

Trente-septième Journée thématique de la SFEF (Paris, 18 mai 2006)

Alcool, tabac et cannabis : revue des études de tératogenèse chez l'animal

Alcohol, tobacco and cannabis: review of teratogenicity studies in animals

F. Spézia

Animal toxicology and safety, Novexel SA, parc Biocitech, 102, route de Noisy, 93230 Romainville, France

Reçu le 14 juin 2006 ; accepté le 31 juillet 2006

Disponible sur internet le 12 septembre 2006

Résumé

Malgré une campagne d'information conséquente, les drogues les plus fréquemment consommées par les jeunes adultes restent incontestablement l'alcool, le tabac et le cannabis. Si l'impact de ces drogues sur la santé des consommateurs peut être apprécié par les données cliniques et épidémiologiques, les conséquences de leur consommation, par la femme enceinte, sur un organisme en devenir peuvent être appréhendées grâce à l'abondante littérature décrivant les effets chez l'animal gravide. Cette synthèse présente les risques liés à l'exposition de l'embryon pendant l'organogenèse. Face aux démonstrations nombreuses et répétées dans de multiples espèces animales, le conseil zéro drogue devrait être largement diffusé auprès des femmes enceintes.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Despite an intensive national campaign of information, the drugs most frequently consumed by young adults undoubtedly continue to be alcohol, tobacco and cannabis. If the impact of these drugs on the health of the consumers can be evaluated in conjunction with the clinical and epidemiologic data, the consequences on the embryo due to their consumption by the pregnant women can be appreciated thanks to the abundant literature describing their effects in the gravid animal. Taking into account the abundant literature available in multiple animal species, the zero drug recommendation should be widely diffused to pregnant women.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Alcool ; Tabac ; Cannabis ; Embryotoxicité ; Foetotoxicité ; Tératogenèse ; Animal ; Homme

Keywords: Alcohol; Tobacco; Cannabis; Embryotoxicity; Foetotoxicity; Teratogenesis; Animal; Humans

1. Introduction

Malgré une campagne d'information conséquente, les drogues les plus fréquemment consommées par les jeunes adultes restent incontestablement l'alcool, le tabac et le cannabis [1].

Si l'impact de ces drogues sur la santé des consommateurs peut être apprécié par les données cliniques et épidémiologiques, les conséquences de leur consommation, par la femme enceinte, sur un organisme en devenir peuvent être appréhendées grâce à l'abondante littérature décrivant les effets chez l'animal gravide.

Des monographies exhaustives pourront être consultées sur diverses bases de données telles que Reprotox[®] (<http://www.reprotox.org>) ou Teris[®] (<http://depts.washington.edu/terisweb/teris/>). Aussi notre propos n'est-il pas de les dupliquer mais

Adresse e-mail : francois.spezia@novexel.com (F. Spézia).

de sélectionner (avec toute la subjectivité associée) l'information que nous considérons suffisante pour l'appréhension du risque associé à la prise d'alcool, de tabac et/ou de cannabis pendant l'organogenèse, phase critique du développement intra-utérin.

2. Embryo- et fœtotoxicité de l'alcool, tabac et cannabis

Un tératogène n'est actif que si l'exposition a lieu à des périodes sensibles (critiques) du développement. Un tératogène peut n'affecter que certaines espèces et ces espèces peuvent avoir des sensibilités différentes. Un tératogène peut affecter un ou plusieurs organes en particulier et qui peu(ven)t être différent(s) d'une espèce à l'autre. La dose (exposition) détermine l'amplitude des effets. Les effets toxiques peuvent être variables : mortalité, malformations (dysmorphogenèse), retards de croissance, altérations physiologiques (tératogenèse fonctionnelle) et changements comportementaux (tératogenèse comportementale).

2.1. Alcool

L'alcool (éthanol) n'est pas digéré, il passe directement du tube digestif aux vaisseaux sanguins. L'acétaldéhyde est le métabolite tératogène primaire de l'éthanol [2]. L'éthanol et l'acétaldéhyde traversent le placenta et exercent directement leurs activités embryo- et fœtotoxiques.

Chez la souris [3], deux administrations (par voie intrapéritonéale ou orale) de 2,9 g/ml d'éthanol, au jour 7 ou 8 de la gestation, suffisent à produire des anomalies faciales comparables aux atteintes multiples du fœtus humain qui sont regroupées sous le terme de Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) tandis que des administrations au jour 9 ou 10 de la gestation sont associées à des anomalies des membres. Plus récemment, des anomalies de connexions des hémisphères cérébraux, en particulier des ouvertures dans le toit et le plancher du diencéphale, ont été décrites [4]. Les effets observés après administration intrapéritonéale d'éthanol sont plus graves que ceux observés après administration orale. L'acétaldéhyde, quant à lui, est tératogène chez la souris à plus faible dose (0,32 g/ml) en une ou deux administrations intrapéritonéales.

Chez le rat, en plus des études in vivo sur l'animal entier, le champ expérimental s'est étendu aux études in vitro, sur des cultures d'embryons explantés. Ces études ont eu l'avantage d'identifier clairement les cibles et les mécanismes de tératogénicité vraisemblablement à l'origine du SAF. Augustine-Rauch et al. [5] ont montré que des anomalies craniofaciales, et du système vasculaire (en particulier du rhombencéphale et des arcs branchiaux) sont induites en présence d'éthanol lorsque des embryons de dix jours sont exposés pendant 48 heures. Menegola et al. [6] avaient d'ailleurs décrit ces anomalies induites par l'éthanol et l'acétaldéhyde dans le même système expérimental et montré que ces anomalies pouvaient être reliées à des zones d'apoptose anormalement réparties. En plus des anomalies craniofaciales, l'éthanol a été associé à des anomalies de l'œil et en particulier du nerf optique [7].

Les similitudes entre le SAF chez l'Homme et les anomalies induites par l'éthanol (ou l'acétaldéhyde) chez l'animal sont frappantes : anomalies de la face, de l'œil et du squelette.

2.2. Tabac

Le tabac est un assemblage d'une multitude de composants qui, pris individuellement, peuvent avoir une activité mutagène, cancérigène et/ou embryotoxique. La composition du tabac varie considérablement selon les modes de préparation (cigarettes, cigares, en vrac, à chiquer) et de fermentation. À cette variété peut s'ajouter celle des additifs (humectants, goût, saveur, etc.). La combustion de tous ces produits crée de nouveaux composants (monoxyde de carbone, goudrons, etc.). La fumée de tabac contient près de 2000 produits différents [8] tels que des particules en suspension, de nicotine, monoxyde et dioxyde de carbone, cyanures, divers hydrocarbures (dioxines, acroléine, benzopyrènes), aldéhydes, acides organiques, nitrosamines, polonium, cadmium, etc. Pour cette raison, évaluer l'activité embryotoxique du tabac est complexe :

- la fumée de tabac (tabagisme actif et passif) a été associée à des retards de croissances marqués chez le fœtus de souris dont les mères sont élevées dans une ambiance contenant de la fumée de cigarette [9] ;
- les effets du monoxyde de carbone sur le fœtus ont été évalués chez la souris [10–12], le rat [13–15], le lapin [16,17] et le singe [18] à des concentrations variant de 60 à 250 ppm. Le monoxyde de carbone a été associé à des anomalies squelettiques, une mortalité périnatale, des anomalies des extrémités et des atteintes du système nerveux central (apprentissage, mémorisation et socialisation) ;
- les effets du cadmium sont particulièrement sévères. Outre des effets notables sur la croissance fœtale, le cadmium est un tératogène puissant. Chez la souris, il provoque des hémorragies sous-cutanées, des exencéphalies, des fentes palatines, des malformations caudales, des modifications de l'oreille et des malformations des membres [19,20]. Chez le rat, si les retards de croissance sont largement décrits, les effets tératogènes semblent plus aléatoires, même à des doses entraînant une forte toxicité maternelle [21,22]. Le cadmium provoque des retards du développement pulmonaire [23], des anomalies oculaires, des hydrocéphalies, des amincissements de la paroi abdominale, des cryptorchidies lorsqu'il est administré par voie intrapéritonéale. En revanche, aucune dysmorphogenèse n'est observée après administration sous-cutanée [24,25]. Chez le hamster, le cadmium induit des malformations de la ligne médiane et du palais [26,27] ;
- parmi les dioxines présentent dans le goudron, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (2,3,7,8-TCDD) est le tératogène le plus puissant chez les rongeurs et avec des réponses variables selon l'espèce [28]. Chez l'espèce la plus sensible, la souris, la 2,3,7,8-TCDD provoque des résorptions embryonnaires, des morts fœtales, des fentes palatines, des hypoplasies thymiques, des anomalies urogénitales, des

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3950546>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3950546>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)