

CONCOURS TFE DE L'UPSFB 2017

MARLEC Mathilde
Haute Ecole Francisco FERRER, Bruxelles
Resp. de la section paramédicale : Mme Calloens

Etudiante :
mathilde.marlec@yahoo.fr
+33 (0)6 38 82 72 80

Enseignant responsable du TFE :
BOUTIN Anaïs
anais.boutin@he-ferrer.eu

Promoteur externe :
Dr Dominique BAYOT
+32 (0) 477 31 56 78
drbayot@skynet.be

Paracétamol :

Antalgique et antipyrétique de choix pendant la grossesse et facteur de risque des troubles du comportement ?

→ *Question de recherche* : L'administration de paracétamol durant la grossesse entraîne-t-elle une augmentation du risque de TDA-H dans l'enfance ?

Molécule la plus vendue et prescrite au monde aux femmes enceintes, le paracétamol est aujourd'hui dans le viseur des chercheurs de l'obstétrique. Administrée les yeux fermés ou presque depuis les années 50 pour contrer tout types de douleurs, symptômes ou désagréments de la grossesse, son mode d'action reste pour autant toujours un mystère. C'est après avoir mis en lumière des hypothèses de risques augmentés de cryptorchidie ou d'asthme en cas d'utilisation prolongée de la molécule, que de récentes études ont pointé son rôle éventuel dans l'apparition des troubles du comportement chez l'enfant. Les diagnostics et les enfants traités pour des troubles du comportement et de l'hyperactivité sont en hausse ces dernières années. Il s'agit d'un réel sujet d'actualité, susceptible d'être une source d'angoisse chez les parents. De plus, si des problèmes fœtaux surviennent après administration maternelle de substances pharmacologiques, c'est par le placenta que ces échanges se font.

J'ai ainsi réalisé une revue de la littérature en me basant sur l'article de Stergiakouli et al. « Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood » paru dans le JAMA Pediatrics le 15 août 2016. Cet article tentait de démontrer que l'administration de paracétamol en prénatal favorisait les Troubles Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité et a été relayé par des médias populaires, m'interpelant d'autant plus.

Pour répondre à la problématique, j'ai débuté en réalisant une partie théorique afin de présenter les concepts phares.

Le paracétamol a été découvert il y a plus de 100 ans. Il est considéré comme un antalgique de palier 1 selon l'OMS et peut s'avérer hépatotoxique en cas de surdosage. Son mécanisme d'action semble implique divers systèmes : à la fois le SNC, les cyclooxygénases ainsi que les voies sérotoninergiques, endovanilloïdes et endocannabinoïdes. Par ailleurs, les ouvrages pharmacologiques de références comme le Compendium, le CRAT ou Medications and Mother's Milk affirment qu'il est possible de consommer du paracétamol et ne précisent aucunes limites de dose ou de durée d'administration.

Même s'il est accordé pendant la grossesse, le paracétamol passe la barrière placentaire. Certaines substances nocives au fœtus peuvent l'atteindre et notamment le paracétamol essentiellement via la diffusion passive ou le transport actif. Dans ce dernier mode de transport, des transporteurs sont activés comme la sérotonine, qui sert notamment à transporter les amphétamines, la cocaïne ou les antidépresseurs, et qui semble être impliquée dans le mode d'action du paracétamol.

En outre, les Troubles Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité, dont l'acronyme est TDA-H sont des troubles connus depuis le XIXième siècle et qui figurent dans le DSM depuis 1994. Les diagnostics sont souvent posés entre 5 et 7 ans. Les causes étiologiques sont là aussi difficiles à établir avec certitude. Les Doctresses DE LONGUEVILLE et VINCENT, semblent associer essentiellement la survenue de ces troubles, à un dysfonctionnement cérébral et neurotransmetteur. Des similitudes de clichés d'imagerie médicale d'enfants avec des TDA-H et de patients dépressifs ou schizophrènes ont aussi été mis en évidence, d'où l'intérêt porté au système sérotoninergique dans mon étude.

Par ailleurs, une part originelle héréditaire et éducationnelle, est aussi très probable, qu'autant plus si elle est associée à d'autres facteurs influençant multiples.

Pour la revue de la littérature, j'ai réuni plus d'une trentaine de sources. Il y a quatre études de cohorte (une danoise, norvégienne, néo-zélandaise et anglaise) qui ont montré le lien entre paracétamol et TDA-H entre 2012 et 2014. Elles ont démontré que le risque était augmenté lors d'une exposition au second et surtout au troisième trimestre, lorsque l'exposition était de longue durée (>1 mois ou >20 SA) et que cela concernait d'avantage les garçons. Ce risque n'était pas augmenté en cas d'administration d'ibuprofène, d'aspirine, d'acide folique, d'antidépresseurs, d'anti-acide ou d'antibiotiques.

Cependant, ces études étaient limitées et empêchent de déterminer avec certitude si le paracétamol est réellement un facteur causal des TDA-H. Des erreurs méthodologiques et parfois même d'erreurs de retranscriptions des résultats, les limites majeures des études sont le manque de précision sur le terme exact d'exposition, les dosages administrés, les indications de traitement et les durées d'exposition. Les méthodes diagnostics via des questionnaires aux parents étaient elles aussi remises en cause, pour des questions d'objectivité ou de mauvaise utilisation de ces questionnaires.

Les études animales s'opposent : VIBERG et al ont montré une altération neurologique chez des souris exposés au paracétamol, tandis que SAAD et al non. De même, REUTER et al ne sont pas parvenus à montrer des anomalies comportementales chez les poissons-zèbres.

Par ailleurs, les ouvrages et organismes de références comme le compendium, le Medications and Mother's Milk, la revue Prescrire, l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (organisme français), le CRAT, le PRAC et l'EMA, soutenus par l'ACOG et les deux revues de la littérature précédentes de C. ANDRADE et DE FAYS et al ont tous réaffirmé que le paracétamol restait l'antalgique de premier choix pendant la grossesse.

Enfin, j'ai proposé une réflexion sur le mécanisme d'action du paracétamol, pouvant expliquer l'éventuelle survenue des TDA-H après une exposition in-utero. Deux hypothèses majeures semblent se dessiner. Ainsi, plusieurs systèmes apportent des pistes de réponses mais les études sont encore peu nombreuses, parfois divergentes, et avec des limites, empêchant encore de classer le mécanisme d'action du paracétamol et d'expliquer sa possible implication dans les TDA-H dans l'enfance.

En outre, il semble important d'informer les professionnels de ces risques que le paracétamol peut provoquer, afin de pouvoir avoir un discours clair, convaincant et rassurant auprès des parturientes. Il est encore trop tôt pour déterminer avec certitude si l'administration de paracétamol est un facteur de risque des TDA-H. Ainsi, réaliser des campagnes de sensibilisation de la société sur l'usage, parfois abusif, du paracétamol semble prématuré. Je propose alors de mettre en place des campagnes actualisées de prévention contre l'automédication et lors de prescription de paracétamol durant la grossesse, je préconise d'informer précisément sur l'usage de la molécule.

Même si les informations montrent essentiellement un risque augmenté chez les garçons, après une exposition prolongé au paracétamol au 3^{ème} trimestre, les données divergent et aucunes données ne ressortent sur les doses et les indications à risque.

Ainsi, pour conclure, je propose l'usage modéré du paracétamol. Tout en gardant les doses quotidiennes usuelles, nous recommandons une exposition maximale de 48 à 72 heures en usage libre et de rappeler que si les symptômes persistent, il convient de consulter un professionnel.