



La diminution de la fertilité causée par l'acétaminophène est transmise à la génération suivante

Acétaminophène et grossesse

Des données qui SOULÈVENT DES QUESTIONS

Deux études publiées coup sur coup permettent de croire que l'administration prolongée d'acétaminophène pendant la grossesse pourrait être associée à des défauts majeurs du développement des systèmes reproducteurs, autant chez les garçons que chez les filles.

Même s'il a été découvert en 1877, ce n'est qu'en 1955 que l'acétaminophène a commencé à être commercialisé en Amérique sous le nom Tyléno. Efficace pour combattre la fièvre et les douleurs légères, l'acétaminophène est progressivement devenu l'analgésique le plus consommé par la population en général, et les enfants en particulier.

Étonnamment, et malgré cette popularité, le mécanisme d'action de cette molécule demeure très obscur. On suppose que l'acétaminophène inhibe les cyclooxygénases (COX), en particulier la forme COX-2, ce qui réduit la formation de molécules pro-inflammatoires.

Au niveau du système nerveux central, cette inhibition des COX provoque une baisse du «thermostat» présent dans l'hypothalamus du cerveau, ce qui permet de réduire la fièvre. Ces actions sont par contre relativement faibles aux quantités d'acétaminophène jugées sécuritaires et l'action de cet analgésique est surtout restreinte aux douleurs d'intensité faible à modérée.

L'utilisation de plus fortes doses d'acétaminophène est limitée par la grande toxicité de cette molécule pour le foie. Cette toxicité varie beaucoup d'une personne à l'autre, mais on recommande généralement de ne pas dépasser des doses de 1 g toutes les 4 heures, pour un maximum de 4 g par jour, et d'éviter d'ingérer ces doses maximales plusieurs jours consécutifs.

Malgré ces recommandations, le surdosage à l'acétaminophène est malheureusement fréquent et représente même la principale cause d'insuffisance hépatique aiguë (hépatite fulminante) en Occident. Dans la plupart des cas, ces surdosages sont volontaires (tentative de suicide) et l'ingestion d'une grande quantité d'acétaminophène d'un seul coup (25-30 g) provoque une hépatite aiguë qui sera mortelle, à moins de transplanter d'urgence un nouveau foie.

Par contre, jusqu'au quart des surdosages sont involontaires, c'est-à-dire que les personnes ingèrent plus de 4 g par jour pendant plusieurs jours dans l'espoir de calmer leurs douleurs, sans savoir que leur fonction hépatique se détériore progressivement¹.

Lorsqu'il est consommé sur de longues périodes, les personnes qui consomment régulièrement ce médicament doivent donc faire preuve d'une grande prudence.

EFFETS SUR LE FŒTUS

Des résultats récents indiquent que cette attitude prudente envers l'acétaminophène est particulièrement indiquée pour les

femmes enceintes. Cet analgésique est un des médicaments contre la douleur le plus fréquemment consommés par les femmes enceintes. Or, ce médicament traverse très facilement le placenta et atteint le fœtus.

L'usage prolongé d'acétaminophène pendant la grossesse est associé à une incidence accrue de cryptorchidie (testicule non descendu à la naissance), un désordre causé par un déficit de production de testostérone pendant le développement du fœtus. D'une façon analogue aux perturbateurs endocriniens, il est donc probable que l'acétaminophène puisse interférer avec le développement du système reproducteur.

CELLULES REPRODUCTRICES

Cette hypothèse est appuyée par les résultats obtenus par une équipe de l'Université d'Édimbourg en Écosse. Dans la première partie de leurs travaux, les scientifiques ont montré que l'exposition de testicules provenant de fœtus humains pendant 7 jours à une dose thérapeutique d'acétaminophène provoquait une baisse significative de testostérone (réduction de 45 %, possiblement par son action inhibitrice sur deux enzymes impliquées dans sa synthèse (Cyp11a1, Cyp17a1)².

Une étude parallèle réalisée par le même groupe montre que chez des rongeurs enceintes, l'exposition à l'acétaminophène provoque une baisse marquée du nombre de cellules reproductrices chez les fœtus des deux sexes. Cet effet

semble particulièrement néfaste pour les bébés femelles, par contre, celles-ci naissant avec un nombre réduit d'ovules et un taux de fécondité à la baisse.

Pire encore, cette diminution de la fertilité est transmise à la génération suivante, ce qui permet de croire que l'utilisation prolongée d'acétaminophène pourrait modifier la fécondité non seulement de la première génération, mais aussi celle de la seconde génération de bébés femelles³.

Ces observations doivent être confirmées chez l'humain, mais en attendant, la prudence pourrait être de mise, concernant l'usage prolongé d'acétaminophène pendant la grossesse. Un autre exemple que tous les médicaments, même ceux qui font partie de notre quotidien, ne sont pas inoffensifs et doivent être utilisés avec précaution.

(1) Craig DG et coll. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73: 285-94.

(2) van den Driesche S et coll. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 288ra80.

(3) Dean A et coll. Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with intergenerational reproductive consequences. *Sci Rep.* 2016; 6: 19789.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

