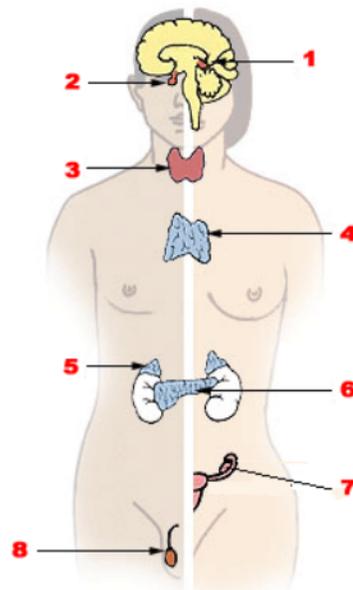


Illustration 1 : Principales glandes du système hormonal (1 et 2, Épiphyse, hypophyse et hypothalamus – 3, thyroïde et parathyroïdes – 4, thymus – 5, surrénales – 6, pancréas – 7, ovaires – 8, testicules)

Fig 6. Principales glandes du système hormonal [40].

III.1. Définitions

Endocrinotoxicité

C'est l'effet néfaste d'une substance chimique ou d'une substance biologique sur le système endocrinien, qui est responsable de la production, de la régulation et de la signalisation des hormones dans le corps. Les perturbations endocriniennes peuvent entraîner une gamme de problèmes de santé, notamment des maladies endocriniennes, des troubles de la reproduction, des maladies cardiovasculaires, des troubles métaboliques, des cancers, etc..[40].

Perturbateur endocrinien

L'expression « perturbateur endocrinien » est apparue formellement aux Etats-Unis en 1991 lors d'un colloque organisé dans l'Etat du Wisconsin. Tandis que, La définition des perturbateurs endocriniens, la plus communément admise, est celle proposée par l'OMS en 2002 : « Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur celui-ci ou sur ses descendants » [41].

III.2. Spécificités des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques ou des mélanges de substances qui peuvent interférer avec le système endocrinien et induire des effets néfastes sur la santé, ils peuvent agir de différentes manières, notamment en mimant, en bloquant ou en modifiant la synthèse, la libération, le transport, le métabolisme, l'activation ou la dégradation des hormones dans le corps [42].

- **Effets à faibles doses** : les perturbateurs endocriniens peuvent avoir des effets à des doses très faibles, qui peuvent être jusqu'à mille fois inférieures aux doses utilisées dans les tests toxicologiques. En effet, le seuil toxicologique est défini habituellement, comme un niveau d'exposition en dessous duquel, les mécanismes de défense de l'organisme permettent d'éviter l'apparition d'effets sanitaires. Par conséquent, des effets délétères peuvent s'observer [42].

- **Effets non-monotones** : les perturbateurs endocriniens peuvent être responsables de courbes dose/réponse non monotones (non linéaires), c'est-à-dire avoir des effets plus importants à faible dose (voire, opposés) à ceux observés à fortes doses (figure2). La dose ne fait pas systématiquement le poison contrairement à l'ensemble d'autres xénobiotiques [42].
- **Latence dans l'apparition d'effets** : les perturbateurs endocriniens peuvent agir d'une façon dépendante du temps, ce qui signifie qu'une maladie adulte peut avoir pour origine une exposition fœtale [42].
- **Effet transgénérationnel** : Les effets de PE ne sont pas forcément immédiats, en effet dans certains cas les pathologies ne se manifestent qu'à l'âge adulte et dans d'autres cas ce n'est qu'après une ou plusieurs générations [42].
- **Effets différés** : les effets des perturbateurs endocriniens peuvent se manifester des années, voire des décennies après l'exposition, ce qui rend leur évaluation difficile [43].

III.3. Classification des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui peuvent interférer avec le système hormonal et avoir des effets nocifs sur la santé humaine et animale. Ils peuvent être présents dans l'environnement naturel, être produits de manière synthétique ou résulter de l'activité humaine [44].

Substances naturelles

Les perturbateurs endocriniens naturels sont des substances présentes dans l'environnement naturel qui peuvent interférer avec le système hormonal et avoir des effets nocifs sur la santé humaine et animale comme les phytoestrogènes : le soja, les légumineuses et les graines de lin et les mycoestrogènes qui sont des toxines produites par certains champignons qui ont des effets œstrogéniques sur le corps humain [44].

Substances de synthèses

Les perturbateurs endocriniens de synthèse, sont des produits chimiques artificiels qui peuvent interférer avec le système endocrinien de l'organisme. Ces substances peuvent imiter ou bloquer les hormones naturelles produites par le corps et perturber le fonctionnement normal des organes, tel que Le bisphénol A (BPA) : substance utilisée pour la fabrication de plastiques et de résines,

et se retrouve dans de nombreux produits courants, tels que les bouteilles en plastique, Les phtalates, les retardateurs de flamme bromés (BFR) et les pesticides organochlorés [44].

Substances anthropiques

Ce sont des produits chimiques produits par l'activité humaine qui peuvent affecter le système endocrinien des organismes vivants, tel que Les phtalates comme mentionné précédemment, les parabènes : ces produits chimiques sont utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques et les produits pharmaceutiques après avoir été éliminés par les voies naturelles, certains médicaments et hormones et les pesticides et herbicides [44].

III.4. Sources et les voies d'exposition aux PE

a. Les sources

Les sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens sont multiples et peuvent varier en fonction des individus et de leur mode de vie. Voici quelques exemples :

-Alimentation : certains aliments peuvent contenir des traces de perturbateurs endocriniens, notamment les produits d'origine animale (viande, poisson, produits laitiers), les fruits et légumes traités aux pesticides, les produits transformés contenant des additifs alimentaires [45].

-Médicaments et cosmétiques : certains médicaments, produits de beauté, comme les crèmes, les lotions, les shampoings ou les déodorants, peuvent contenir des perturbateurs endocriniens, notamment les parabènes, les phtalates ou les triclosans [45].

-Produits ménagers : les produits de nettoyage, les désodorisants ou les insecticides peuvent contenir des perturbateurs endocriniens, notamment les alkylphénols ou les phtalates.

-Emballages alimentaires : certains emballages alimentaires, comme les boîtes de conserve ou les bouteilles en plastique, peuvent contenir des perturbateurs endocriniens, notamment les bisphénols [45].

-Vêtements et textiles : certains textiles peuvent contenir des perturbateurs endocriniens, notamment les retardateurs de flamme bromés ou les perfluorés.

-Environnement : l'air, l'eau et le sol peuvent être contaminés par des perturbateurs endocriniens, notamment les PCB ou les dioxines [45].

b. Voies d'exposition

Les perturbateurs endocriniens (PE) peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies, notamment la voie cutanée, la voie orale et la voie pulmonaire.

Par voie cutanée, Les PE peuvent être absorbés par la peau lorsqu'ils sont présents dans les produits cosmétiques, les crèmes, les lotions et les parfums, par la voie orale, la consommation d'aliments et d'eau contaminés par des PE est la principale voie d'exposition. Les aliments d'origine animale, tels que la viande, le lait et les œufs, peuvent contenir des niveaux élevés de PE tels que les dioxines, les PCB et les pesticides, et enfin par voie pulmonaire, les PE peuvent être inhalés par les voies respiratoires, tels que les poumons, en raison de la pollution de l'air intérieur et extérieur. Les retardateurs de flamme bromés et les phtalates qui sont parmi les PE les plus couramment détectés dans l'air [46].

III.5. Mécanismes d'actions

Mécanisme agoniste : En se liant aux récepteurs, il imite l'action des hormones naturelles. Entraîne ainsi la réponse due à ces hormones [47].

Les récepteurs d'œstrogènes sont les plus sensibles d'agonisme chimique, l'exposition du fœtus ou de la femme allaitante aux xénoestrogènes altère le renouvellement de l'épithélium intestinal chez le nouveau-né [47].

Mécanisme antagoniste : Se lie aux récepteurs hormonaux et interfère avec la transmission des signaux de régulation, en empêchant le mécanisme naturel des hormones endogènes, donc il n'y a pas de signal intracellulaire [47].

Beaucoup de récepteurs nucléaires sont susceptibles de l'antagonisme chimique [47].

Mécanisme perturbant : par perturbation, soit gêne ou blocage de la production, du transport, ou du métabolisme des hormones ou des récepteurs, induite par un mécanisme hormonale anormale dans l'organisme qui interfère avec les processus métaboliques ou de croissance et division cellulaire [48].

Mécanisme épigénétique : les perturbateurs endocriniens peuvent modifier le profil de méthylation de l'ADN ainsi que l'expression de certains gènes dont les gènes soumis à empreinte particulièrement sensibles à ces effets environnementaux de par leur fonctionnalité haploïde et leur reprogrammation épigénétique. [49]

III.6. Les Pathologies résultantes des perturbations endocriniennes

Les perturbateurs endocriniens (PE) peuvent causer une variété de pathologies résultantes de perturbations du système endocrinien. Voici quelques exemples de pathologies associées aux PE :

Troubles de la reproduction : Les PE peuvent affecter la fertilité, la grossesse, le développement sexuel et la santé reproductive en perturbant la production et la régulation des hormones sexuelles. Des exemples de troubles de la reproduction associés aux PE incluent l'infertilité, les anomalies congénitales des organes reproducteurs, les troubles menstruels et la diminution de la qualité du sperme [50].

Cancers hormono-dépendants : Les PE peuvent augmenter le risque de certains cancers qui sont influencés par les hormones, tels que le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer de l'ovaire. Les PE peuvent agir en stimulant la croissance des cellules cancéreuses, en altérant la régulation hormonale ou en interférant avec les thérapies anticancéreuses [50].

Troubles neurologiques : Les PE peuvent affecter le développement et la fonction du système nerveux en perturbant la production et la signalisation des hormones thyroïdiennes et stéroïdes. Des exemples de troubles neurologiques associés aux PE incluent l'autisme, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), la dépression, l'anxiété et la sclérose en plaques [50].

Maladies cardiovasculaires : Les PE peuvent perturber le métabolisme des lipides et des glucides, augmenter l'inflammation et altérer la fonction endothéliale, ce qui peut contribuer au développement de maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension, l'athérosclérose et la maladie coronarienne [50].

Ces exemples soulignent la variété des pathologies associées aux PE et l'importance de comprendre les mécanismes d'action des PE sur le système endocrinien pour prévenir les effets néfastes sur la santé humaine mais ils ne sont pas exhaustifs [50].

III.7. Analyse toxicologique des perturbateurs endocriniens

III.7.1. OCDE ligne directrice N° 440 : Bio-essai utéro trophique : Essai de dépistage à court terme des propriétés oestrogéniques

L'utérus de rongeur est un organe cible pratique pour le criblage in vivo d'agonistes et d'antagonistes des œstrogènes [51].

Ce test est basé sur une augmentation du poids de l'utérus, également appelé utérotrophes. Il évalue la capacité d'un produit chimique à induire une activité biologique similaire aux agonistes ou antagonistes naturels des œstrogènes [51].

Les essais biologiques utérotrophes sont une série d'études in vitro et in vivo conçues pour identifier les substances ayant des effets potentiels sur le système endocrinien, dans le but ultime d'évaluer les risques pour la santé humaine [51].

le programme de validation de l'OCDE a évalué la capacité du test à identifier les composés œstrogéniques à l'aide d'agonistes œstrogéniques forts et faibles. Cela a démontré la sensibilité de la méthode de test pour les agonistes des œstrogènes et la bonne reproductibilité intra- et inter-laboratoires [51].

III.7.2. OCDE ligne directrice N° 441 : Bio-essai de Hershberger sur le rat: Essai de dépistage à court terme de propriétés (anti)androgéniques

Le test biologique de Hershberger est un test de dépistage in vivo à court terme utilisant des tissus accessoires de l'appareil reproducteur masculin [52].

L'essai biologique actuel est basé sur les changements de poids dépendant des androgènes dans cinq tissus chez des rats mâles péri-pubertaires castrés [52].

Il évalue la capacité d'un produit chimique à induire des activités biologiques comparable à celles induites par les agonistes (augmentation du poids de ces organes) et antagonistes des androgènes ou les inhibiteurs de 5 α -réductase (diminution de ces organes) [52].

Les cinq tissus cibles androgéno-dépendants inclus dans cette LD sur les tests sont :

la vésicule séminale (VS) (plus les fluides et les glandes coagulantes), la paire de glandes de Cowper (COW) et le gland (G). La prostate ventrale (PV), les muscles élévateurs de l'anus et bulbocaverneux (EABC) [52].

III.7.3. OCDE ligne directrice N° 407 : étude de toxicité après administration répétée

Cette Ligne directrice vise à étudier les effets toxiques des produits chimiques sur un large éventail de cibles de toxiques. Elle donne des renseignements sur les risques pour la santé pouvant résulter d'une exposition répétée au cours d'une période de temps relativement limitée, en particulier pour le système nerveux, le système endocrinien, et le système immunitaire [53].

Concernant ces paramètres spécifiques, il est nécessaire d'identifier les produits chimiques potentiellement neurotoxiques, qui peuvent justifier une enquête plus approfondie sur cet aspect, ainsi que les produits chimiques qui affectent la physiologie de la thyroïde. Elle pourrait aussi fournir des informations sur les produits chimiques qui affectent les organes reproducteurs mâles et femelles chez les jeunes animaux adultes, donnant un aperçu de leurs effets immunologiques [53].

Chapitre IV. Exposition prénatale au paracétamol.

IV. Exposition prénatale au paracétamol

IV.1. Exposition prénatale au paracétamol et impacts sur la santé

La plupart des données cliniques ne montrent pas d'association entre l'exposition au paracétamol et au risque accru de malformations congénitales [54]. Cependant, il existe des preuves que l'exposition prénatale précoce au paracétamol affecte le développement et la neurotransmission du système nerveux central (SNC) [54]. En effet, les manifestations de ces changements sous forme de comportements anormaux apparaissent plus tard à l'âge adulte.

Les enfants ayant été exposés in utero à l'acétaminophène, présentent plus de problèmes de comportement, une diminution des capacités de communication et de la motricité globale [54]. Au fait, le paracétamol administré par la femme enceinte traverse facilement le placenta et peut potentiellement entraîner des impacts toxiques embryo-fœtaux et néonataux. Ces effets dépendent de la dose, de la durée du traitement et de la période de la grossesse [54].

IV.1.1. Perturbation endocrine

a. Troubles neurodéveloppementaux et motricité de l'enfant

Le développement neuronal peut être affecté par des doses thérapeutiques du paracétamol, des données expérimentales montre que le paracétamol perturbe directement les processus hormono-dépendants, y compris l'inhibition de la production d'androgènes, perturbation de stéroïdogenèse, et augmentation de la production d'œstrogène, troubles au niveau de la fonction immunitaire, déplétion des hormones sexuelles sulfatées, et l'induction d'un stress oxydatif [55]. Ces processus ont été impliqués en tant que mécanismes endocriniens pertinents dans l'évolution des troubles neurodéveloppementaux et reproductifs [55].

L'exposition prénatale à l'acétaminophène pendant plus de 28 jours a entraîné une déficience motrice importante, un retard de la marche, de mauvaises capacités de communication, des comportements problématiques d'extériorisation et d'intériorisation, négatifs [56]. Elle a été associée au risque de troubles émotionnels, actifs tempérament [56].

Les données épidémiologiques actuelles sont controversées aux sujets troubles du neuro-développement et l'exposition in utero au paracétamol [57]. D'où l'intérêt de procéder à des études

cohorte longitudinales pour mieux imputer ces effets, surtout que les essais cliniques randomisés dans la population enceinte ne sont pas réalisables pour des raisons éthiques [57].

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité

Des études épidémiologiques montrent que l'utilisation à long terme au paracétamol au cours de la grossesse est associée à risque accru de trouble déficitaire de l'attention avec l'hyperactivité (TDAH) [56].

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental chronique, qui induit une altération cliniquement significative du fonctionnement scolaire, social et de la qualité de vie.

Le paracétamol est fortement associé au déficit de l'attention et aux symptômes liés à l'hyperactivité chez les garçons et les filles. Pour les garçons l'association avec les symptômes du spectre autistique est plus prononcée [56].

Comparativement aux enfants non exposés, il y a une augmentation du risque de plusieurs déficits attentionnels chez les garçons et une augmentation des symptômes cliniques du spectre autistique. Ces associations semblent liées à une exposition répétée au paracétamol [56].

Problèmes de comportement

L'exposition prénatale au paracétamol par les mères à 18 et 32 semaines de grossesse était associée à un risque accru de développer des problèmes de comportement, tels que l'autisme et le TDAH [58].

Les enfants dont les mères prenaient de l'acétaminophène au cours de la grossesse présentaient un risque accru de diagnostic hospitalier de HKD, de prise des médicaments pour le TDAH ou de comportement de type TDAH à l'âge de 7 ans. Ces risques augmentent avec la fréquence accrue d'utilisation du paracétamol [57].

La fréquence de la prise du paracétamol et l'exposition prénatale dans une période prolongée (durant plus d'un trimestre) montrent des associations plus fortes entre l'exposition au paracétamol et les risques de développer des troubles neurocomportementaux chez l'enfant [57].

Puberté précoce

L'exposition prénatale au paracétamol a également été associée avec un développement pubertaire féminin plus précoce [55].

Expérimentalement l'exposition prénatale au paracétamol peut réduire la fertilité féminine, en diminuant le nombre de cellules germinales primordiales, en retardant la transition méiotique et en réduisant le nombre de follicules chez les femelles adultes [59].

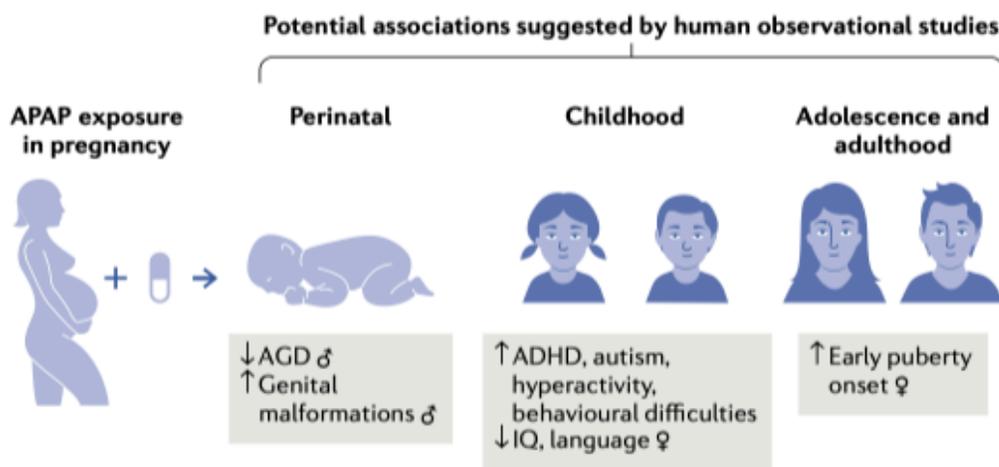


Fig. 7 | Associations entre exposition prénatale à l'APAP, reproductive et neurocomportementale développement suggéré à partir d'études humaines observationnelles [55].

b. Troubles du développement de l'appareil reproducteur masculin de l'enfant

Plus de la moitié des femmes enceintes dans le monde occidental rapportent la prise du paracétamol, 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 [60].

L'exposition au paracétamol pendant la période prénatale peut perturber le système endocrinien du fœtus. Les données épidémiologiques montrent une association entre l'exposition prénatale au

paracétamol et une réduction de la production de testostérone chez les garçons nouveau-nés, ce qui peut entraîner des effets néfastes sur la masculinisation des organes génitaux [60].

Chez l'homme, le paracétamol agit comme un perturbateur endocrinien, bloquant les réponses androgéniques à la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), étant donné que la production d'androgènes stimulée par l'hCG est primordiale à la descente testiculaire normale, l'exposition aux frénateurs de la COX au cours la grossesse peut altérer la descente testiculaire [61].

L'exposition à l'APAP au cours de la grossesse peut augmenter le risque de lésions urogénitales et anomalies de l'appareil reproducteur, (un risque élevé de testicules (cryptorchidie) et réduction de la distance anogénitale (AGD)) [55].

AGD réduit et cryptorchidie sont des indicateurs de masculinisation perturbée et des facteurs de risque de troubles de la reproduction plus tard dans la vie [55].

Niveaux de testostérone

La testostérone produite dans les testicules est importante pour la santé des hommes. C'est la principale hormone sexuelle masculine qui aide au développement de la programmation du corps masculin et du cerveau masculin [56].

Les garçons qui avaient été exposés au paracétamol avant la naissance avaient des niveaux de testostérone plus faibles pendant la petite enfance [60]. Une diminution de la testostérone signifie que les caractéristiques masculines ne peuvent pas se développer correctement, ce qui peut également affecter la libido [56].

Les données expérimentales in vivo montrent que les souris exposées au paracétamol en tant que fœtus ne pouvaient tout simplement pas s'accoupler de la même manière que les souris témoins. Il est très inquiétant que les mâles ne soient pas correctement programmés pendant le développement fœtal et cela peut être observé longtemps dans leur vie adulte. Donc les modifications de la production de testostérone peuvent avoir des effets à très long terme [56].

En outre, l'exposition au paracétamol pendant la grossesse peut affecter l'expression des gènes impliqués dans la différenciation sexuelle chez les souris mâles [60].

Donc, il est important de prendre en compte ces risques potentiels lors de la prise de paracétamol pendant la grossesse [60].

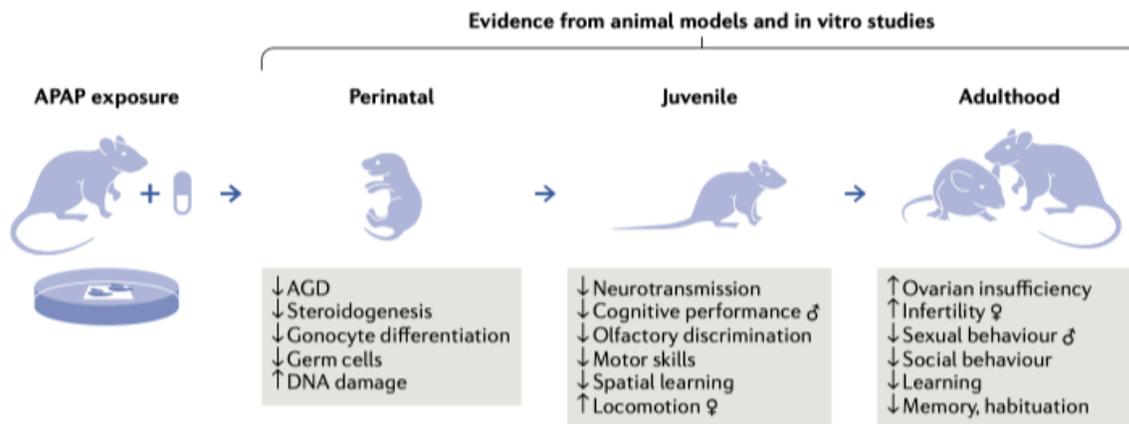


Fig. 8 | Preuve de perturbation APAP du développement reproducteur et neurologique à partir d'études animales [55].

Les données expérimentales *in vivo* et *in vitro* concluent que le N-acétyl-p-aminophénol (APAP) perturbe directement les processus, ce qui entraîne une perturbation du développement reproducteur et du développement neurologique chez les deux sexes. Exposition fœtale chez les rongeurs provoque des troubles de la reproduction du tractus urogénital masculin, y compris anomalies de la fonction testiculaire, des anomalies du sperme et du comportement sexuel [55]. Des perturbations du développement ovarien féminin entraînant une réduction du nombre d'ovocytes et une insuffisance ovarienne précoce subséquente et baisse de fertilité ultérieure [55]. L'exposition fœtale à l'APAP induit des changements dans la neurotransmission au niveau de cerveau se manifestant par une altération de la fonction cognitive, du comportement sexuel et de la locomotion [55]. L'effet de l'APAP dépend du moment de l'exposition par rapport aux processus de développement spécifiques et à la durée ainsi comme dose. ACD, Distance anogénitale [55].

IV.2. Tératogénese

La prise de paracétamol au cours des 2 premiers trimestres est associée à une fréquence accrue de cryptorchidie en particulier une exposition durant plus de quatre semaines au cours de la période présumée de la programmation de la descente testiculaire, ça veut dire les semaines 8 à 14 de gestation, a été associée à des testicules non descendus [56].

La consommation de paracétamol par la mère durant plus de 4 semaines au cours de la grossesse, notamment dans les premier et deuxième trimestres, peut modérément élever la fréquence de la cryptorchidie [57]. En effet, La Cryptorchidie est un défaut dans le mouvement d'une testicule (parfois des deux testicules), commençant dans l'abdomen, ne descendant pas dans le sac (ou le scrotum) pendant la vie fœtale, donc c'est une mal formation au niveau des testicules [56].

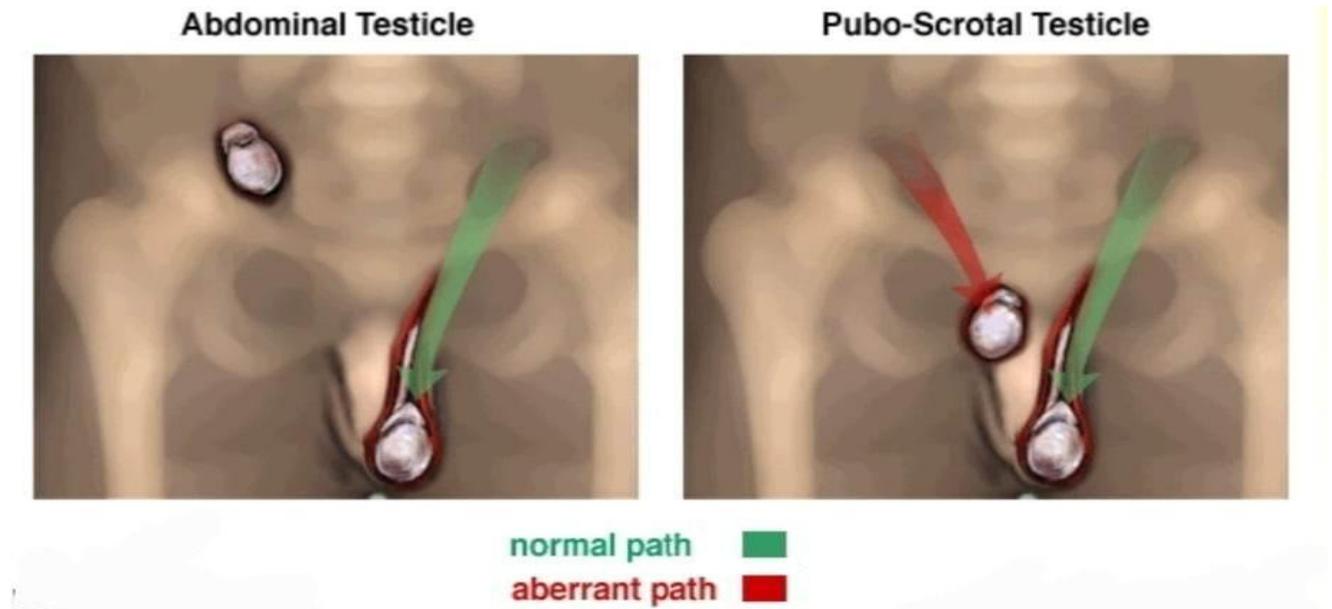


Fig 9. Testicule non descendu (cryptorchidie) [62].

Expérimentalement, L'exposition in utero à des doses environnementales et pharmaceutiques importantes à l'aniline et au paracétamol entraîne une distance anogénitale raccourcie chez la souris.

Le raccourcissement de la distance anogénitale est un marqueur pertinent des taux d'androgènes fœtaux associés aux malformations et troubles de la reproduction humaine [56].

IV.3. Autres effets

Asthme

L'exposition prénatale au paracétamol pourrait augmenter le risque d'asthme chez les enfants [63]. En effet, l'exposition prénatale au paracétamol était associée à une respiration sifflante et à de l'asthme à l'âge de 18 mois et de 7 ans [56].

Partie pratique

I. Matériel et méthode

I.1. Echantillonnage

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle à visée descriptive, réalisée entre le mois d'Avril et Mai 2023, au niveau des différents services mère-enfant (établissements étatiques et privés) et des cabinets médicaux de gynécologie des différentes communes de la wilaya de Constantine.

Cette étude a porté sur 232 femmes ayant acceptées de participer à l'étude. Cette population permet de se concentrer sur un groupe spécifique de personnes qui présentent une problématique commune, à savoir une grossesse en cours ou un accouchement récent.

Pour cette enquête, nous avons procédé à un sondage aléatoire (probabiliste) auprès de femmes enceintes et de celles qui ont accouché récemment. Un consentement du personnel médical et de la patiente a été obtenu avant chaque recueil d'informations.

Le choix du recrutement des participants au sein d'un service de soins spécialisé permet de s'assurer que les données collectées sont fiables et pertinentes.

-Critères d'inclusion :

- Toute femme enceinte, résidant ou assurant leurs soins au niveau de la wilaya de Constantine.
- Toute femme résidant ou assurant leurs soins au niveau de la wilaya de Constantine et qui a mené une grossesse durant les cinq/six derniers mois (Accouchement récent).

-Critères de non inclusion :

- Toute femme qui n'est pas enceinte et qui n'a pas accouché récemment (cinq/six derniers mois)
- Les femmes enceintes et celle qui ont accouché récemment, des autres wilayas.

-Critères d'exclusion :

- Patientes qui ont refusé de répondre au questionnaire après consentement.

I. 2. Recueil de l'information

La collecte de l'information a été faite par un questionnaire anonyme lors d'un entretien face à face avec chaque patiente à part, au niveau des services mère-enfant et des cabinets de gynécologie de la wilaya de Constantine.

D'abord nous avons procédé à un pré-test par un questionnaire anonyme en ligne (Annexe A), qui a servi après optimisation des réserves et corrections des lacunes à la réalisation de la version finale du questionnaire (Annexe B) utilisé pour l'enquête face à face avec les patientes.

Le questionnaire a spécifiquement été élaboré pour cibler des femmes enceintes ou celles qui ont accouchés récemment et pour recueillir des données sur leurs éventuelles prises du paracétamol durant la grossesse, les modalités de cette consommation et l'état de leurs connaissances sur la notion des perturbateurs endocriniens ainsi que les risques possibles d'une telle consommation durant la grossesse. En effet, ce questionnaire a été conçu de manière à garantir la qualité des données collectées en incluant des questions précises et claires sur les différentes variables étudiées. Les participantes ont été sélectionnées en fonction de leur profil et ont été invitées à remplir le questionnaire en toute confidentialité.

- Le formulaire du questionnaire de l'enquête est constitué de 3 sections :
- La 1ère section : des informations sociodémographiques
 - L'âge
 - Le niveau d'instruction
 - La profession
 - L'état physiologique
 - Les antécédents de maladies
 - 1ère grossesse ou non
- La 2ème section : la consommation et modalités de la consommation du paracétamol durant la grossesse
 - La prise du paracétamol au cours de la grossesse
 - Le motif de la consommation, avec ou sans prescription médicamenteuse
 - La période de la consommation (le trimestre de grossesse)

- La posologie de consommation
 - La durée de consommation
 - La fréquence de consommation
- 3ème section : état de connaissance sur les risques de la consommation du paracétamol durant la grossesse
 - Innocuité / dangerosité de la consommation du paracétamol durant la grossesse
 - Les inquiétudes concernant l'utilisation du paracétamol durant la grossesse
 - La connaissance de la notion de 'perturbateur endocrinien'.

I.3. Matériel :

Les calculs statistiques ont été faits par Excel Microsoft 2010®, les tableaux croisés ainsi que le test de la régression logistique ont été fait par le logiciel SPSS Statistics 20®

II. Résultats

II.1. Description de la population de l'étude

Tableau (3) : informations sociodémographiques de la population d'étude

L'âge	La moyenne : 28.70 La médiane : [20-30[
Le niveau d'instruction	47% de la population universitaire
La profession	13,5% de la population sont des professionnels de santé
L'état physiologique	66% de la population sont enceintes au moment de l'étude contre 34% qui ont accouchée récemment
Les maladies chroniques ou liées à la grossesse	51,5% de la population ont des maladies chroniques ou liées à la grossesse
ATCD de grossesse	42% de la population sont à leur première grossesse

II.2. Caractéristiques de la population à étudier

II.2.1. Répartition selon l'âge :

Dans la population étudiée les femmes interviewées sont réparties en quatre tranches d'âge, avec une dominance de (56%) par celles âgées entre [20-30] ans (figure 10).

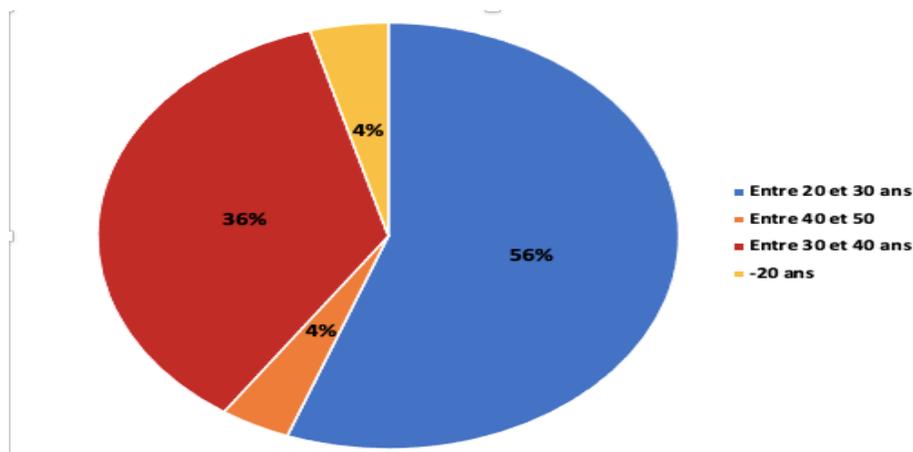


Fig 10 : répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge.

II.2.2. Répartition selon l'état physiologique

La figure (11) démontre que sur les 232 femmes interviewées, 66% mènent une grossesse au moment de l'étude. En revanche, 34% ont accouchées dans les cinq-six derniers mois.

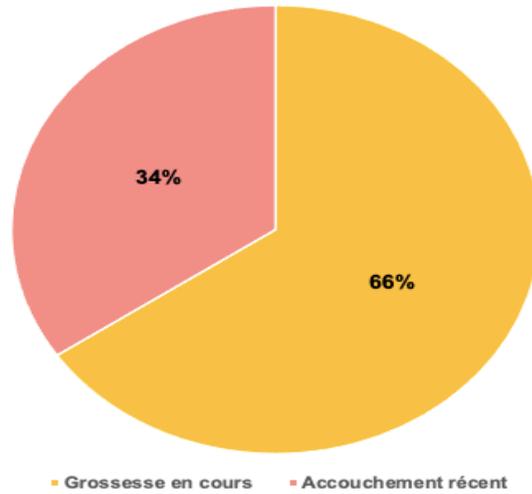


Fig 11 : répartition de la population d'étude selon l'état physiologique

II.2.3. Répartition selon le niveau d'instruction

La figure (12) montre que sur les 232 femmes interviewées, 47% des femmes ont un niveau universitaire, 36% ont un niveau lycée, 16% ont un niveau collège, et seulement 1% des patientes ont un niveau primaire.

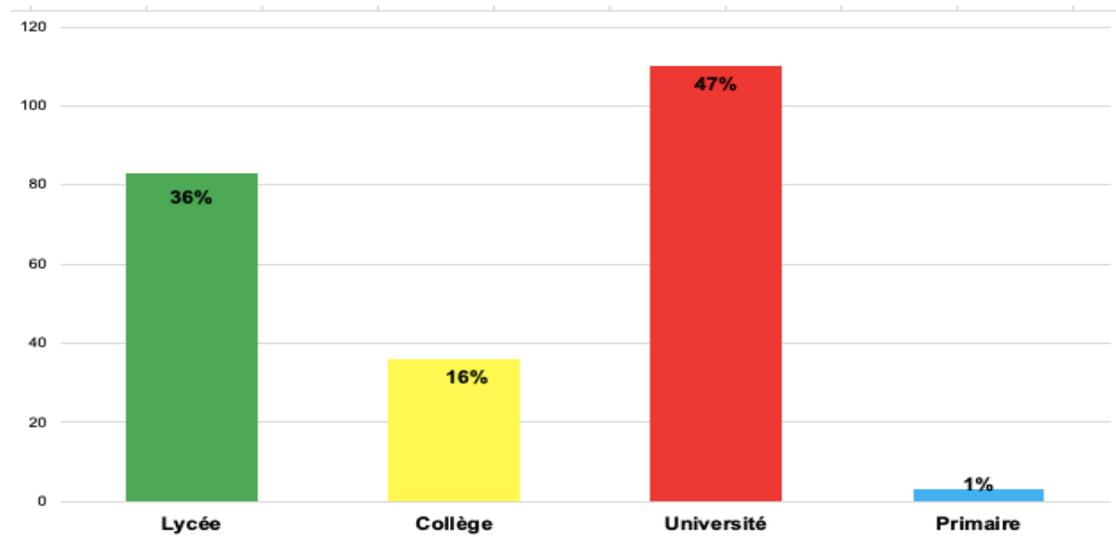


Fig 12 : répartition de la population d'étude selon les niveaux d'instruction.

II.3. Résultats renseignant sur les modalités de la consommation du paracétamol

II.3.1. Distribution de la population de l'étude (femmes interviewées) selon la consommation du paracétamol durant la grossesse

Sur les 232 femmes interviewées, 61% ont consommé du paracétamol durant leur grossesse, et 39% ne l'ont pas consommé (figure 13).

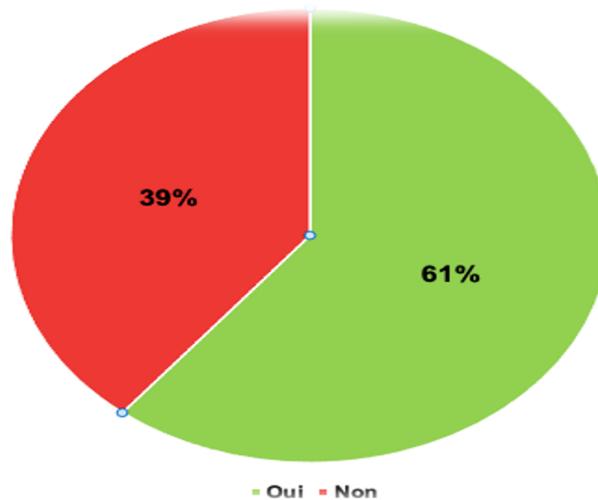


Fig 13 : répartition de la population d'étude selon la consommation du paracétamol au cours de la grossesse.

Tableau (4) : distribution de la consommation du paracétamol en fonction de la première grossesse.

Prise du paracétamol	1 ^{ère} grossesse		
	Non	Oui	Total général
Nombre de celles qui ont pris du paracétamol au cours de la grossesse	81	62	143
Nombre de celles qui n'ont pas pris du paracétamol au cours de la grossesse	53	36	89
Total général	134	98	232

Le tableau croisé (4) montre que sur l'ensemble des femmes interviewées ayant consommé du paracétamol, 63% des patientes sont à leur première grossesse.

Tableau (5) : distribution de la consommation du paracétamol en fonction de niveau d'instruction.

Prise du paracétamol	Niveau d'instruction				
	Collège	Lycée	Primaire	Université	Total général
Nombre de celles qui ont pris du paracétamol au cours de la grossesse	25	45	2	71	143
Nombre de celles qui n'ont pas pris du paracétamol au cours de la grossesse	19	33	3	34	89
Total général	44	78	5	105	232

Le tableau croisé (5) montre que sur l'ensemble des femmes interviewées ayant consommé le paracétamol au cours de la grossesse, le taux le plus important s'observe chez celles qui ont fait des études universitaire (67%)

Tableau (6) : distribution de la consommation du paracétamol en fonction de profession

Prise du paracétamol	Profession			
	Autre profession	Professionnel de santé	Sans profession	Total général
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol au cours de la grossesse	31	23	89	143
Nombre de celles qui n'ont pas pris de paracétamol au cours de la grossesse	17	9	63	89
Total général	48	32	152	232

Le tableau (6) montre que sur l'ensemble des femmes interviewées ayant consommé le paracétamol au cours de la grossesse, le taux le plus élevé est retrouvé chez les professionnels de santé (71%).

- Le test de la régression logistique (annexe c) traitant l'impact des caractères sociodémographiques sur la prise du paracétamol, démontre qu'il existe une influence de la profession sur la consommation du paracétamol chez notre population de l'étude avec un degré de significativité de 75,20%. La significativité de l'influence du niveau de l'instruction ainsi que la 1ere expérience de la grossesse sont respectivement de 46,2% et 40,20%.

Tableau (7) : distribution de la prise du paracétamol sous prescription médicale en fonction de niveau d'instruction.

Prise du paracétamol	Niveau d'instruction				
	Collège	Lycée	Primaire	Université	Total général
Nombre de celles qui ont pris le médicament sous prescription médicale	18	31	2	52	103
Nombre de celles qui ont le médicament sans prescription médicale	7	14	0	19	40
Total général	25	45	2	71	143

Le tableau croisé (7) montre que sur l'ensemble des femmes interviewées ayant consommé le paracétamol sans prescription médicale, le taux le plus important s'observe chez celles qui ont abandonné leurs études au lycée (31%).

II.3.2. Distribution selon la posologie et le rythme de la consommation du paracétamol

. Période de la consommation du paracétamol

Sur les 143 femmes ayant consommé du paracétamol, 35% l'ont pris durant le 2^{ème} trimestre de grossesse, 31% l'ont consommé pendant le 1^{er} trimestre, 12% l'ont consommé durant le 3^{ème} trimestre, tandis que le reste 14% l'ont consommé durant les 2 premiers trimestres et 8% au cours de toute la grossesse (figure 14).

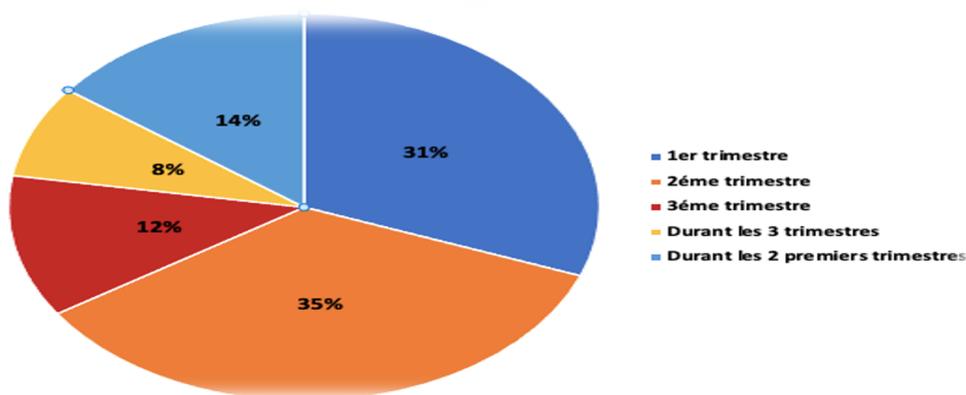


Fig 14 : répartition de la population d'étude selon la période de consommation du paracétamol durant la grossesse.

Tableau (8) : distribution de la période de consommation du paracétamol durant la grossesse en fonction de la première grossesse.

Prise du paracétamol /âge gestationnel	1 ^{ère} grossesse		
	Non	Oui	Total général
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 1 ^{er} trimestre	21	23	44
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 2 ^{ème} trimestre	31	19	50
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 3 ^{ème} trimestre	8	9	17
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant les 3 trimestres	8	3	11
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 2 premiers trimestres	13	8	21
Total général	81	62	143

Le tableau croisé (8) montre que parmi les femmes interrogées ayant utilisé du paracétamol au deuxième trimestre, la plus forte proportion a été observée chez les femmes qui ont déjà des ATCD de grossesse (38%).

Tableau (9) : distribution de la période de consommation du paracétamol en fonction de niveau d'instruction

Prise du paracétamol /âge gestationnel	Niveau d'instruction				
	Collège	Lycée	Primaire	Université	Total général
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 1 ^{er} trimestre	7	16	0	21	44
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 2 ^{ème} trimestre	11	16	2	21	50
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 3 ^{ème} trimestre	2	4	0	11	17
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant les 3 trimestres	1	3	0	7	11
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 2 premiers trimestres	4	6	0	11	21
Total général	25	45	2	71	143

Le tableau croisé (9) montre que sur les femmes interviewées ayant consommé le paracétamol durant le deuxième trimestre, les fortes proportions ont été observé chez celles qui n'ont pas faits des études universitaires (40%).

Tableau (10) : distribution de la période de consommation du paracétamol en fonction de profession

Prise du paracétamol/ âge gestationnel	Profession			
	Autre profession	Professionnel de santé	Sans profession	Total général
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 1 ^{er} trimestre	15	6	23	44
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 2 ^{ème} trimestre	6	8	36	50
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 3 ^{ème} trimestre	4	3	11	17
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant les 3 trimestres	2	2	7	11
Nombre de celles qui ont pris le paracétamol durant le 2 premiers trimestres	4	4	12	21
Total général	31	23	89	143

Le tableau croisé (10) montre que parmi les femmes enquêtées ayant pris de l'acétaminophène au deuxième trimestre, la proportion la plus élevée a été observée chez celles sans profession (40%).

. Posologie de consommation du paracétamol

Sur les 232 femmes interviewées, 41% ont pris une dose de 500mg/j, 17% ont pris une dose de 1000mg/j, et 2% des femmes ont pris des doses qui dépassent ou qui sont moins de 3g/j.

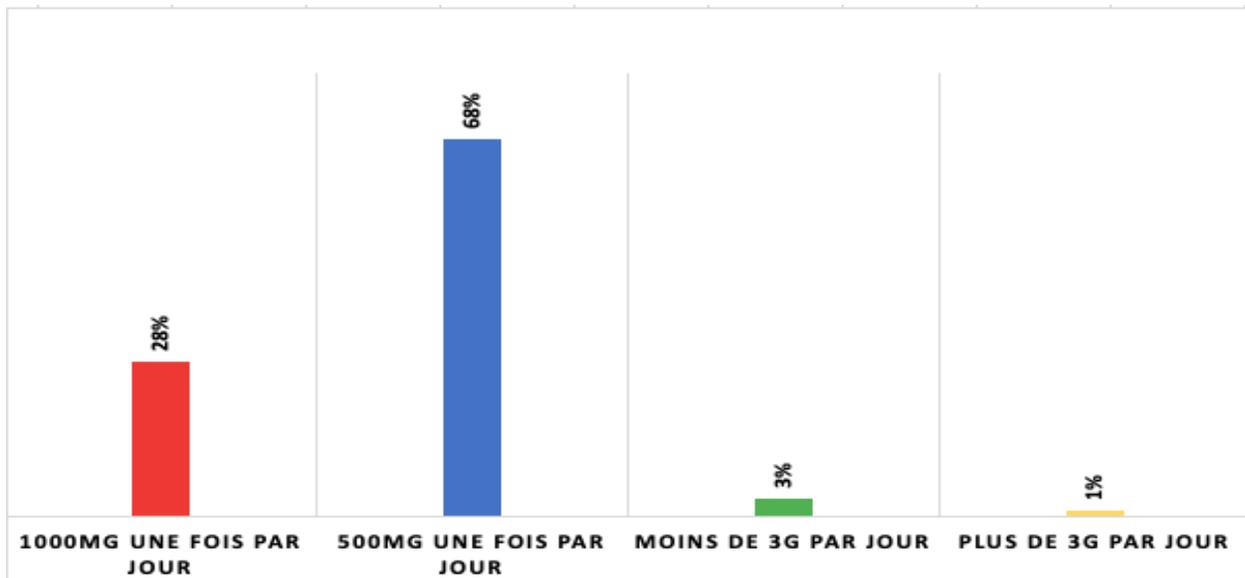


Fig 15 : répartition de la posologie du paracétamol consommé par les femmes enceintes au cours de la grossesse.

. Fréquence de la consommation du paracétamol

Sur les 143 femmes ayant consommé du paracétamol, la majorité des femmes ont occasionnellement pris du paracétamol (55%), (32%) des femmes l'ont rarement pris, et 11% l'ont quotidiennement pris.

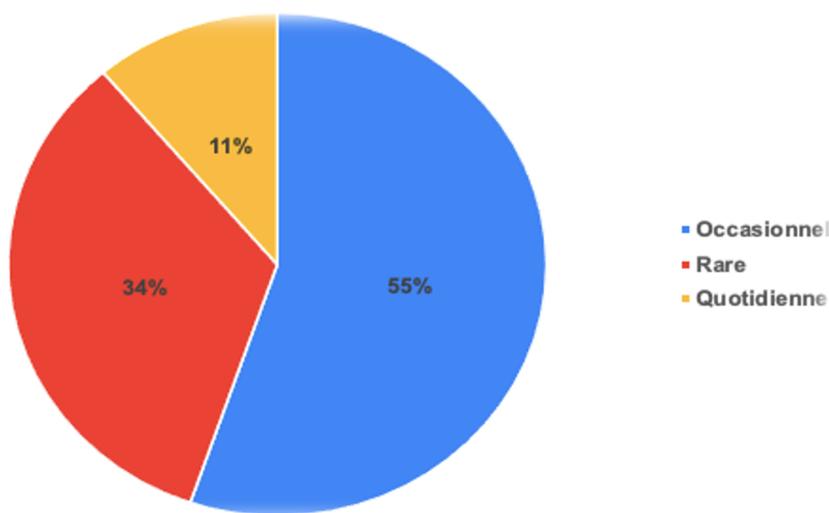


Fig 16 : : répartition de la population d'étude selon la fréquence de consommation du paracétamol.

Tableau (11) : distribution de la fréquence d'utilisation de paracétamol pour soulager la douleur en fonction de la première grossesse.

Fréquence de la consommation du paracétamol	La 1 ^{ère} grossesse		
	Non	Oui	Total général
Fréquence occasionnelle	49	30	79
Fréquence rare	27	21	48
Fréquence quotidienne	5	11	16
Total général	81	62	143

Le tableau croisé (11) montre que parmi les femmes interrogées qui utilisaient quotidiennement du paracétamol, la proportion la plus élevée était observée chez celles qui sont à leur première grossesse (17%).

Tableau (12) : distribution de la fréquence d'utilisation de paracétamol pour soulager la douleur en fonction de niveau d'instruction

Fréquence de la consommation du paracétamol	Niveau d'instruction				
	Collège	Lycée	Primaire	Université	Total général
Fréquence occasionnelle	15	27	1	36	79
Fréquence rare	5	11	0	32	48
Fréquence quotidienne	5	7	1	3	16
Total général	25	45	2	71	143

Le tableau croisé (12) montre que parmi les femmes interviewées, ayant pris quotidiennement du paracétamol, la plus forte proportion s'observe chez celles qui n'ont pas fait Des études universitaires (13%).

Tableau (13) : une distribution de la fréquence d'utilisation de paracétamol en fonction de la profession.

Fréquence de la consommation du paracétamol	Profession			
	Autre profession	Professionnel de santé	Sans profession	Total général
Fréquence occasionnelle	13	8	58	79
Fréquence rare	12	14	22	48
Fréquence quotidienne	6	1	9	16
Total général	31	23	89	143

Le tableau croisé (13) montre que parmi les femmes interrogées qui ont pris quotidiennement du paracétamol, la proportion la plus élevée s'observe chez celles qui ne sont pas du domaine de la santé (19%).

. Durée de la prise de paracétamol (continue/discontinue)

Sur les 143 femmes ayant consommé du paracétamol, 86% ont pris le paracétamol de manière discontinu et 14% l'ont pris de manière continue durant leur grossesse (figure17).

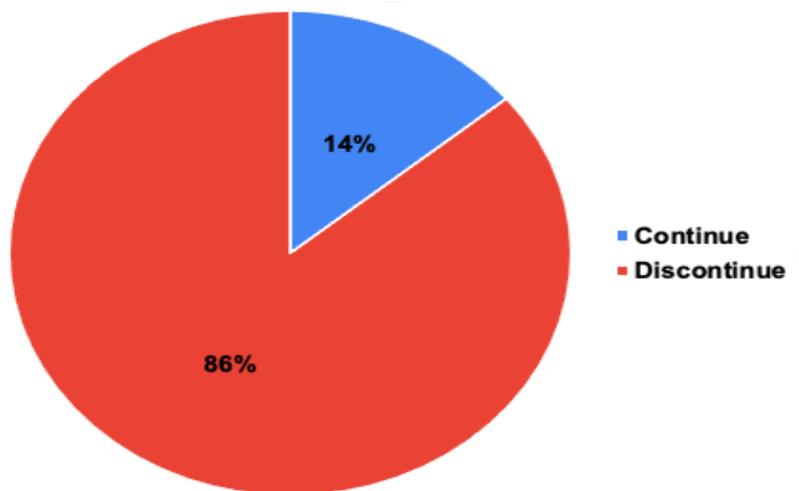


Fig 17 : répartition de la population d'étude selon la prise du paracétamol (continue/discontinue).

. Façon de la prise de paracétamol (associé/seul)

Sur les 143 femmes ayant consommé du paracétamol, 57% ont pris le paracétamol associé à un autre médicament et 43% l'ont pris seul (figure18).

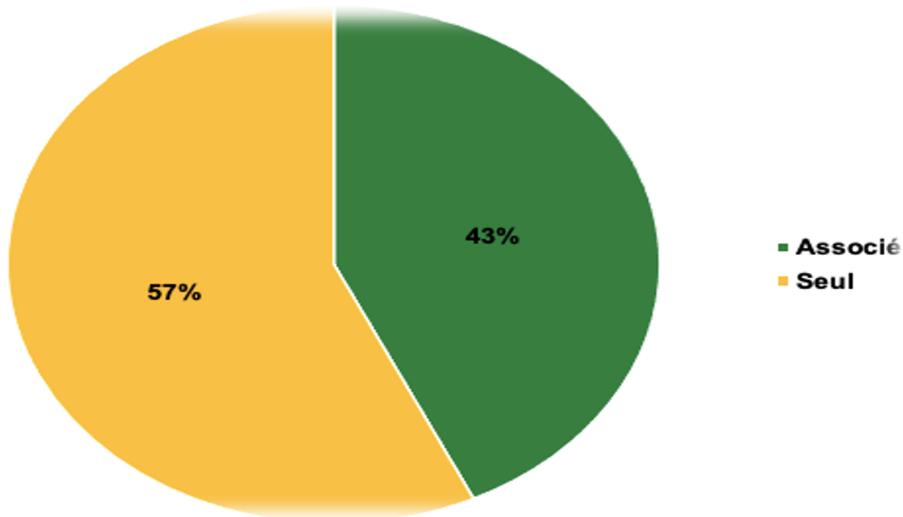


Fig 18 : : répartition de la population d'étude selon le type de consommation du paracétamol (seul ou associé).

. Prise de paracétamol sous prescription médical

Sur les 143 femmes ayant consommé du paracétamol, 73% l'ont pris sans prescription médicale.

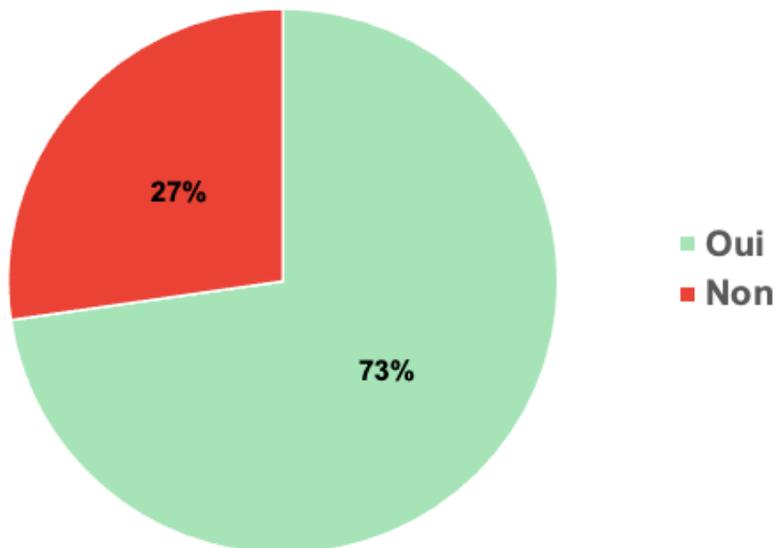


Fig 19 : : répartition de la population d'étude selon la prise sous prescription médical du paracétamol ou non.

. Motif de la prise du paracétamol

Sur les 143 femmes ayant consommé du paracétamol, la majorité (46%) l'ont pris en raison de maux de tête.

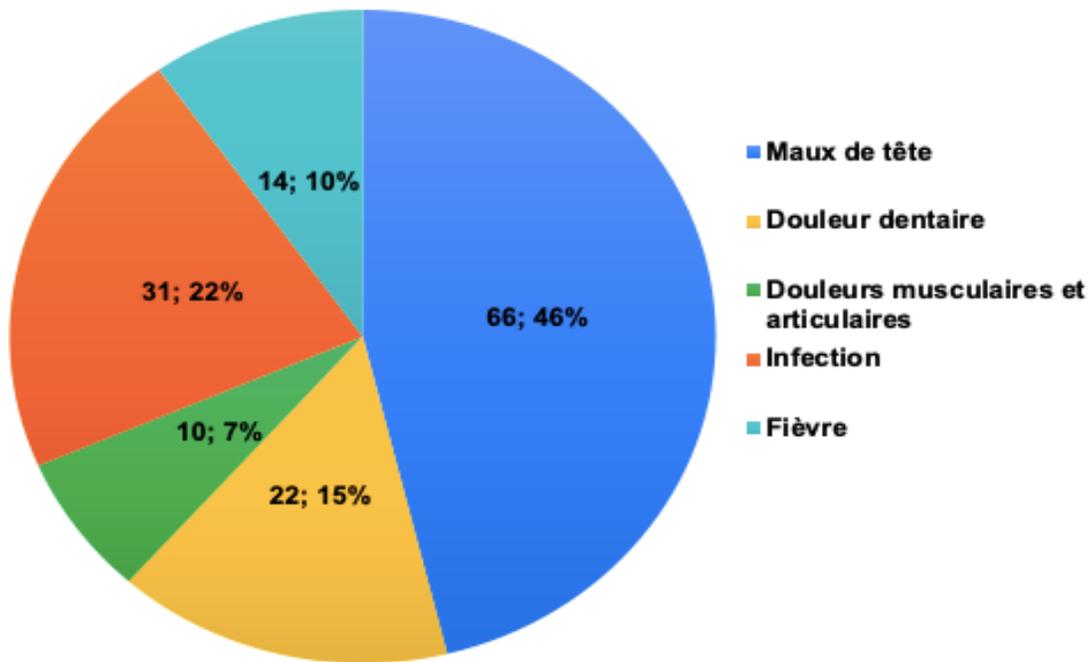


Fig 20 : : répartition de la population d'étude selon le motif de la prise du paracétamol.

II.4. Résultats de l'état de connaissance sur les risques de la consommation du paracétamol durant la grossesse :

II.4.1. Distribution de la population de l'étude selon ce qu'elles pensent sur le danger de la prise du paracétamol durant la grossesse

Selon la figure 18, sur les 232 femmes interviewées, 148 femmes (64%) pensent que la prise du paracétamol est dangereuse durant la grossesse.

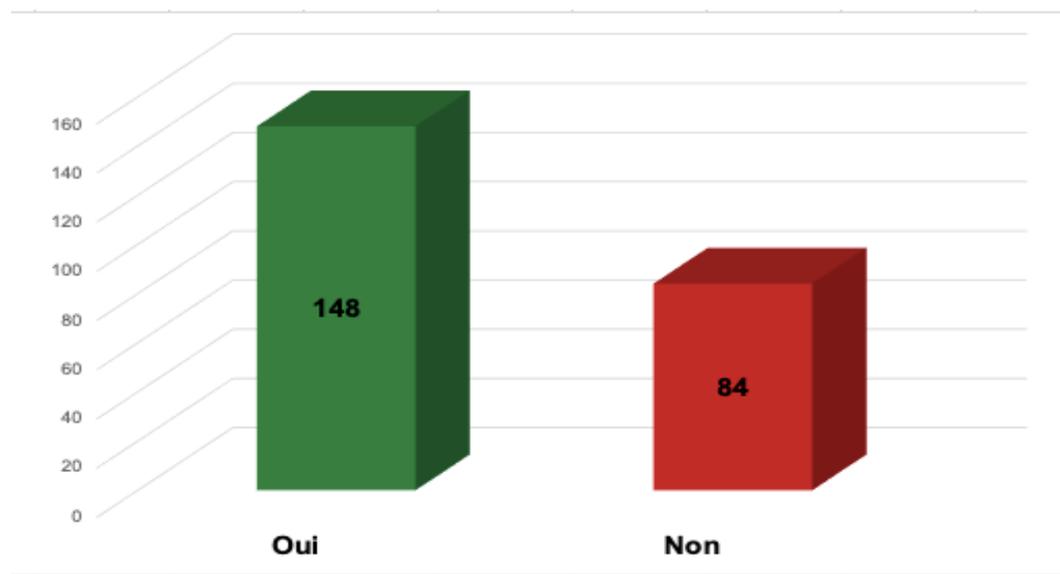


Fig 21: répartition de la population d'étude selon leur opinion sur le danger de la prise du paracétamol durant la grossesse.

II.4.2. Distribution de la population de l'étude selon ce qu'elles pensent sur la période la plus critique de la grossesse

Selon la figure 19, sur les 232 femmes interviewées, 60% pensent que le danger du paracétamol se pose durant le premier trimestre de la grossesse, 32% pensent que le danger persiste durant toute la grossesse, et 8% pensent que c'est entre le 2ème et le 3ème trimestre de grossesse.

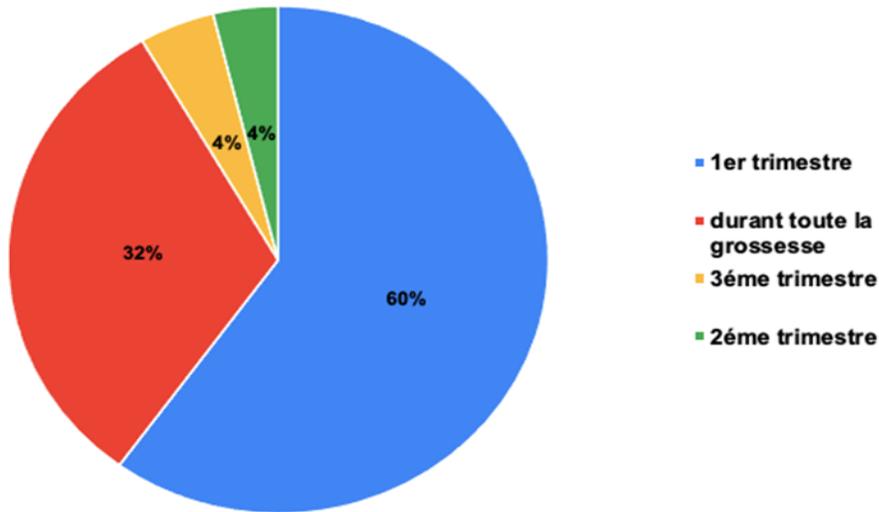


Fig 22 : répartition de la population d'étude selon leurs opinions sur la période la plus critique de la grossesse.

II.4.3. Distribution de la population de l'étude selon leur connaissance de la notion « perturbateur endocrinien »

86% de la population d'étude ignore la notion « perturbateur endocrinien » (figure 20).

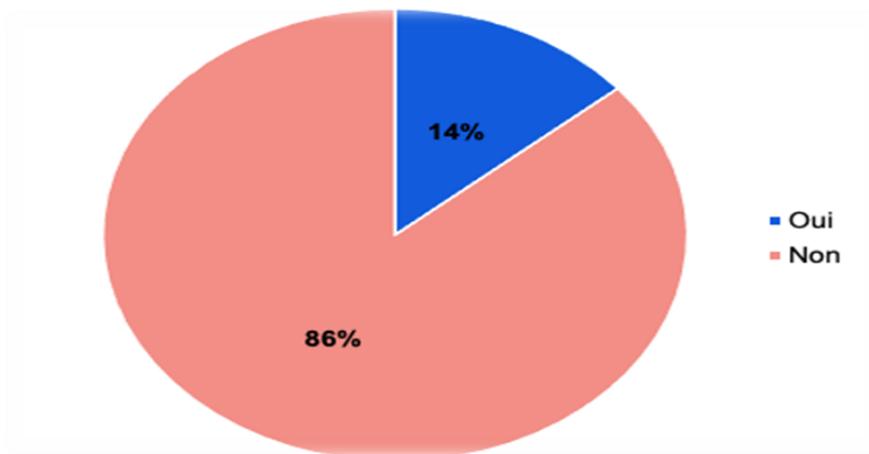


Fig 23 : secteur représentant le pourcentage des femmes la connaissance de mot perturbateur endocrinien Dans la population d'étude.

Tableau (14) : distribution de la croyance que la prise du paracétamol est sans danger en fonction de la première grossesse.

	La 1^{ère} grossesse		
	Non	Oui	Total général
Nombre de celles qui pensent que la prise du paracétamol durant la grossesse est sans danger	47	32	79
Nombre de celles qui pensent que la prise du paracétamol durant la grossesse est dangereuse	87	66	153
Total général	134	98	232

Le tableau croisé (14) montre que sur l'ensemble des femmes interviewées qui pensent que la prise du paracétamol est sans danger, le pourcentage le plus important s'observe chez celles qui ont déjà des ATCD de grossesse (35%).

Tableau (15) : distribution de la croyance que la prise du paracétamol est sans danger en fonction du niveau d'instruction.

	Niveau d'instruction				
	Collège	Lycée	Primaire	Université	Total général
Nombre de celles qui pensent que la prise du paracétamol est sans danger	20	30	1	28	79
Nombre de celles qui pensent que la prise du paracétamol est dangereuse	24	48	4	77	153
Total général	44	78	5	105	232

Tableau croisé (15) montre que sur l'ensemble des femmes interviewées, qui pensent que la prise du paracétamol est sans danger, les taux les plus élevées s'observent chez celles qui n'ont pas faits d'études universitaires (45%).

Table (16) : une distribution de la croyance que la prise du paracétamol est sans danger en fonction de la profession.

	Profession			
	Autre profession	Professionnel de santé	Sans profession	Total général
Nombre de celles qui pensent que la prise du paracétamol durant la grossesse est sans danger	13	7	59	79
Nombre de celles qui pensent que la prise du paracétamol durant la grossesse est dangereuse	35	25	93	153
Total général	48	32	152	232

Le tableau croisé (16) montre que parmi les femmes interrogées estimant que la prise du paracétamol durant la grossesse est anodine, la proportion la plus élevée est observée chez les femmes qui n'ont pas de profession (38%).

II.4.4. Distribution de la population de l'étude en fonction de leurs opinions sur les risques potentiels associés à la consommation de paracétamol.

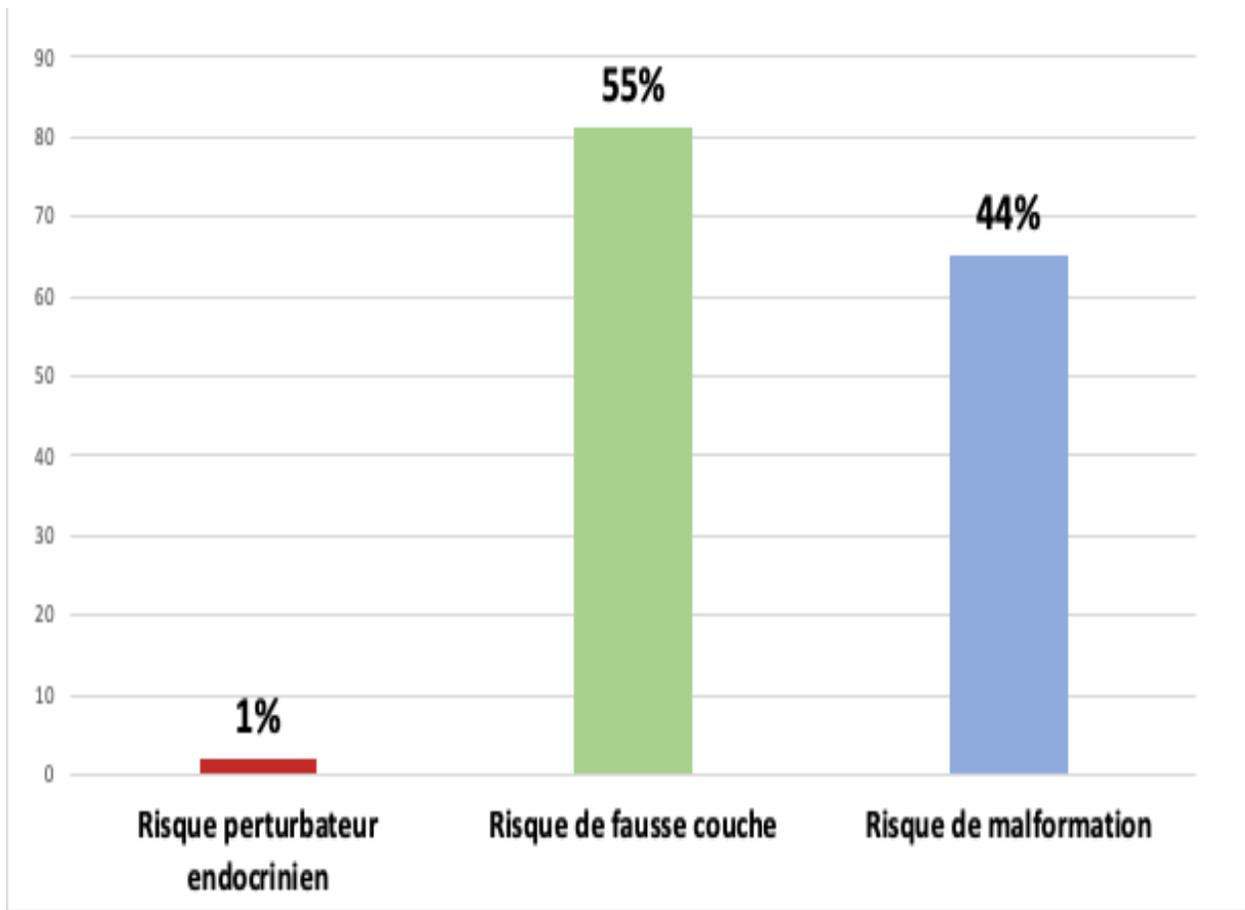


Fig 24 : répartition de la population d'étude en fonction de leurs opinions sur les risques potentiels associés à la consommation de paracétamol.

Selon la figure (24), les inquiétudes des femmes interviewées au sujet des risques associés à la consommation du paracétamol durant la grossesse sont réparties en trois catégories. 55% de celles qui expriment des inquiétudes considèrent qu'il existe un risque élevé de fausse couche quant à cette consommation, 44% d'elles estiment qu'il existe un risque de malformation, tandis qu'uniquement 1% sont conscients du risque de la perturbation endocrinienne (à noter que ce 1% est la réponse de deux femmes professionnelles de santé).

III. Discussion

Le paracétamol est l'un des analgésiques les plus couramment utilisés pour le traitement de la douleur selon plusieurs études faites en Australie [64], et en Irlande [65].

III.1. Consommation du paracétamol durant la grossesse

Dans notre étude 61% des femmes interrogées ont consommé du paracétamol durant leur grossesse. Les maux de tête et les infections étaient les principaux motifs de la consommation de ce médicament avec des taux respectifs de 46% et de 22 %. La prévalence mondiale de l'utilisation du paracétamol chez les femmes enceintes est difficile à déterminer en raison du manque de données mondiales, cependant des études ont examiné la consommation de paracétamol chez les femmes enceintes dans différents pays.

Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, et al., 2013. Ont mené une étude en Norvège qui a révélé que 41,5 % des femmes enceintes avaient consommé du paracétamol au cours du premier trimestre de leur grossesse [64]. Les femmes ayant des antécédents de maux de tête étaient plus susceptibles d'avoir consommé du paracétamol que les femmes sans antécédents [64]. Ce résultat est proche du résultat trouvé dans notre étude qui montre un taux de consommation de 61%, majoritairement au cours du 2^{ème} trimestre (42%), en raison de maux de tête (46%) majoritairement aussi.

Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al., 2016 ont publiés une étude qui a montré que 50% des femmes enceintes avaient pris de l'acétaminophène au cours du premier trimestre de grossesse, l'utilisation d'acétaminophène était plus élevée chez les femmes ayant des antécédents de migraines, de dépression et d'autres problèmes de santé mentale d'après la même étude [65]. Les résultats sont assez proches des résultats trouvés dans notre enquête (61%), sauf qu'aucun cas de dépression ou trouble mentale n'a été trouvé.

Une étude menée par **Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al., 2014** aux États-Unis a révélé que 65% des femmes enceintes avaient consommé du paracétamol au cours de leurs grossesse [66]. L'étude a également montré que l'utilisation de paracétamol était plus élevée chez les femmes

ayant des antécédents de douleur chronique, de dépression et d'autres problèmes de santé mentale [66]. Le résultat est assez proche du résultat qu'on a trouvé dans notre enquête qui est de (61%), dont 7% avaient pris du paracétamol en raison de douleurs musculaire et articulaire.

En France, une étude menée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en 2017 a examiné la consommation du paracétamol pendant la grossesse a analysé les données de plus de 200 000 femmes enceintes entre 2007 et 2014 et a révélé que 63% des femmes enceintes avaient utilisé du paracétamol au moins une fois au cours de leur grossesse [67]. Ses résultats sont concordants avec les résultats trouvés durant notre étude.

III.2. Profil de la consommation du paracétamol et les risques perturbateurs endocriniens associés

Dans notre étude 27 % ont consommé du paracétamol durant leur grossesse sans prescription médicale (en automédication). En effet, Selon l'analyse de l'ANSM sur les ventes de médicaments en France en 2013, le groupe des antalgiques est la première classe du marché du médicament, le paracétamol étant le premier exemple. Cette consommation en excès revient au fait que de nombreux produits de spécialité sont en vente libre, et souvent bon marché [68].

Bien que, le paracétamol ne fait pas partie des médicaments déconseillés ou interdits aux femmes enceintes. Cependant, les recherches publiées au cours des 15 dernières années indiquent des risques pour le développement comportemental du fœtus [68].

Hay-Schmidt et al., 2018, a mené une étude expérimentale qui suggère que l'exposition prénatale au paracétamol peut perturber la masculinisation du cerveau et du comportement chez les mâles [68].

Brandlistuen et al., 2013, a mené une étude prospective qui a révélé une association entre l'utilisation maternelle de paracétamol pendant la grossesse et un risque légèrement accru de troubles du développement chez les enfants à l'âge de 2 ans [69].

Les femmes enceintes sont différenciées selon les niveaux de consommation. : Celles qui n'ont jamais pris de paracétamol durant la grossesse, celles qui l'ont pris de manière sporadique, et celles qui l'ont pris de manière continue pendant la grossesse. Les femmes sont également distinguées

selon la durée de l'exposition au paracétamol pendant la grossesse (premier trimestre, deuxième trimestre ou troisième trimestre de grossesse) [70].

Dans notre population concernée par l'étude 14% des femmes ont consommé du paracétamol de façon continue, avec une prise quotidienne chez 11% d'elles. Alors qu'en **2013, Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, et al.** ont mené une étude pour examiner l'association entre l'exposition prénatale au paracétamol et le développement neurologique des enfants. Les résultats ont suggéré une association possible entre l'utilisation fréquente et continue de paracétamol pendant la grossesse et un risque légèrement accru de troubles du développement chez l'enfant [71].

Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al. ont examiné en 2016 l'association entre l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse et les problèmes comportementaux ainsi que les troubles neurologiques chez les enfants. Les chercheurs ont suivi un grand nombre de femmes enceintes et ont évalué l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse, puis ont évalué les problèmes de comportement chez les enfants jusqu'à l'âge de 7 ans. Les résultats ont montré une association possible entre une utilisation prolongée du paracétamol pendant la grossesse et un risque accru de problèmes comportementaux et de troubles hyperkinétiques chez les enfants [72].

L'étude norvégienne de **Ragnild Eek Brandlistuen et al. de 2013**, a 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). En effet l'étude espagnole de **Avella-Garcia et al. de 2016**, sont parvenus à des conclusions similaires. Ils soutiennent que les fœtus exposés pendant la grossesse sont non seulement exposés à un risque accru d'hyperactivité et d'impulsivité, mais également plus susceptibles de développer des symptômes du spectre autistique, en particulier chez les garçons [70].

L'étude norvégienne de **Ragnild Eek Brandlistuen et al. de 2013**, a montré aussi que l'exposition à long terme au paracétamol pendant la grossesse est peut mener à un risque d'anomalies du développement de l'appareil reproducteur masculin, peut entraîner également un risque d'une déficience motrice importante, de mauvaises capacités de communication, un retard de la marche, des comportements problématiques d'extériorisation et d'intériorisation, négatifs [70].

Evie Stergiakouli a publié une étude dans **Jama Pediatrics en 2016** qui a révélé que 5% des enfants exposés avaient des problèmes de comportement. Les résultats suggèrent que l'utilisation

prénatale de paracétamol par les mères à 18 et 32 semaines de gestation est associée à un risque accru de développer des problèmes de comportement [70].

Sander van den Driesche et al. 2015 ont mené en Irlande Une étude expérimentale chez des souris xénogreffées qui a montré que l'utilisation de doses thérapeutiques de paracétamol réduisait la production de testostérone par une utilisation à court terme de fragments de testicules fœtaux humains xénogreffés [70].

Anders Hay-Schmidt et al., à partir de 2017, a mené une étude expérimentale sur des doses environnementales et médicamenteuses élevées d'aniline et de paracétamol dans l'utérus de souris ont réduit la distance anogénitale. Le raccourcissement de la distance anogénitale est un marqueur sensible des taux d'androgènes fœtaux et est associé à des malformations et des troubles de la reproduction chez l'homme [70].

Dans notre population, 35% ont consommées le paracétamol durant le 2^{ème} trimestre de grossesse, 31% l'ont consommées pendant le 1^{er} trimestre, et 22% est divisé entre la consommation au cours des 2 premiers trimestres et au cours de toute la grossesse. Selon Étude de cohorte humaine danoise par **David Møbjerg Kristensen et al. En 2011**, l'exposition au paracétamol au cours des deux premiers trimestres était associée à une incidence accrue de cryptorchidie. En particulier, une exposition de plus de 4 semaines pendant la durée estimée du programme de descente testiculaire, c'est-à-dire l'âge gestationnel de 8 à 14 semaines, est associée à des testicules non descendus. Et d'après les résultats des recherches de l'équipe danoise publiée dans *Reproduction* la prise de paracétamol durant la grossesse provoquerait chez les bébés de sexe masculin une baisse du désir sexuel à l'âge adulte.[70]

III.3. L'état de connaissance et la conscience aux risques d'une exposition prénatal au paracétamol

60% de notre population pensent que le risque du paracétamol était au premier trimestre de la grossesse. Cela revient aux croyances que le seul risque potentiel est les problèmes tératogènes associés à la période de l'organogénèse.

En revanche, 36% des femmes interviewées pensent que la prise du paracétamol est sans danger pendant la grossesse. Par ailleurs, seule 1% de celles qui pensent que la prise du paracétamol n'est pas anodine durant la grossesse évoque le risque perturbateur endocrinien dans leurs inquiétudes. De plus, 86% de la population concernée par l'étude ignore totalement la notion du : « perturbateur endocrinien ». Cela pourrait s'expliquer par un manque de sensibilisation concernant ce sujet chez cette catégorie de la population algérienne. Surtout qu'il n'existe aucun consensus algérien à propos de l'usage de ce médicament chez la femme enceinte ni même de mise en garde.

Il est important de mentionner que l'utilisation du paracétamol pour les femmes enceintes peut différer d'un pays à l'autre [73]. En effet, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France conseille aux femmes enceintes de ne prendre du paracétamol qu'en cas de nécessité et à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible [73]. Par ailleurs, l'ANSM recommande aux femmes enceintes de ne pas prendre plus de 3 grammes de paracétamol par jour et conseille de ne pas prendre de paracétamol pendant les deux premiers mois de grossesse, sauf en cas de nécessité absolue [73].

La Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis considère que le paracétamol est sans danger pendant la grossesse s'il est utilisé conformément aux recommandations [74]. Ils conseillent cependant aux femmes enceintes de contacter un professionnel de la santé avant de prendre tout médicament tout au long de leur grossesse [74].

Conclusion

Conclusion

L'utilisation du paracétamol pendant la grossesse suscite des polémiques mondiales et des débats scientifiques d'actualité concernant son usage chez les femmes enceintes et ses éventuels effets potentiels sur leur progéniture.

Après avoir évalué l'utilisation du paracétamol par les femmes interviewées dans la région de Constantine, les résultats montrent que 61% des femmes ayant participé dans notre étude ont consommé du paracétamol durant leur grossesse, dont 27% ont eu recours à l'automédication.

Par ailleurs, 35% de la population concernée par l'étude ont pris du paracétamol pendant le deuxième trimestre de grossesse et 31% pendant le premier trimestre, périodes considérées comme à haut risque (perturbateur endocrinien) pour cette molécule. De plus, 14% des femmes enceintes l'ont consommé de manière régulière, et 11% d'elles l'ont pris quotidiennement. Ces deux modalités de consommation sont également associées à un risque perturbateur endocrinien.

Quant à leur état de connaissance et de conscience aux risques possibles d'une telle consommation sur la santé de leurs futurs enfants, 60% des femmes qui considèrent que la prise du paracétamol n'est pas anodine estiment que le principal risque se situe uniquement au premier trimestre de la grossesse. De plus, Seule 1% d'entre elles exprime des préoccupations quant aux risques perturbateurs endocriniens. En revanche, 86% de la population concernée par l'étude ignore totalement la notion du : « perturbateur endocrinien ». Ces résultats sont à l'image d'un manque d'informations et de conscience de cette population pour ce sujet.

Bien que l'effet perturbateur endocrinien associé à une exposition prénatale au paracétamol reste controversé et toujours en cours d'étude, des mesures préventives par information et sensibilisation des professionnels de la santé concernant les modalités de la consommation de cette molécule exposant à un risque potentiel perturbateur endocrinien (période : âge gestationnel, durée d'exposition) deviennent indispensables. De plus des mises en garde et des campagnes de sensibilisation à l'intérêt des femmes enceintes sont nécessaires pour mieux prévenir ce risque. Surtout que la spécifié des perturbateurs endocriniens réside dans leur effet sans seuil de dose, d'ailleurs aucune posologie critique n'est fix à ce sujet pour le paracétamol. De plus, l'effet cocktail qui peut majorer l'effet perturbateur endocrinien du paracétamol lors d'une exposition à d'autres substances perturbateurs endocriniens (environnementales ou autres).

Il est souhaitable de poursuivre ce travail par des études cliniques et expérimentales pour une meilleure exploration du risque perturbateur endocrinien associé à une exposition prénatale.

Références bibliographiques

Références

- [1] Zoeller RT, Bergman A, Becher G, et al. A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health*. 2014;13(1):118.
- [2] *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*, vol. 13, n° 2, avril-mai-juin 2011
- [3] Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-E150.
- [4] Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*. 2021;8:351–71. doi: 10.1080/23328940.2021.1886392.
- [5] Baudon A. Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol. *Sciences pharmaceutiques*. 2018. ffdumas-01710898f.
- [6] Rainsford KD. Paracetamol: a review with specific reference to its clinical usefulness. *Drugs*. 1984;27(1):1-20.
- [7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). [Internet]. Available from: <https://ansm.sante.fr/var/ansm-site/storage/original/application/> [Consulté le 3 Mars 2023].
- [8] Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(10):915-921.
- [9] Whiteman VE, et al. Maternal opioid drug use during pregnancy and its impact on perinatal morbidity, mortality, and the costs of medical care in the United States. *J Pregnancy*. 2014;2014:906723.

- [10] Rezaei S, et al. Paracetamol (Acetaminophen) and Ibuprofen: Dosage Table. Australian Prescriber. 2014;37(3):96-97.
- [11] Baudon-Lecame M, Breuil C, Baveux R, et al. Rationalisation des voies d'administration du paracétamol: quelles actions? Quel impact à l'hôpital? Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2017;52:33–41. doi: 10.1016/j.phclin.2016.04.007.
- [12] Morisson S, Vassal P, Rochas B, et al. Médicaments administrables par voie sous-cutanée en soins palliatifs: revue de la littérature et recommandations. Med Palliat. 2012;11:39–49.
- [13] Graham GG, et al. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther. 2016;23(2):e146-e157.
- [14] Bowden ME, Crow AB, Sullivan T. The human face of pharmaceutical research. Pharmaceutical Achievers. 2003;214-216.
- [15] Rhum R. Développement pharmacologiques rationnel des associations d'analgésiques. (éd. (fr)) 2003;69(1).
- [16] Vidal. Available from:
<https://www.vidal.fr/recherche.html?query=paracétamol+et+ses+associations> [Consulté le 7 Mars 2023].
- [17] Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology. 2013;21(3):201-232.
- [18] Mittal DK, Joshi D, Shukla S. Protective effects of Polygonum bistort (Linn.) and its active principle against acetaminophen-induced toxicity in rats. Asian J Exp Biol Sci. 2010;1:951-8.
- [19] Viala A, Botta A. Toxicologie, 2ème édition. Lavoisier.

- [20] Mégarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*. 2007;16(7-8):632-642.
- [21] Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*. 2003;37(2):262-264.
- [22] Lee JY, et al. Chronic acetaminophen use and renal injury in a prospective cohort of patients with chronic pain: a preliminary report. *Pain Pract*. 2014 Mar;14(3):E61-8.
- [23] Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 May;16(5):497-508.
- [24] Hoffmann P. Interprétation des résultats du bilan biologique en cas d'intoxication accidentelle au Paracetamol.
- [25] MedlinePlus. Paracetamol. Available from:
<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a681004.html>
- [26] Fournie A, Laffitte A, Parant O, Ko-Kivok-Yun P. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. In: *Gynécologie/Obstétrique. Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), 1999. p. 8, 5-008-A-10.
- [27] Parry E, Shields R, Turnbull AC. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970 Oct;77(10):900-1.
- [28] Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2002;24(1):15-22.
- [29] Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004365.

- [30] U.S. Food and Drug Administration (FDA). "Pregnancy and Lactation Labeling Rule." 2019. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>
- [31] DGS/CSA-TMO Santé. Enquête sur l'automédication. Octobre 2002.
- [32] Vidal.fr. Automédication et grossesse. Mardi 17/02/2009. Available from: https://www.vidal.fr/actualites/10680/automedication_et_grossesse/ [Consulté le 23 Mars 2023].
- [33] Burton GJ, Jauniaux E. Placental Anatomy and Physiology. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al., editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. Chapter 5.
- [34] Loebstein R, Koren G. Clinical implications of the placental drug barrier. *Curr Drug Metab*. 2005;6(5):355-60.
- [35] Andrade SE, et al. Medication use in pregnancy: insufficient evidence of safety necessitates a cautious approach. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(2):128-135.
- [36] De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2005;34(cahier 1):8-16.
- [37] Schaefer C. Angiotensin II-Receptor-Antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Research*. 2003;67:591-4 (Part A).
- [38] Cissoko H, Joville-Béra AP, Swortfiguer D, et al. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. *Arch Pediatr*. 2005;12(6):543-7.
- [39] Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy. *Drug Saf*. 2005;28(6):565-81.

[40] Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097-4110.

[41] ANSES. Perturbateurs endocriniens. 2014. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs---endocriniens---1>. (consulter le 1 avril 2023).

[42] Le Magueresse-Battistoni B. Perturbateur endocrinien et perturbation métabolique. *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète*. 2018;92:Janvier.

[43] Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-E150.

[44] Barbier G. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. 2011.

[45] United Nations Environment Programme. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors 2012. Retrieved from: <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html> (le 2 Avril 2023).

[46] Kim JH, Kwak JH, Ryu JY, Kim YR, Choi SM, Chung KH. Systematic review of the human evidence of absorption, distribution, metabolism, and excretion of diethyl phthalate. *J Toxicol Environ Health Part B*. 2018;21(2):79-112.

[47] Zee EC. Les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien et leurs conséquences sur les principaux marqueurs de la périnatalité: revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances. 2012.

[48] Lombard A. Modes d'action des perturbateurs endocriniens sur le mécanisme hormonal ; Perturbateurs endocriniens - Problématique et perspectives ; technique de l'ingénieur. 2018.

[49] cancer-environnement.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/informations-generales/epigenetique-et-environnement/> [consulté le 2 avril 2023]

[50] European Society of Endocrinology. 2020. Environmental Health Perspectives. 2021.

[51] OCDE. Test N° 440: Bio-essai utéro-trophique chez les rongeurs. Éditions OCDE; 2007. <https://doi.org/10.1787/9789264067424-fr>.

[52] OCDE. Essai n° 492: Méthode d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (eChr) pour l'identification de produits chimiques ne nécessitant aucune classification ni étiquetage pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves. OECD; 2019. <https://doi.org/10.1787/9789264242593-fr>.

[53] OCDE. Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs. OECD; 2008. <https://doi.org/10.1787/9789264070691-fr>.

[54] de Castro CT, Pereira M, dos Santos DB. Association between paracetamol use during pregnancy and perinatal outcomes: Prospective NISAMI cohort. PLoS ONE. 2022;17:e0267270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267270>.

[55] Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, et al. Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. Nat Rev Endocrinol. 2021;17:757-766. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00553-7>.

[56] Anne Baudon. Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol. Sciences pharmaceutiques. 2018. ffdumas-01710898f

[57] de Fays L, Van Malderen K, De Smet K, et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:718-724.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.12745>.

[58] Liew Z, Ritz B, Virk J, et al. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res*. 2016;9(9):951-958. <https://doi.org/10.1002/aur.1578>.

[59] Bauer AZ et al. Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(12):757-766. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00553-7>.

[60] Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol

[63] Parry E, Shields R, Turnbull AC. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970 Oct; 77(10): 900-1

[64] Ystrom E, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840.

[65] Liew Z, et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(4):313-320.

[66] Mitchell AA, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(1):51.e1-51.e8.

[67] Haramburu F, et al. Paracetamol use in pregnant women in France: A study based on data from the national health insurance database. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;86(3):608-615

[68] Hay-Schmidt, A., et al. "Prenatal exposure to paracetamol/acetaminophen and precursor aniline impairs masculinisation of male brain and behaviour." *Reproduction*, vol. 155, no. 6, 2018, pp. 555-567.

[69] Brandlistuen, R. E., et al. "Paracetamol intake during pregnancy and offspring neurodevelopment at age 2 years." *Epidemiology*, vol. 24, no. 5, 2013, pp. 649-657.

[70] Anne Baudon. *Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol*. Sciences pharmaceutiques. Bordeaux, U.F.R des sciences pharmaceutique, 2018.

[71] Brandlistuen RE, et al. Prenatal Paracetamol Exposure and Child Neurodevelopment: A Sibling-Controlled Cohort Study. *JAMA Pediatrics*. 2013;167(10): 1-8.

[72] Liew Z, et al. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(4):313-320.

[73] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**. Paracétamol et grossesse : quelles précautions pour les femmes enceintes.

Liens : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-et-grossesse-quelques-precautions-pour-les-femmes-enceintes-Point-d-Information>. (consulté le 10 Mai 2023)

[74] U.S. Food and Drug Administration. Acetaminophen Information. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information>. (Consulté le 10 Mai 2023).

Annexe

Pré questionnaire

SECTION A : informations sociodémographiques de la population d'étude.

A1. Etat physiologique actuel

- Grossesse en cours
- Accouchement récent

A2. Âge

- -20 ans
- Entre 20 et 30 ans
- Entre 30 et 40 ans

A3. Age de grossesse

- 1^{er} trimestre
- 2^{ème} trimestre
- 3^{ème} trimestre

A4. Est-ce votre première grossesse

- Oui
- Non

A5. Niveau d'instruction

- Lycée
- Université

➤ _____

A6. Profession

- Professionnel de santé

➤ _____

A7. Est-ce que vous souffrez de maladies

- Oui
- Non

Si oui, citez-les

➤ _____

SECTION B : Modalités de consommation du paracétamol.
--

B1. Avez-vous consommé du paracétamol durant votre grossesse

- Oui
- Non

B2. Pour quelle raison avez-vous consommé le paracétamol

- Migraine
- Douleur

➤ _____

B3. Utilisez-vous ce médicament sous prescription médical

- Oui
- Non

B4. Si la réponse précédente est oui, qui vous a prescrit ce médicament

- Votre médecin traitant (généraliste)
- Votre gynécologue
- Un pharmacien

B5. Durant quel période avait vous consommé ce médicament

- 1^{er} trimestre
- 2^{ème} trimestre
- 3^{ème} trimestre

B6. Avec quelle posologie

- 500mg une fois par jour
- 1000mg une fois par jour
- Plus de 3g par jour
- Moins de 3g par jour

B7. est ce votre prise est/ était de façon

- Régulière
- Occasionnelle

B8. Prenez vous ce médicament seul ou associé

- Seul
- Associé

SECTION C : Inquiétudes

C1. Pensez-vous que la prise de paracétamol est sans risque pour la grossesse

- Oui
- Non

C2. Si non, a votre avis le risque se pose durant quel niveau de grossesse

- 1^{er} trimestre
- 2^{ème} trimestre
- 3^{ème} trimestre
- Pendant toute la grossesse

SECTION D : Perturbateurs endocriniens.

D1. Connaissez vous la notion perturbateur endocrinien

- Oui
- Non

Questionnaire

SECTION A : informations sociodémographiques de la population d'étude.

A1. Etat physiologique actuel

- Grossesse en cours
- Accouchement récent

A2. Âge

- -20 ans
- Entre 20 et 30 ans
- Entre 30 et 40 ans

A3. Âge de grossesse

- 1er trimestre
- 2ème trimestre
- 3ème trimestre

A4. Est-ce votre première grossesse

- Oui
- Non

A5. Niveau d'instruction

- Lycée
- Université
- Collège
- Primaire

A6. Profession

- Professionnel de santé
- Autre profession
- Sans profession

A7. Avez-vous des maladies chroniques ou maladies liés à la grossesse

- Oui
- Non

Si oui, citez les

➤ _____

A8. Avez-vous déjà été diagnostiquée avec une maladie hépatique ou rénale

- Oui
- Non

SECTION B : Modalités de consommation du paracétamol.

B1. Avez-vous pris du paracétamol au cours de votre grossesse

- Oui
- Non

B2. Pour quelles raisons avez-vous pris du paracétamol pendant votre grossesse

- Fièvre
- Maux de tête
- Rhume
- Douleurs musculaires et articulaires
- Douleur dentaire
- Autre

B3. Prenez-vous ce médicament sous prescription médical

- Oui
- Non

B4. Si la réponse précédente est oui, qui vous a prescrit ce médicament

- Votre gynécologue

- Votre médecin traitant (généraliste)
- Votre pharmacien

B5. Durant quelle période avez-vous pris ce médicament

- 1er trimestre
- 2ème trimestre
- 3ème trimestre
- Durant les 2 premiers trimestres
- Durant les 3 trimestres

B6. Quelle est la dose de paracétamol que vous prenez habituellement pour soulager la douleur

- 500mg une fois par jour
- 1000mg une fois par jour
- Plus de 3g par jour
- Moins de 3g par jour

B7. Avez-vous déjà pris une dose plus élevée de paracétamol que celle recommandée

- Oui
- Non

Mentionnez la dose

➤ _____

B8. À quelle fréquence utilisez-vous du paracétamol pour soulager la douleur

- Quotidienne
- Occasionnel
- Rare
- Autre :

B9. Votre prise de paracétamol est

- Continue
- Discontinue

B10. Prenez-vous ce médicament seul ou associé

- Seul
- Associé

B11. Si vous le prenez associé, lequel de ses médicaments consommez vous

- Rhumafed
- Actifed
- Humex
- Xamadol
- Codoliprane
- Panadol extra
- Autre

SECTION C : Inquiétudes

C1. Pensez-vous que la prise du paracétamol durant la grossesse est sans danger

- Oui
- Non

C3. Si non, à votre avis le risque se pose durant quel niveau de grossesse

- 1er trimestre
- 2ème trimestre
- 3ème trimestre
- Durant toute la grossesse

C4. Avez-vous des inquiétudes concernant l'utilisation à long terme de paracétamol et comment ces inquiétudes affectent-elles votre utilisation du médicament

➤ _____

SECTION D : Perturbateurs endocriniens.
--

D1. Connaissez-vous la notion perturbateur endocrinien (PE)

- Oui
- Non

Tableau 17 : test de régression logistique de la consommation du paracétamol en fonction des caractères sociodémographiques

Likelihood Ratio Tests

Effect	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
	-2 Log Likelihood of Reduced Model	Chi-Square	df	Sig.
Intercept	120,901 ^a	,000	0	.
age	125,913	5,012	3	,171
instruction	123,478	2,576	3	,462
profession	122,105	1,203	3	,752
premiere	121,603	,702	1	,402

The chi-square statistic is the difference in -2 log-likelihoods between the final model and a reduced model. The reduced model is formed by omitting an effect from the final model. The null hypothesis is that all parameters of that effect are 0.

- a. This reduced model is equivalent to the final model because omitting the effect does not increase the