

VIGILANCE ET GROSSESSE

Thalidomide : phoco/amélie (1961), malgré des tests sur animaux (rongeurs).

Grossesse et médicaments

Globalement déconseillés ou CI pdt grossesse (= règle générale pour le public), mais certains sont utilisables pdt grossesse.

LE CRAT : infos sur les ttt, le moins toxique possible, le danger éventuel d'un méd sur embryon, ...

Automédication. En moyenne, une femme enceinte prend 4 à 10 méd pdt grossesse. Certaines de ces thérapeutiques à base de plantes ou HE sont mal connues.

* L'organisme maternel

Modifications PK : albumine $\searrow$ (modifie la fixation protéique, donc la D), volume sanguin et teneur en eau $\nearrow$ (modifie la D), CL créat $\nearrow$, surtout en fin de grossesse (E + rapide). Après accouchement : retour progressif aux valeurs N en 2 mois (mais pour certains = très rapide, lamotrigine = dans la semaine).

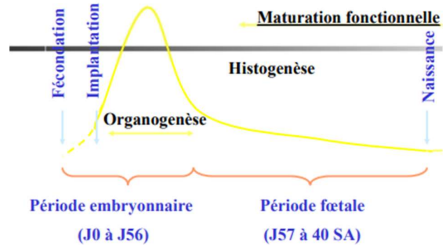
* Le placenta

N'est pas une barrière : la plupart des méd = petites molécules, qui passent (sauf insuline et héparine)

L'épaisseur du placenta varie pdt grossesse, et $\searrow$ à la fin (25 μ m $\rightarrow$ 2 μ m)

Peut être un site de **transformations enzymatiques** : rôle de foie foetal annexe.

Passage par transfert passif ++. Placenta = cible. Attention, même sans passer le placenta, un toxique peut agir sur le fœtus, par $\searrow$ oxygénation, des nutriments ou action sur les hormones. Placenta contrôle les hormones de la mère et de l'enfant à partir de T2. β HCG + phytoestrogènes = mime de TSH. Concentration placenta x200 à 1000 dans le sang ou urine.



Embryon : 56 1ers jours

Fœtus : du 57^e jour à la fin de la 40^e SA.

Risque tératogène : malformatif au sens classique (morpho tératogène).

Risque fœtal : action sur le dév ou maturation fœtale

Risque néonatal : effet direct du méd administré jusqu'à l'accouchement.

Risque retardé : cancérogénèse, trbles du comportement, effets PE.

* RISQUE TERATOGENE : substance, méd, virus, perturbant le dév normal de l'embryon (2 premiers mois).

Tx de base de malformations dans la population générale = 2-3%. L'exposition la + dangereuse n'entraîne pas 100% de malformations. Ex : thalidomide = 30-40% ; isotrétinoïne = 20-25%.

La chronologie (moment de prise et début de vie embryonnaire) est importante. Période d'exposition doit tenir compte de la durée d'élimination de la molécule. **Erreur fréquente : arrêt brutal d'un ttt chronique.**

- Très peu de méd justifient une IMG : anticancéreux, radiothérapie, radiations ; thalidomide, dérivés vit. A, alcool ++.

Alcool : concentration +++ dans placenta. SAF = synd d'alcoolisation fœtale (infos du CRAT) : retard de croissance intra-utérin (RCIU) et post-natal, dysmorphie faciale, malformations cérébrales (+ cardiopathie, anomalies oculaires, squelettiques), microcéphalie avec retard mental (QI moyen à 75), trbles neuro-comportementaux.

- Méd tératogènes et ttt chroniques

Acide valproïque. Risque malformatif en monothérapie = 3-5 fois + que la population générale (12-15%). Anomalie de fermeture du tube neural (AFTN), synd poly-malformatif. Risque retardé : trbles du comportement et trbles autistiques. Molécule déconseillée chez une femme jeune susceptible d'être enceinte $\rightarrow$ solutions alternatives, et information ++.

Anticoagulants oraux, **carbamazépine** ($\nearrow$ AFTN), lithium (trbles cardiaques $\rightarrow$ diagnostic anténatal = écho cardiaque fœtale)

* RISQUE FœTAL : action sur la maturation des organes (de J57 à 40 SA). ATTENTION : souvent oublié. 7 mois de période à risque, sur la croissance, maturation tissulaire fonctionnelle (organes sexuels, SNC). Gravité possible, avec découverte tardive. Ex : diéthylstilbestrol = DES = DISTILBENE® et adénocarcinome vaginal (effet PE).

3 grdes classes de méd à risques (mort fœtale, trbles rénaux) :

AINS et aspirine

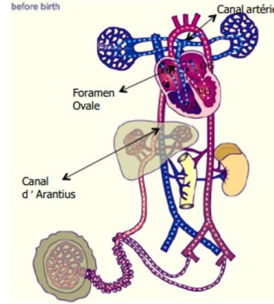
IEC

Sartans/ARA II.

Antihypertenseurs : risques rénaux

Rappels physio fœtale : fonctionnement cardio-pulmonaire. Placenta et poumons maternels = organes de la respiration pdt vie fœtale. But : apport de sang oxygéné au cerveau et cœur (circulation placentaire). 3 shunts vasculaires fœtaux, en amont et aval du cœur : canal d'Arantius, foramen ovale et canal artériel (communication cœurs droit et gauche). Tonus du canal artériel : large et vasodilaté grâce aux PG vasoD. **Salicylés et AINS inhibent la formation de PG vasoD $\rightarrow$ contre-indication formelle au dernier trimestre de grossesse.** Risque : arrêt oxygénation et décès in utero. Possibilité également d'insuffisance cardiaque.

Fonctionnement rénal : rein fœtal immature et indispensable. Fonctionnel dès 10 SA et dév progressif jusqu'à 35 SA. Diurèse $\nearrow$ avec gestation : urine fœtale = principal constituant du liquide amniotique. Modifications du liquide amniotique : oligoamnios ($\searrow$), anamnios (absence) $\rightarrow$ révélatrices d'anomalies rénales, potentiellement dues à un blocage de l'action des PG (néphrogénèse, régulation du flux sanguin rénal).



AINS

Inhibiteurs de la synthèse des PG (inhibition COX). Indométacine utilisée dans les années 70 dans le ttt des MAP dues aux hydramnios (indométacine $\rightarrow$ diurèse fœtale). Perméabilité du canal artériel in utero liée aux PG. AINS = constriction prématurée du canal. Si complète et brutale = mort in utero ; incomplète = conséquences cardio-pulmonaires (HTAP, hypoxie, détresse respi, IC). **+ âge gestationnel avance, + les modifications hémodynamiques sont importantes et brutales, avec risque de mort (même pour des prises très brèves).** Attention également aux formes cutanées (crèmes, patches).

$\rightarrow$ Tox cardiopulmonaire et rénale. Contre-indication absolue dès 25 SA (début 6^e mois). Attention auto-médication.

IEC et Sartans

Antihypertenseurs : inhibition de l'action de l'angiotensine II. Trbles rénaux chez le fœtus, car angiotensine II, via récepteurs AT1 : stimule la croissance tubulaire, induit sécrétion de facteur tissulaire de croissance, joue un rôle primordial durant la néphrogénèse. HypoT fœtale et $\searrow$ pression de perfusion glomérulaire = dysgénésie tubulaire ; IR fœtale ; hypoplasie pulmonaire liée à l'anamnios, déformations faciales et des membres, hypoplasie des os du crâne (mauvaise minéralisation et ossification). Si découverte d'une grossesse sous ttt : arrêt immédiat et changement de classe.

$\rightarrow$ Lésions histologiques rénales IRREVERSIBLES. Contre-indication à T2 et T3.

Anti-infectieux : aucune contre-indication formelle. La priorité revient au bénéfice maternel attendu, efficacité thérapeutique maternelle prime. Effets fœtaux connus pour certains ATB :

- Coloration des dents de lait avec les cyclines (si ttt pris au-delà de 14 SA)
- Risque d'atteinte cochléo-vestibulaire avec streptomycine et kanamycine (pas d'effet auditif décrit avec les autres aminosides, notamment la gentamicine).
- Sulfamides ok si besoin, y compris en fin de grossesse (attention déficit G6PD)
- Quinolones : risques d'atteintes articulaires transplacentaires théoriques (non rapportés à ce jour).

* Pictogrammes grossesse, suite à « l'affaire Dépakine » ; décret n° 2017-550 du 14 avril 2017. 60-70% des spécialités.



Produits visés : effet tératogène ou fœtotoxique mentionné dans le RCP, nécessitant « que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique »

Sont concernées : l'adolescente ou la femme en âge de procréer et sans contraception efficace ; femme enceinte (quelque soit l'âge de la grossesse, ou à partir d'un mois précis, qui doit être indiqué).



Produits visés : effet tératogène ou fœtotoxique mentionné dans le RCP, « nécessitant que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, même en l'absence d'alternative thérapeutique ».

10% des spécialités : thalidomide, isotrétinoïne, valproate (tératogènes) et AINS, IEC, sartans, ... (fœtotoxiques).

Conclusion

Aucun méd ne doit être considéré comme anodin pdt grossesse, mais la mère doit être traitée efficacement.

Lutte contre automédication. Importance d'aborder la question de l'allaitement/pathologie chronique mère. Peu de contre-indications à l'allaitement en raison d'une prise médicamenteuse. Prévenir l'auto-médication et la conso d'excitants (café, thé, coca), d'alcool, de tabac.

Grossesse et autres produits du quotidien

Relations dose/réponse. Toxicologie classique : monotone, « la dose fait le poison » → seuil de toxicité. Problème : toxicités avec faibles doses, sans seuil → PE (relations non monotones, doses toxiques 1000 à 1 000 000 fois + faibles que médit).

PE (définition OMS, 2002) : « **substance exogène qui, seule ou en mélange, modifie les fonctions du système endocrinien et provoque des effets néfastes sur la santé chez des sujets sains et sur leur descendance** ».

Classement des PE :

Type de PE	Persistants bio-accumulables (POP)	Peu ou moyennement bio-accumulables
Pesticides	Insecticides de 1 ^{ère} génération (< 70s). Organochlorés : DDT Fongicides : organostatiques (tributylétain)	Insecticides organophosphorés : malathion, parathion Insecticides pyréthrinoides
Produits néoformés	Combustion-incinération de matières organiques : dioxines, furanes, benzopyrènes, HAP	
Produits industriels et/ou domestiques	Pyralène (interdit en 1987), composés perfluorés, retardateurs de flamme bromés, alkylphénols (agents tensioactifs)	Bisphénol A (films alimentaires), phtalates
Autres	Métaux lourds	Phyto œstrogènes

Produits peu bio-accumulables : identification de la source et suppression = arrêt de la contamination

Placenta = cible privilégiée de tous les toxiques PE (quelle que soit leur action par la suite).

Implication de mécanismes épigénétiques → risques transgénérationnels des PE.

Effets démontrés des PE :

- Atteintes de la reproduction : malformations génitales (cryptorchidies, hypospadias), puberté précoce, altération des cycles, avortements spontanés
- Impact sur le dév : anomalies du squelette/dent
- Atteintes de la fonction thyroïdienne
- Cancers hormono-dépendants : prostate (chlordecone)/testicules ; sein ovaires, utérus
- Modification du comportement : hyperactivité, apprentissage, agressivité, trbles du comportement alimentaire
- Maladies du métabolisme (obésité, DT)

Période d'exposition critique : exposition foetale via exposition maternelle (effets à faibles doses ++)

Exposition utérine et descendance :

FO : exposition directe des parents. Fertilité ↘, conséquences sur le comportement

F1 : descendance exposée via mère. Anomalies de dév, malformations + pathologies et effets retards à âge adulte.

F2 : descendance exposée via cellules germinales (résidus d'imprégnation foetale de la mère).

Génération suivantes non exposées : effets épigénétiques.

Problème d'identification des PE : **plateforme européenne PEPPER**, avec élaboration de nouveaux modèles. Anciens modèles : mesure de l'épaisseur des placentas de souris (mais impossible de faire le lien avec des effets observés) :

- **Trbles du dév** : fertilité (fonction gonadique), malformations génitales, cancers des organes reproducteurs, malformations du squelette et des dents. **Test utéro-trophique OCDE (peu sensible faibles doses)/ mesure facultative : épaisseur de l'endomètre**

Constat de perturbation endocrinienne : **cancers hormono-dépendants en 71 ++**. Données épidémiologiques :

- Phytoœstrogènes (régime soja) : hypospadias + élevé
- Herbicides (heptachlor) : teneur dans le lait corrélé au cancer du testicule à 15-20 ans.
- Conservateurs (parabens) : relation taux sériques et qualité spermatique.
- Phtalates : exposition professionnelle = altérations spermatiques et chute de testostérone.
- Antalgiques (paracétamol) : exposition utérine et cryptorchidie, chute testostérone
- Fongicides : cryptorchidies et hypospadias

Reprotoxicité masculine. Dysgénésie testiculaire (modifications des fonctions des cell de Leydig et Sertoli) → anomalies de la différenciation des cell germinales et anomalies du signal androgénique. + altération de la densité de spz dans le sperme.

Quid des phytoœstrogènes chez la femme ? Etudes cliniques et cas-témoins : puberté précoce avec dév mammaire dès 9 ans ; allongement du cycle menstruel, gynécomastie.

- **Trbles du comportement** : psycho-somatiques, retard d'apprentissage, trbles cognitifs, sociaux, sexuels, alimentaires

Effets des pesticides : impacts sur les tests comportementaux.

Agents toxiques favorisant la survenue de trbles autistiques : pesticides OP, Pb, mercure, HAP, ... Certains ont des demi-vies courtes → possibilité de supprimer la source pour éviter les effets.

- **Trbles métaboliques** : prévalence de l'obésité, DT liée à certains toxiques. De même, certains ont des t1/2 courtes → possibilité de les supprimer pour supprimer l'effet.

Hormones thyroïdiennes : neurotoxicité développementale, goitres, MAI. La plupart des PE ont des effets oestrogéniques et anti-thyroïdiens. Ex : retardateurs de flamme, bisphénol A, certains phtalates.

Effets obésogènes : effets sur régulation insulínique.

PE et programmation foetale. Théorie du DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease.

De nb maladies seraient liées à une programmation foetale.

Données d'exposition

ALIMENTATION : contaminants, produits naturels. Etudes de repas : PE, substances cancérigènes. Attention aux corps gras et chauds !

Polluants organiques persistants : définition indépendante de la structure chimique. Répond à 4 critères : (1) toxicité, (2) persistance dans l'envt (moins de 50% de dégradation en 8-10 ans), (3) bioaccumulation dans la chaîne alimentaire, avec concentration dans la graisse et le lait ; (4) migration loin des lieux d'émission. → Contamination de l'air et de la chaîne alimentaire.

Migrants d'emballage : bisphénol A, phtalates dans les bouteilles, les conserves. Attention aux tubulures de perfusion.

Attention jouets pour les enfants : si prévus pour les enfants de moins de 3 ans → tests phtalates. Mais pas besoin si prévu pour les + de 3 ans (on considère que l'enfant ne mâchera pas le jouet).

15% des aliments les + contaminés en bisphénol A = cause liée à l'emballage.

Attention aux laits maternisés (emballage +++), aux multi-exposition de l'enfant (assiettes en plastique, micro-onde ++).

Compléments alimentaires et isoflavone (phytoœstrogènes) : femmes asiatiques en consomment ++ en péri-ménopause, mais pas pdt grossesse.

Huiles essentielles : effets PE directs ou contaminations pesticides ? → attention chez la femme enceinte.

Couches pour bébés : prudence, mais pas de gros risques.

Cosmétiques. Parabens : conservateurs présents dans les aliments, médit, et ++ cosmétiques. Effets oestrogéniques.

Ecrans solaires : exposition maternelle = surpoids chez les filles, retard dév mammaire ; faible poids de naissance chez garçons. Attention car grossesse = peau très fine, avec passage ++. Perturbation potentielle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Affecte le dév et puberté des 2 sexes. Attention passage dans le lait.

Pénétration cutanée favorisée par : fragilisation peau, blessures, agents de pénétration, huiles. Accumulation dans les tissus → exposition permanente.

Contamination par les cosmétiques varie en fonction du milieu (urbain – rural) et géographiquement.

Définition pas très claire des PE → problèmes d'évaluation des PE avec les anciens tests. Pas de coordination entre les pays (n'accordent pas le même crédit aux données scientifiques VS socio-économiques, lobbying ++).

Évaluation des bénéfices/risques non intégrative, ne prenant pas en compte l'impact de l'alimentation sur les effets biologiques des PE (notamment exposition à des mélanges).

Mais la France est précurseur pour plateforme PEPPER ; loi AGECE contre gaspillage, établissant une liste de PE à notifier aux consommateurs.

Conclusion

Toxicologie des PE : changer de paradigme. Attention aux faibles doses, réponses non monotones, effets cocktails. Notion de fenêtre d'exposition (in utero, pdt enfance, ...). Modifications épigénétiques, effets transgénérationnels. Latence ++, mais expositions potentiellement à l'origine de pathologies chez l'adulte.

EXPOSITION ALIMENTAIRE ++.

Nb PE ont des effets-doses, par exemple : les phtalates → diminuer l'exposition ++.

- ➔ Aérer la maison, utiliser la vapeur pour le nettoyage, réduire l'utilisation des pesticides, faire du sport pour éliminer les toxines (aller courir au Luco par exemple...).

