

Risques associés à l'utilisation du paracétamol chez le nourrisson: examen approfondi des preuves directes et indirectes

Esha Patel¹, John P. Jones III^{1,2}, Dillan Bono-Lunn³, Maragatha Kuchibhatla⁴, Antara Palkar²,
Jasmine Cendejas Hernandez^{1,2}, Joshua T. Sarafian², Victoria G. Lawton², Lauren G.
Anderson², Zacharoula Konsoula¹, Kathryn J. Reissner⁵, and William Parker^{1,2}

¹WPLab, Inc. Durham, NC 27707 USA

Departments of Surgery² and of Biostatistics and Bioinformatics⁴, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

Departments of Public Policy³ and of Psychology and Neuroscience⁵, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599 USA

Correspondence: William Parker, Ph.D., WPLab, Inc. 1023 Wells St, Durham, NC 27707

E-mail: William.Parker@WilliamParkerLab.org

Ceci est un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons CC BY-NC qui permet aux utilisateurs de distribuer, remixer, adapter et construire à partir du manuscrit, à condition que cela ne soit pas fait à des fins commerciales, que l'utilisateur cite explicitement l'auteur ou les auteurs originaux ainsi que la source (avec un lien vers la publication officielle par le biais du DOI correspondant), et que l'utilisateur fournisse un lien vers la licence et indique si des modifications ont été apportées. Tous les détails sur la licence CC BY-NC 4.0 sont disponibles à l'adresse suivante :

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Des encadrés explicatifs à bordures bleues comme celui-ci ont été ajoutés pour clarifier le vocabulaire scientifique utilisé. Ces encadrés n'étaient pas présents dans le manuscrit initialement publié dans la revue *Minerva Pediatrics*. Il existe également quelques différences de formatage entre ce document et le manuscrit original publié par *Minerva Pediatrics*, notamment en ce qui concerne la numérotation des références et le style.

Pour citer cet article: Patel E, Jones JP III, Bono-Lunn D, Kuchibhatla M, Palkar A, Cendejas Hernandez J, et al. The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): a narrative review of direct and indirect evidence. *Minerva Pediatr* 2022;74:000-000. DOI: 10.23736/S2724-5276.22.06932-4)

Mots clés : acétaminophène ; trouble du spectre autistique ; neurodéveloppement ; paracétamol ; vaccination

Résumé

Le paracétamol est connu sous différentes appellations, qui varient selon les endroits. Les dénominations courantes incluent : acétaminophène, Doliprane, Dafalgan, Efferalgan, Aeknil, Calpol, Crocin, Dolo, Excedrin, Hedanol, Herron, Metacin, Panadol, Panamax, Pyrigesic et Tylenol.

Si jusqu'aux années 70, l'utilisation du paracétamol (acétaminophène) pendant la grossesse et la petite enfance était considérée comme sûre, elle constitue aujourd'hui un sujet croissant de préoccupation. Une analyse minutieuse montre que l'acceptation initiale du médicament était fondée sur l'hypothèse

erronée que les interactions médicamenteuses chez les bébés et les adultes sont les mêmes, et sur une absence totale de connaissances concernant l'impact du médicament sur le développement du cerveau. Au moins quatorze études épidémiologiques indiquent

Prénatal = avant la naissance (le fœtus)

Postnatal = après la naissance (le bébé ou l'enfant)

maintenant que l'exposition prénatale au paracétamol est associée à des problèmes de développement neurologique. Sur la base de ces études, on peut conclure que l'exposition prénatale au paracétamol entraîne des risques statistiquement significatifs de retards de développement, de troubles de l'attention avec hyperactivité et d'un sous-type de trouble du

L'analyse multivariée des données épidémiologiques fait partie des méthodes fréquemment utilisées par les scientifiques pour rechercher les substances chimiques dangereuses présentes dans l'environnement. L'approche la plus couramment utilisée évalue de vastes ensembles de données et cherche à déterminer si des pathologies telles que l'autisme sont liées à l'exposition à des substances chimiques présentes dans l'environnement, comme le paracétamol. Ce type d'analyse est souvent très utile, mais, malheureusement, comme le montre cet article, il ne fonctionne pas lorsqu'on essaie de déterminer quels problèmes sont associés à l'utilisation du paracétamol chez les bébés et les enfants. (Tableaux II et III)

spectre autistique (TSA) associé à un comportement hyperkinétique. En revanche, les données concernant l'exposition postnatale au paracétamol sont limitées, et plusieurs facteurs empêchent de trancher sur ce point

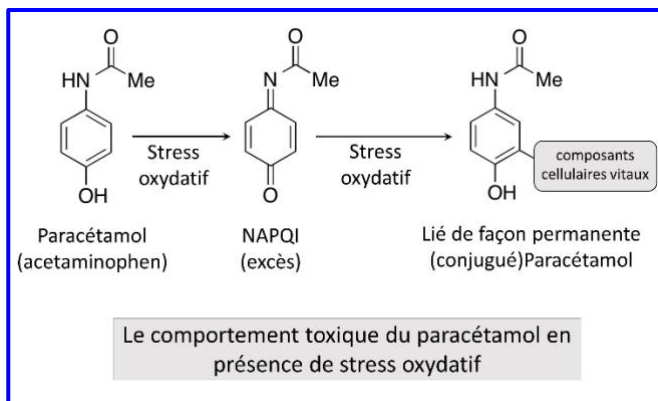
via une analyse multivariée classique des données épidémiologiques. Cependant, les preuves circonstancielles de risques concernant l'exposition postnatale au médicament sont abondantes, et comprennent au moins trois relations temporelles autrement inexplicables : des

Le terme de **relations temporelles** qualifie des phénomènes qui sont liés dans le temps. Par exemple, si un patient meurt immédiatement après avoir pris un médicament, alors le décès et le médicament sont liés dans le temps. Cela ne signifie pas que le médicament a causé le décès, mais qu'il est possible que le médicament ait causé le décès. Dans ce cas, le médicament est davantage suspecté s'il n'y a pas d'autre explication au décès.

données provenant d'études sur des animaux de laboratoire, plusieurs corrélations diverses et autrement inexplicables, et un manque d'alternatives pour expliquer le profil

de risques établi par les faits. Sur la base de ces preuves, on peut conclure sans aucun doute raisonnable que le stress oxydatif expose certains bébés et enfants à des risques de lésions neurodéveloppementales induites par le paracétamol, et que l'exposition postnatale au paracétamol chez ces bébés et enfants sensibles est responsable d'un grand nombre, sinon de la plupart des cas de TSA.

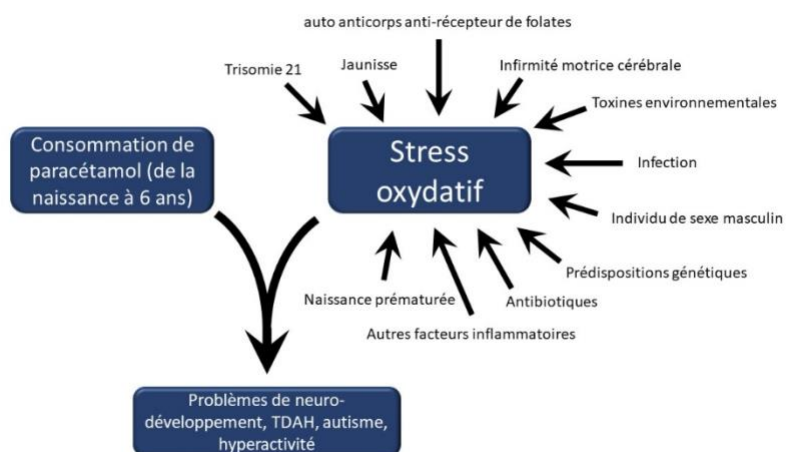
Le stress oxydatif est un élément normal de la biologie humaine, mais, lorsqu'il est excessif, il entraîne une incapacité à traiter efficacement certains médicaments, dont le paracétamol. Un certain nombre de facteurs sont à l'origine du stress oxydatif, notamment la naissance, l'exposition à des toxines environnementales, les infections, les antibiotiques et certains facteurs génétiques et immunologiques (figure 1.).



Introduction

L'utilisation du paracétamol, également connu sous le nom d'acétaminophène, est presque universellement acceptée chez les bébés et les enfants, l'exposition au médicament dépassant 90 % dans certaines populations pédiatriques [3-5]. Cependant, contrairement à de nombreux médicaments, une partie du paracétamol

est transformée par l'organisme en un métabolite hautement toxique [6]. Ce métabolite toxique, appelé N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), est rapidement neutralisé par conjugaison avec le glutathion, présent en abondance chez les individus sains. Cependant, dans des conditions de stress oxydatif, les réserves de glutathion sont épuisées, ce qui entraîne une production accrue de NAPQI et une déficience profonde de l'élimination de la NAPQI [6]. Dans ces conditions, la NAPQI réagit avec un large éventail de protéines, endommageant de façon permanente ces protéines et entraînant une toxicité pour la cellule associée. Malheureusement, en raison de divers facteurs environnementaux et génétiques, de nombreux bébés et enfants sont exposés à un stress oxydatif excessif [7]. Les facteurs qui augmentent le stress oxydatif sont notamment : les infections (jaunisse, , les traitements par antibiotiques et les troubles tels que la trisomie 21 (aussi appelée Syndrome de Down) et la paralysie cérébrale, entre autres. Par exemple, un jeûne de 18 heures, soit l'équivalent de l'absence de petit-déjeuner et de déjeuner, entraîne une diminution du glutathion, ce qui double approximativement la toxicité du paracétamol [8]. Ainsi, bien que l'on s'attende à ce que la plupart des enfants métabolisent efficacement le paracétamol et évitent les effets indésirables



les plus graves, un nombre important d'enfants, ceux qui présentent un stress oxydatif excessif entraînant une diminution du glutathion, sont exposés à la toxicité induite par le paracétamol [7]. Un schéma synthétique est présenté à la Figure 1.

Figure 1. Un modèle d'induction de Troubles du Spectre Autistique (TSA) par le paracétamol (acétaminophène) combiné à un stress oxydatif. La liste des facteurs associés au stress oxydatif est représentative de certains facteurs communs connus pour induire un stress oxydatif, mais n'est pas exhaustive. D'après des études menées sur des modèles animaux, certains effets neurologiques à long terme de l'exposition au paracétamol au début de la vie peuvent agir indépendamment du stress oxydatif, et ne sont pas représentés dans le diagramme. En outre, un terrain génétique favorable aux TSA, et véhiculée par des mécanismes indépendants du stress oxydatif, est plausible, mais n'est pas représentée dans le diagramme.

L'utilisation du paracétamol, tant de la part des parents que des médecins, est devenue tellement anodine, que de nombreuses administrations de ce médicament, tant à la maison qu'à l'hôpital, sont en réalité des surdoses [9-13]. De plus, plusieurs études ont montré que le paracétamol est souvent administré trop fréquemment [4, 5, 10, 12-15]. Enfin, plusieurs chercheurs ont fait état d'une " phobie de la fièvre ", c'est-à-dire d'inquiétudes exagérées concernant la fièvre chez les enfants et ses complications (convulsions, lésions cérébrales, etc.) [14, 16-19], ce qui conduit à l'utilisation de paracétamol sans bénéfice potentiel [13, 14, 17, 20]. Par exemple, une étude italienne [21] a révélé que 74% des administrations de paracétamol pour traiter la fièvre, concernent des fièvres inférieures à 38,4 °C. Cela indique que le traitement est utilisé pour des fièvres légères qui ne présentent aucun risque pour la santé de l'enfant [19, 22, 23]. Les auteurs concluent que "des mesures préventives devraient être prises concernant l'utilisation du paracétamol comme médicament antipyrétique chez les enfants, afin de réduire la phobie de la fièvre et l'auto-prescription..." [21]. En effet, même dans la fourchette supérieure de 40°C à 42°C, il n'existe aucune preuve suggérant que les fièvres typiques chez les enfants sans lésion cérébrale présentent un risque accru d'effets indésirables sur la santé, tels que des lésions cérébrales [18, 19, 23].

En dépit du sentiment inoffensif à l'égard du paracétamol, partagé par la plupart des soignants et des professionnels de la santé, un large éventail de preuves, examinées ici, indique que l'utilisation du paracétamol dans la population pédiatrique est associée à des problèmes de développement neurologique à long terme chez les enfants à risque. Un examen récent et exhaustif de la littérature [24] a été réalisé par les co-auteurs WP, JCH, LGA et leurs collègues de l'Université de Duke (Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique), en collaboration avec l'expert en bibliométrie Vincent Larivière de l'Université de Montréal. Cette analyse a démontré que l'innocuité de l'utilisation du paracétamol dans la population pédiatrique est une hypothèse fondée de nombreuses études, qui s'appuient toutes sur une utilisation conforme aux instructions. Ces études montrent de façon concluante que le médicament ne cause alors généralement pas de dommages au foie dans la population pédiatrique [24]. Cependant, en dépit du fait que le cerveau soit un organe cible primaire de l'effet thérapeutique du médicament, aucune des études affirmant l'innocuité du médicament n'a examiné l'effet du médicament sur le développement neurologique [24]. De plus, du fait qu'aucune étude n'ait étudié l'exposition cumulée au paracétamol depuis la naissance, il n'est pas possible d'évaluer efficacement l'effet du médicament sur le développement neurologique [24]. Face à des hypothèses d'innocuité répandues mais infondées, nous évaluerons ici les preuves croissantes indiquant que l'utilisation du paracétamol dans la population pédiatrique comporte des risques significatifs pour le développement neurologique, et que les effets du médicament pourraient être complexes, dépendant des cofacteurs associés au stress oxydatif et au métabolisme du médicament.

Vue d'ensemble : une différence drastique entre les effets de l'exposition au paracétamol selon si elle est prénatale ou postnatale.

D'après les données disponibles, l'impact du paracétamol sur le cerveau en développement diffère de façon significative selon que l'exposition soit prénatale ou postnatale. Comme le souligne une déclaration de consensus récente et largement diffusée [25], les effets à long terme de l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse ont fait l'objet de nombreuses études. Un certain nombre d'études épidémiologiques, prises dans leur ensemble, démontrent que l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse a des effets négatifs à long terme sur les fonctions cérébrales de la progéniture [26-39]. Cette conclusion a été corroborée par des méta-analyses [32, 40, 41]. L'utilisation de paracétamol pendant la grossesse a été associée à divers problèmes de développement neurologique, notamment un sous-type de trouble du spectre autistique (TSA) associé à un comportement hyperkinétique, un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et des retards de développement [26-39]. Ces études montrent que, bien que la grande majorité des enfants ne subissent aucun effet néfaste évident ou apparent à long terme de l'exposition prénatale au paracétamol, une fraction significative de la population est à risque. Le mécanisme par lequel le paracétamol peut blesser profondément certains enfants tout en laissant d'autres indemnes est connu depuis des décennies [42-44] : comme mentionné dans l'introduction, le paracétamol devient toxique en présence d'un stress oxydatif (Figure 1) en raison de l'accumulation d'un métabolite toxique du paracétamol, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Comme le montre la figure 1, un grand nombre de facteurs environnementaux et génétiques communs peuvent provoquer un stress oxydatif, et le fait qu'un enfant donné soit blessé par le paracétamol est probablement déterminé à la fois par (a) la quantité de paracétamol et (b) le niveau de stress oxydatif présent au moment de l'exposition au paracétamol.

Contrairement aux études sur les effets de l'exposition prénatale au paracétamol, il existe peu d'études évaluant directement les effets de l'utilisation du paracétamol pendant la période postnatale. Néanmoins, il existe des preuves considérables concernant les effets de l'exposition postnatale, et il est possible de conclure sans aucun doute raisonnable que l'utilisation postnatale de paracétamol est effectivement dangereuse pour le développement neurologique de nombreux enfants sensibles. En particulier, nous concluons que l'utilisation postnatale du paracétamol est extrêmement dangereuse chez les bébés et les enfants présentant un stress oxydatif, et que l'utilisation de ce médicament est responsable de nombreux cas de TSA, sinon de la plupart. Cette conclusion, comme nous le verrons dans cet article, est fondée sur un large éventail de preuves circonstanciées mais convaincantes. Le fait qu'aucune autre raison n'ait permis d'expliquer à ce jour les observations disponibles est un argument de poids en faveur de cette conclusion. Enfin, et c'est là l'essentiel, cette conclusion peut être testée. Les expériences permettant de la tester, ainsi que les résultats auxquels s'attendre, sont décrits dans la suite de l'article.

Études sur les animaux de laboratoire

La révolution industrielle a fourni à l'humanité un certain nombre de produits commerciaux largement utilisés qui sont dangereux pour le développement neurologique. Ces produits comprennent par exemple les phtalates dans les plastiques [45], le pesticide DDT [46] et le plomb dans les peintures [47]. Les études sur les animaux de laboratoire ont permis de comprendre l'impact de tous ces produits sur les êtres humains. Par exemple, à ce jour les données épidémiologiques ne sont toujours pas suffisantes pour obtenir des estimations quantitatives des dangers des phtalates pour le développement humain [48]. De ce fait, ce sont les études sur les modèles animaux qui servent de base pour définir des réglementations limitant l'exposition des humains à ces composés hautement toxiques [48]. Cependant, les animaux de laboratoire peuvent être, au moins dans certains cas, moins sensibles à la toxicité du développement neurologique que les humains. Par exemple, la plus faible dose de DDT ayant un effet nocif observé est de 50 mg/kg/jour chez les rats de laboratoire, mais seulement de 10,3 mg/kg/jour chez les humains [49]. Autre exemple potentiel, les études expérimentales sur la toxicité neurodéveloppementale de "faibles niveaux" de plomb chez les rats utilisent généralement des niveaux de plomb dans le sang de 0,2 ug/ml ou plus [50, 51]. Or chez les humains, des niveaux de plomb dans le sang d'environ 0,1 ug/ml et peut-être aussi bas que 0,05 ug/ml s'avèrent déjà dangereux [47].

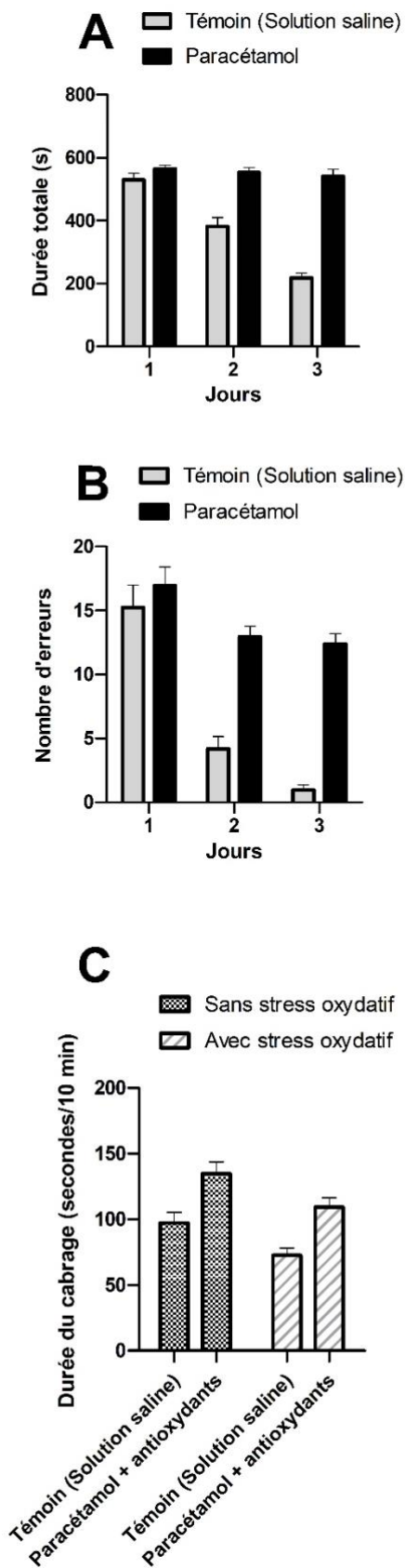
Il est communément admis que le paracétamol est plus sûr chez les enfants que chez les adultes. Cependant, cette conclusion se base uniquement sur l'incapacité relative du médicament à provoquer des lésions hépatiques chez les bébés et les jeunes enfants [52]. Dans les faits, des études menées sur des animaux de laboratoire montrent que le paracétamol est plus mortel chez les jeunes que chez les animaux plus âgés [53], alors que dans le même temps, même à des doses mortelles, les animaux jeunes ne subissent pas de dommages

La "**valeur-p**" est la probabilité que quelque chose se soit produit par hasard. Par exemple, $p < 0,0001$ signifie qu'il y a moins d'une chance sur 10 000 que les résultats soient le fruit du hasard. Pour la plupart des objectifs scientifiques, on considère qu'en-dessous de la valeur seuil $p = 0,05$, ce qui équivaut à une chance sur 20, cette probabilité est suffisamment faible pour pouvoir tirer des conclusions.

hépatiques statistiquement significatifs [53]. Ainsi, sur la base d'études sur des modèles animaux, il ressort que le foie n'est pas l'organe cible de la toxicité induite par le paracétamol au cours du développement précoce. En conclusion, les lésions hépatiques ne devraient probablement pas être utilisées comme mesure de la toxicité du paracétamol chez les bébés et les jeunes enfants. Enfin, bien que la cause de la mort induite par le paracétamol chez les jeunes animaux de laboratoire n'ait, étonnamment, jamais été déterminée, des études portant sur des souris et des rats de laboratoire ont montré des effets néfastes à long terme sur le développement neurologique après une exposition au paracétamol peu après la naissance (tableau I).

Population ou groupe d'étude	Age au moment de l'exposition au paracétamol	Exposition postnatale précoce (mg paracétamol/ poids en kg)	Effets observés plus tard
Humains	Dès la conception	Durée de traitement illimitée, 14,7 mg/kg, toutes les 4-6 heures, pas plus de 5 doses quotidiennes	A déterminer
Souris de l'étude de Viberg [1]	10 jours après la naissance	1 jour de traitement, 30 mg/kg, deux doses à 4 heures d'intervalle	Diminution des capacités d'apprentissage, effets durables sur les fonctions cognitives, réponse altérée au paracétamol à l'âge adulte
Rats de l'étude de Suda [2]	4-10 jours après la naissance	7 jours de traitement, < 14.7 mg/kg, toutes les 5 heures	Augmentation du cabrage (comportement asocial) lors de la rencontre avec un nouveau rat.
Souris de l'étude de Philippot [54]	Jours 3, 10, 19 après la naissance	1 jour de traitement, 30 mg/kg, deux doses à 4 heures d'intervalle	Effets négatifs sur le comportement adulte, la fonction cognitive et la capacité d'accoutumance (les effets à long terme ne sont observés qu'après une exposition aux jours 3 et 10, et non au jour 19 qui suit une période de croissance rapide du cerveau).
Rats in Dean study [55]	Postnatal days 7-13	7 jours de traitement, 40 mg/kg, une dose quotidienne	Modifications à long terme du développement et de la morphologie du cerveau, diminution des interactions sociales et de la fonction sensorielle chez les mâles.

Tableau I : Études sur des modèles animaux évaluant les impacts sur le long terme de la consommation postnatale de paracétamol. Les niveaux d'exposition acceptés dans la population pédiatrique sont indiqués à titre de comparaison. Malgré la diversité des protocoles, toutes les études démontrent des effets négatifs à long terme.



Une étude suédoise, par exemple, a montré que l'exposition au paracétamol peu après la naissance éliminait presque complètement la capacité des souris de laboratoire à apprendre à sortir d'un labyrinthe plus tard dans leur vie (figures 2A et 2B) [1]. Dans cette étude, les souris auxquelles on a injecté une solution saline (sérum physiologique) peu après la naissance ont appris rapidement, multipliant par plus de deux leur vitesse de déplacement dans un labyrinthe après seulement deux jours d'entraînement. Cependant, si l'on se base sur la vitesse d'exécution du labyrinthe, les souris auxquelles on a injecté du paracétamol peu après la naissance ont perdu plus de 90 % de leur capacité à apprendre à sortir d'un labyrinthe par rapport à leurs homologues auxquelles on a injecté du sérum physiologique ($p < 0,0001$). Lors du parcours du labyrinthe le premier jour, le groupe témoin et le groupe traité au paracétamol ont commis un nombre similaire d'erreurs (15,24 pour le groupe témoin, 16,95 pour le groupe traité). Cependant, les souris du groupe témoin ont commis en moyenne moins d'une erreur après

Figure 2. L'exposition précoce au paracétamol entraîne une perte à long terme de la capacité d'apprentissage chez les souris de laboratoire (A et B) et une augmentation à long terme du comportement asocial chez les rats de laboratoire (C).

Des souris de laboratoire ont été exposées soit à une solution saline à 0,9 %, soit à deux doses de 30 mg de paracétamol/kg de poids corporel (administrées à 4 heures d'intervalle) au 10e jour postnatal, et les performances ont été mesurées à l'âge de 2 mois dans le cadre d'expériences décrites par Viberg et al [1]. Après deux jours d'entraînement, les souris ayant reçu une injection de solution saline, ont appris à parcourir le labyrinthe (A) plus rapidement ($p < 0,0001$) et (B) avec moins d'erreurs ($p = 0,0003$). A l'inverse, les performances des souris ayant reçu une injection de paracétamol ne se sont quasiment pas améliorées. Des rats ont été exposés soit à une solution saline, soit au paracétamol et à des antioxydants (cystéine et mannitol) du 4e au 10e jour postnatal. Le comportement asocial (C) a été observé du 37e au 49e jour postnatal dans les expériences décrites par Suda et al [2]. Chez les rats traités au paracétamol et aux antioxydants, le comportement de cabrage (comportement asocial) était supérieur de 38,4 % à celui des rats témoins dans un environnement sans stress oxydatif, et de 50,6 % dans un environnement avec stress oxydatif ($p < 0,0001$). Les images de Viberg et al [1] ont été numérisées et quantifiées, et, ont été compilées avec les données de Suda et al [2], pour générer le graphique ci-contre. Toutes les statistiques ont été obtenues par des tests ANOVA à deux voies en utilisant le GraphPad Prism 9.

deux jours, alors que les souris traitées au paracétamol ont encore commis en moyenne plus d'une douzaine d'erreurs après la même durée d'entraînement ($p=0,0003$) [1]. Ces résultats démontrent que l'exposition au paracétamol peu après la naissance dans les conditions décrites, entraîne une altération profonde et à long terme de la capacité d'apprentissage chez les souris de laboratoire.

Margaret McCarthy, neuroscientifique et pharmacologue, est présidente du département de pharmacologie de la faculté de médecine de l'université du Maryland.

Le laboratoire de McCarthy a mis en évidence des modifications neurologiques à long terme chez des rats de laboratoire après une exposition précoce au paracétamol et à d'autres médicaments ayant une activité pharmacologique similaire [55]. Une autre étude utilisant des rats de laboratoire a été menée à l'Université de Duke par les coauteurs WP, JPJ et ZK en

collaboration avec la neuroscientifique Caroline Smith et ses collègues [2]. Cette étude, qui reproduisait les conditions réelles d'exposition au paracétamol chez les nourrissons et les enfants humains, a révélé que la prise de paracétamol peu après la naissance entraînait une augmentation du comportement asocial plus tard dans la vie ($p<0,0001$) (figure 2C).

L'ampleur de l'augmentation du comportement asocial induite par le paracétamol était inquiétante : l'exposition au paracétamol peu après la naissance entraînait un comportement asocial 38 % plus élevé que chez les sujets témoins. Si l'on ajoute les facteurs de stress oxydatif tels que les infections simulées et les antibiotiques, l'exposition au paracétamol peu après la naissance a entraîné une augmentation de 51 % du comportement asocial par rapport aux sujets témoins [2].

Que ce soit sur l'apprentissage chez la souris (Figure 2A et 2B), sur l'architecture cérébrale chez le rat [55] ou sur le comportement asocial chez le rat (Figure 2C), l'impact significatif de l'exposition au paracétamol en début de vie constitue une preuve convaincante des potentiels effets néfastes de ce médicament chez les nourrissons et les enfants humains. En outre, il faut souligner que la plupart des études sur les animaux de laboratoire utilisent des animaux en très bonne santé. Or on peut supposer que de nombreux enfants à qui l'on administre du paracétamol présentent par ailleurs des conditions induisant un stress oxydatif, comme une infection ou une exposition à des antibiotiques. On peut donc s'attendre à ce que certains bébés et enfants soient plus exposés que les animaux de laboratoire. Par exemple, les études décrites ci-dessus sur les souris de laboratoire [1] ont été menées sur des animaux en bonne santé. De même, les études menées dans le laboratoire de McCarthy [55] ont utilisé des rats de laboratoire en bonne santé, et les études menées sur des rats à l'Université Duke [2] ont utilisé des antioxydants conjointement avec du paracétamol, réduisant ainsi le rôle du stress oxydatif dans l'induction de changements neurologiques dans ce modèle. Enfin, le régime alimentaire standard des rongeurs de laboratoire peut être tellement enrichi en vitamines antioxydantes qu'il peut être difficile d'obtenir un stress oxydatif. Par exemple, le "régime occidental" (régime Envigo pour rongeurs TD.88137) couramment utilisé, très pauvre en fibres, riche en graisses et en sucre transformé, utilisé dans l'étude de l'Université de Duke, contenait 1 % de mélange de vitamines en poids/volume (Teklad 40060) avec une variété de vitamines B antioxydantes. À titre de comparaison, cette masse de mélange de multivitamines

équivalent à plus d'une douzaine de pilules multivitaminées (One-A-Day® Women's 50+ : 1,58 g/pilule) dans un régime américain typique de 2 kg d'apports alimentaires par jour.

Ainsi, comme décrit ci-dessus, les études existantes sur les animaux peuvent ne pas refléter les dangers de l'exposition au paracétamol induits par le stress oxydatif présent chez certains bébés et enfants vivant dans des environnements non contrôlés. Pour aggraver les choses, les normes industrielles en vigueur depuis longtemps dans le domaine du développement des médicaments ne prévoient le dépistage chez les animaux de laboratoire que d'anomalies flagrantes du comportement telles que les crises, la paralysie et la somnolence [56]. Ainsi, par exemple, si un médicament entraînait une diminution profonde de la socialisation ou une baisse de l'intelligence chez un animal de laboratoire, ces effets indésirables graves ne seraient probablement pas identifiés par les méthodes de dépistage typiques actuellement employées par l'industrie pharmaceutique et approuvées par l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA).

Les directives actuelles de la Food and Drug Administration (FDA – Agence Fédérale Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux)

fournissent des conseils sur l'utilisation des données issues des études animales pour déterminer ce qu'il convient de faire chez l'homme. En utilisant ces directives, nous savons par exemple que si une dose de médicament est dangereuse chez les rats de laboratoire à un niveau de 6 grammes/kg de poids corporel, elle ne doit être utilisée chez l'homme qu'à un niveau de 1 gramme/kg de poids corporel. Cela permet d'assurer un niveau de sécurité pour les humains. Malheureusement, pour le paracétamol, les bébés et les enfants humains reçoivent des doses identiques à celles qui provoquent des changements neurologiques permanents chez les rats de laboratoire. Cette situation s'explique par le fait que le paracétamol a bénéficié d'une "clause d'antériorité", ayant été approuvé avant la mise en

Les directives actuelles de la FDA stipulent que, dans des conditions expérimentales, les humains ne doivent jamais recevoir des doses de médicaments supérieures à la "dose sans effet nocif observable" (DSENO, NOAEL en anglais) chez les animaux de laboratoire [57]. Par exemple, les humains recevant des médicaments expérimentaux doivent recevoir un dosage au maximum 6 fois inférieur à celui provoquant des effets indésirables graves chez les rats de laboratoire, et au maximum 12 fois inférieur au dosage provoquant des effets indésirables graves chez les souris de laboratoire [57]. Comme nous l'avons vu plus haut, les dosages actuels de paracétamol chez les enfants provoquent des modifications neurologiques à long terme chez les animaux de laboratoire, ce

qui constitue par définition des effets indésirables majeurs. Dans cette optique, il est évident que les quantités de paracétamol actuellement acceptées pour l'utilisation chez les bébés et les enfants ne seraient pas approuvées selon les directives actuelles de la FDA pour l'approbation des médicaments, et que les dosages du médicament actuellement acceptés pour l'utilisation chez les bébés et les enfants dépassent de plus de 6 fois la dose qui devrait être administrée si des essais expérimentaux étaient menés selon les directives actuelles. Cela étant, il faut rappeler par ailleurs que la plage de doses thérapeutiques de paracétamol est très restreinte, et le fait de diviser par trois la dose actuellement acceptée rend le médicament inefficace [58].

Ainsi, en raison de la clause d'antériorité, les futurs essais cliniques expérimentaux, s'ils sont menés, tiendront nécessairement compte du fait que le médicament est déjà utilisé couramment, permettant ainsi de contourner les réglementations actuelles en matière de sécurité.

Au vu des résultats présentés, il semble flagrant que des bébés et des enfants sont actuellement exposés à des doses de paracétamol identifiées comme toxiques chez les animaux de laboratoire sur le plan du développement neurologique. La situation est potentiellement bien pire qu'il n'y paraît. Comme nous l'avons vu plus haut, les animaux de laboratoire utilisés jusqu'ici pour les essais précliniques du paracétamol étaient en très bonne santé, et on pourrait s'attendre à ce que des animaux en mauvaise santé, soumis à un stress oxydatif, soient beaucoup plus sensibles aux effets indésirables du médicament. Ainsi, les travaux antérieurs effectués sur des animaux de laboratoire en bonne santé peuvent sous-estimer considérablement les dangers du paracétamol chez les bébés et les enfants à risque.

Exposition postnatale au paracétamol : données limitées dans les études humaines

La première indication que le paracétamol était potentiellement problématique pour le développement neurologique est venue de Stephen Schultz, qui avait vu son enfant régresser

Le "odds ratio" (OR), également appelé rapport des chances, ou risque relatif rapproché, décrit l'augmentation du risque associée à quelque chose, dans ce cas la prise de paracétamol. Un odds ratio de 1 signifie qu'il n'y a pas d'augmentation du risque, et un odds ratio de 2 signifie que le risque est doublé. L'odds ratio de 6,11, dans ce cas, signifie que les enfants exposés au paracétamol sont plus de 6 fois plus susceptibles d'être atteints de TSA que les enfants non exposés.

en TSA (Troubles du Spectre Autistique) après une vaccination [59]. En 2008, Schultz et un certain nombre d'éminents scientifiques, alors à l'Université de Californie San Diego et à l'Université d'État de San Diego, ont publié une petite étude d'enquête qui a identifié un risque six fois plus élevé de TSA chez les enfants âgés de un à cinq ans lorsque les vaccins étaient accompagnés de paracétamol (odds ratio (OR) = 6,11, intervalle de confiance à 95 % (IC) 1,42-26,3), mais pas lorsque les vaccins étaient administrés avec de l'ibuprofène [60]. L'étude a été immédiatement critiquée pour sa petite taille et ses défauts méthodologiques [61], mais une

analyse attentive de cette étude révèle une conception valide et des résultats extrêmement préoccupants [62]. Bien que l'étude de Schultz ait été largement ignorée pendant une décennie, une méta-analyse des effets à long terme de l'exposition postnatale au paracétamol a récemment été publiée par Alemany et ses collègues [32]. L'analyse a porté sur six bases de données, mais seule la base de données danoise du Danish National Birth Cohort (DNBC), qui recense plus de 61 000 naissances, contenait

Le risque relatif nous indique les risques liés à un événement particulier. Par exemple, le risque relatif de mourir après avoir été frappé directement par un astéroïde tombant sur la Terre est certainement très élevé, probablement proche de l'infini, ou d'une mort certaine.

Le risque absolu, quant à lui, décrit le risque réel pour l'individu moyen. Étant donné qu'il est extrêmement rare d'être touché par la chute d'un astéroïde, le risque absolu de décès lié à la chute d'un astéroïde est très, très faible. En revanche, lorsque les événements sont courants, comme la prise de paracétamol, le risque absolu est beaucoup plus proche du risque relatif.

des indications sur la survenue des TSA. Après correction de nombreux facteurs de confusion, l'analyse de cette base de données a révélé un OR de 1,30 (IC à 95 % : 1,02-1,66) pour les TSA associé à l'exposition postnatale au paracétamol déclarée par la mère entre la naissance et 18 mois [32]. Étant donné que les niveaux d'exposition postnatale au paracétamol sont proches de 100 % pour les enfants à risque dans certaines populations [3-5], le risque relatif (reflété par l'odds ratio) devrait être étonnamment proche du risque absolu dans ces populations. Par exemple, si tous les enfants à risque sont exposés au paracétamol, le risque relatif d'une augmentation de 30 % trouvé par Alemany signifierait que 23 % de tous les cas de TSA sont causés par les expositions au paracétamol considérées par Alemany ($0,77 + 0,23 = 1,0$, et 1,0 est 30 % de plus que 0,77). Tout aussi préoccupant est le fait que seulement 7,7% des mères ayant fourni des données pour la base de données DNBC ont déclaré avoir donné du paracétamol à leur enfant entre la naissance et l'âge de 18 mois. Il s'agit d'un chiffre exceptionnellement bas pour les enfants nés entre 1996 et 2002, période à laquelle sont nés les enfants de la base de données DNBC. Par exemple, une étude portant sur des enfants danois nés en 2001 a révélé que 65 % des enfants avaient été exposés au paracétamol par leur mère au cours d'une période de trois mois [63]. Il semble donc possible que la base de données DNBC sous-estime l'administration de paracétamol par les mères entre la naissance et l'âge de 18 mois. De plus, l'analyse d'Alemany [32] n'a pas pris en compte l'exposition après 18 mois, par exemple lors de certaines vaccinations infantiles, ni l'administration à l'hôpital, par exemple lors de la circoncision.

Il est important de souligner ici que les analyses multivariées classiquement utilisées pour traiter les séries de données, tentent généralement d'éliminer la contribution de facteurs tels que le traitement antibiotique ou les infections, qui sont considérés comme des « facteurs de confusion ». Cependant, comme indiqué ci-dessus et dans la figure 1, ces facteurs qui provoquent un stress oxydatif ne sont pas confondants en soi, mais sont plutôt à la fois des cofacteurs de l'induction de lésions neurologiques, ainsi que des causes engendrant l'exposition au paracétamol. Cette situation, combinée à la prévalence très élevée de l'exposition au paracétamol dans certaines populations [3-5], crée un biais inhérent aux analyses multivariées. Ce biais peut littéralement faire disparaître la véritable cause des lésions neurologiques des résultats. Pour illustrer le problème, nous avons créé virtuellement un ensemble de données numériques (via un modèle informatique) correspondant à plusieurs milliers d'enfants. Au sein de cette population, nous nous sommes placés dans la configuration où 2/3 des enfants atteints de Troubles du Spectre Autistique (TSA), avaient déclenché la maladie à cause d'une exposition simultanée à un stress oxydatif et au paracétamol.

Pour reproduire la réalité, les facteurs provoquant un stress oxydatif (comme une infection et l'utilisation d'antibiotiques) ont été associés à l'utilisation de paracétamol (figure 3). Malgré le fait que par définition dans cette population artificielle, les 2/3 de tous les cas de TSA étaient causés par l'exposition au paracétamol combinée au stress oxydatif, l'analyse multivariée a échoué, ne montrant aucune corrélation significative entre l'utilisation du paracétamol et les cas de TSA, tant que la configuration était que 70% ou plus des enfants étaient exposés au paracétamol (tableaux II et III). Au contraire, seuls les facteurs induisant un stress oxydatif ont été identifiés par l'analyse multivariée comme étant associés aux TSA ($p < 0,001$ pour tous les facteurs). Lorsque la configuration était que seulement 50 % ou 60 % des enfants étaient exposés au paracétamol dans la population artificielle, l'association entre les TSA et l'exposition au paracétamol devenait statistiquement significative. Cependant dans ce cas, le risque calculé de développer des TSA du fait de l'exposition au paracétamol restait beaucoup plus faible que la valeur réelle (tableau III). De plus, l'incertitude sur le risque était importante, les

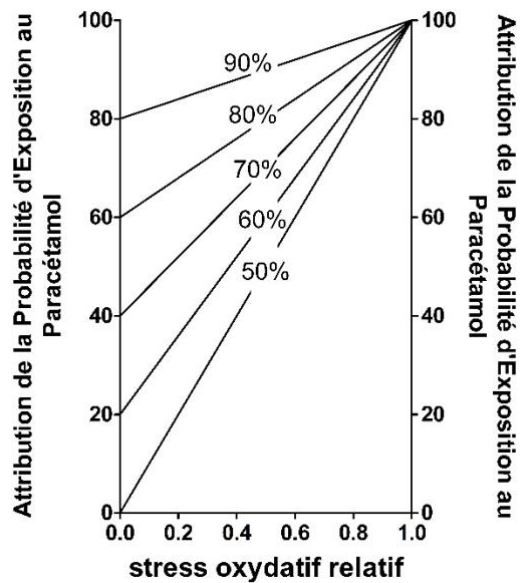


Figure 3. Attribution de la Probabilité d'Exposition au Paracétamol (APAP en anglais) en fonction du stress oxydatif dans 12 000 cas simulés. Dans ces simulations, les individus virtuels présentant les niveaux les plus élevés de stress oxydatif se sont vus attribuer une probabilité d'exposition à l'acétaminophène de 100 %, et les individus présentant le niveau le plus faible de stress oxydatif se sont vus attribuer une probabilité d'exposition à l'acétaminophène égale à 100 % - $(2 \times (100 \% - \text{l'exposition moyenne de la population}))$. La consommation de paracétamol, ainsi que 10 "variables de stress oxydatif" aléatoires pour la population de 12 000 sujets virtuels ont été générées à l'aide de R version 3.6.1. Le stress oxydatif total a été considéré comme étant la somme de ces 10 variables. L'ampleur du stress oxydatif était normalement distribuée, et la prévalence totale de l'exposition au paracétamol pour chaque simulation est indiquée au centre de la ligne représentant l'utilisation du paracétamol pour cette simulation.

Un odds ratio (OR) compris entre 1,02 et 1,66 représente une grande incertitude quant aux risques encourus. Dans la fourchette inférieure, 1,02, on ne s'attend qu'à une augmentation de 2 % des effets indésirables. En revanche, dans la fourchette supérieure, 1,66, on s'attend à une augmentation de 66 % des effets indésirables liés à l'utilisation du paracétamol. Cette fourchette est trop large pour être informative, car une augmentation de 2 % du risque peut être considérée comme négligeable et ignorée, tandis qu'une augmentation de 66 % du risque est

intervalles de confiance avec un facteur 10 (tableau III), ce qui rendait toute conclusion pratique difficile à établir. Ces simulations démontrent les biais potentiels de l'analyse de grands ensembles de données lorsque l'exposition à l'agent

causal est élevée et qu'elle est associée à des cofacteurs dans l'induction de la maladie. Ces simulations peuvent également permettre de mieux comprendre les résultats obtenus par Alemany et ses collègues [32], qui, malgré l'évaluation d'une base de données comprenant plus de 60 000 naissances, ont trouvé une fourchette de risque potentiel (intervalle de confiance de 95 % sur l'odds ratio = 1,02-1,66) trop large pour tirer des conclusions avec certitude.

Variable*	OR ajusté (95%CI)	Valeur-p (test de Wald)
Variable de stress oxydatif #1	1.35 (1.24 - 1.46)	< 0.001*
Variable de stress oxydatif #2	1.34 (1.24 - 1.45)	< 0.001*
Variable de stress oxydatif #3	1.34 (1.24 - 1.45)	< 0.001*
Variable de stress oxydatif #4	1.35 (1.25 - 1.46)	< 0.001*
Variable de stress oxydatif #5	1.40 (1.30 - 1.51)	< 0.001*
APAP - Attribution de la Probabilité d'Exposition au Paracétamol (prevalence 70%)	1.59 (0.96 - 2.64)	0.074

Tableau II : Résultats de l'analyse de régression logistique multivariée d'un ensemble de données artificielles dans lequel 2/3 de tous les cas d'autisme ont été induits par le stress oxydatif plus l'exposition au paracétamol et 70% de la population a été exposée au paracétamol comme le montre la figure 3. Cinq des dix variables contribuant au stress oxydatif ont été incluses dans l'analyse afin d'imiter un ensemble de données réaliste dans lequel les mesures de certains facteurs contribuant au stress oxydatif, mais pas tous, sont disponibles. Les astérisques indiquent une signification statistique de $p < 0,05$. Les analyses statistiques des ensembles de données virtuelles ont été réalisées à l'aide de SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) et de R (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Paracétamol (APAP) ; odds ratio ajusté (OR ajusté) ; intervalle de confiance (IC)

Valeur moyenne utilisée pour la Probabilité d'Exposition au Paracétamol (APAP)	Plage de probabilité d'exposition au paracétamol étudiée	OR ajusté (95%CI)	Valeur-p (test de Wald)
90%	100% - 80%	1.54 (0.67 - 3.53)	0.30
80%	100% - 60%	1.69 (0.93 - 3.07)	0.088
70%	100% - 40%	1.59 (0.96 - 2.64)	0.074
60%	100% - 20%	1.80 (1.14 - 2.82)	0.011*
50%	100% - 0%	1.84 (1.21 - 2.79)	0.0042*

Tableau III : Résultats de l'analyse de régression logistique multivariée d'un ensemble de données artificielles dans lequel les 2/3 des cas d'autisme sont induits par le stress oxydatif et l'exposition au paracétamol. La prévalence de l'exposition au paracétamol a varié entre 50% et 90% dans la population, comme décrit dans le texte. Les analyses statistiques des ensembles de données virtuelles ont été réalisées à l'aide de SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) et de R (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Les astérisques indiquent une signification statistique de $p < 0,05$. Paracétamol (APAP) ; odds ratio ajusté (OR ajusté) ; intervalle de confiance (IC)

Une analyse prospective, contrôlée par placebo, d'enfants exposés ou non au paracétamol et suivis de près depuis la conception serait, en théorie, le moyen idéal pour examiner la possibilité que la prise de paracétamol au cours du développement précoce contribue au risque de TSA, mais un grand nombre d'enfants serait nécessaire. Par exemple, une étude portant sur 1 000 enfants produirait probablement 10 à 20 cas de TSA, avec des dizaines de facteurs de confusion potentiels, ce qui donnerait une étude de très faible portée et rendrait difficile la formulation de conclusions fortes. En outre, une telle étude serait très coûteuse et nécessiterait une bonne dizaine d'années pour être menée à bien. Heureusement, diverses autres preuves sont disponibles (tableau supplémentaire ci-dessous et preuves décrites plus loin), et nous permettent de conclure que l'utilisation postnatale de paracétamol est effectivement dangereuse pour le développement neurologique des enfants atteints de stress oxydatif. Bien qu'une grande partie de ces preuves soient indirectes, elles sont suffisamment solides pour tirer des conclusions sans aucun doute raisonnable. Avec cette conclusion, à savoir que l'utilisation postnatale de paracétamol est effectivement dangereuse pour le développement neurologique, l'étude théoriquement idéale décrite ci-dessus apparaît comme non éthique et même immorale.

Une étude de portée limitée de l'Université d'Oulu [64] pourrait être considérée comme une preuve que le paracétamol est sûr lorsqu'il est utilisé chez les bébés prématurés. L'étude suit 19 patients prématurés et 20 témoins prématurés auxquels on a administré du paracétamol ou un placebo. Les auteurs de cette étude ne prétendent pas que le médicament est inoffensif, mais terminent plutôt leur manuscrit par la déclaration suivante : "*Un vaste essai randomisé avec un protocole de suivi standardisé devrait être mené pour détecter toute association potentielle entre le traitement néonatal précoce au paracétamol (acétaminophène) et des résultats neurologiques indésirables, comme les troubles du spectre autistique et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.*" Cependant, même si l'étude d'Oulu avait été de plus grande ampleur, ses conclusions resteraient biaisées, car dans cette étude, c'est la préparation IV de paracétamol qui a été utilisée. Or la préparation IV de paracétamol contient la cystéine, précurseur du glutathion, qui sert d'antidote à la formation excessive du métabolite toxique N-acétyl-p-benzoquinone imine du paracétamol. Ainsi, nous ne nous attendons pas à ce que la formulation IV induise les problèmes de développement neurologique les plus graves. Malheureusement, la formulation orale, beaucoup plus couramment utilisée, ne contient pas d'antidote, de sorte que la plupart des enfants prenant du paracétamol ne bénéficient pas de la protection qu'un antidote pourrait éventuellement offrir. En outre, l'étude d'Oulu a examiné l'effet de l'exposition au paracétamol dans une fenêtre de seulement 4 jours, et n'a pas étudié l'exposition au paracétamol pendant toute la durée du développement neurologique, ce qui rend encore plus complexe toute conclusion qui pourrait être tirée de l'étude, même si elle avait porté sur un plus large panel.

Il convient de noter ici que, même avec l'ajout de cystéine, l'exposition au paracétamol au début de la vie a entraîné une augmentation du comportement asocial chez les rats de laboratoire plus tard dans la vie (Figure 2C), et on ne sait pas si un antidote peut protéger entièrement tous les bébés à haut risque contre les réactions indésirables les plus graves au

paracétamol. On ne sait donc pas dans quelle mesure un antidote contre la toxicité du paracétamol est en mesure de protéger les bébés et les enfants exposés à ce médicament.

Exposition postnatale au paracétamol : preuves circonstancielles accablantes d'effets nocifs

L'histoire des TSA et de l'utilisation du paracétamol en pédiatrie révèle un certain nombre de liens temporels. Tout d'abord, l'incidence des TSA a commencé à augmenter rapidement au début des années 1980, ce qui coïncide avec l'augmentation précoce de l'utilisation du paracétamol, suite à la prise de conscience du lien entre l'aspirine et le syndrome de Reye [7]. Ensuite, alors que la communauté pédiatrique passait de l'aspirine au paracétamol, un changement qualitatif des TSA a été observé au début des années 1980, avec moins de TSA infantiles par rapport aux TSA régressifs [65]. Ce changement indiquait qu'un facteur avait été introduit dans la population, capable d'induire des TSA chez les enfants même après que le développement neurologique ait progressé pendant des années. Enfin, la prévalence des TSA a augmenté de façon spectaculaire dans les années 1990 et 2000 [7], la publicité directe auprès des consommateurs ayant effectivement encouragé l'utilisation accrue de produits pharmaceutiques [66]. Bien qu'il soit bien connu que l'association n'indique pas la causalité, il est également vrai qu'il ne peut y avoir de causalité sans association. En outre, les multiples associations temporelles entre les TSA et la consommation de paracétamol décrites ci-dessus sont extrêmement préoccupantes. Plus important encore, d'autres sources de données, décrites ci-dessous, confirment les soupçons soulevés par les multiples associations temporelles.

Bien que l'augmentation de la prévalence des TSA au cours des 40 dernières années soit due en partie à l'évolution des critères de diagnostic, à une sensibilisation accrue, à l'amélioration du financement et à d'autres facteurs sociaux, ces facteurs n'expliquent ni la survenue de l'augmentation ni sa durabilité. D'autre part, bien que l'on s'attende à ce que les facteurs sociaux, par exemple, aient un impact constant sur la prévalence dans un laps de temps restreint, il est difficile d'imaginer comment de tels facteurs sociaux pourraient expliquer une augmentation constante et spectaculaire sur une période de 40 ans. De plus, et de manière plus concluante, des études comparant des enfants côte à côte démontrent qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux sont effectivement à l'origine des TSA. Par exemple, une étude portant sur des enfants vietnamiens majoritairement aisés (" non pauvres ") a révélé que la prévalence des TSA chez les enfants d'agriculteurs est presque cinq fois plus élevée que chez les enfants d'administrateurs gouvernementaux (OR = 4,72, IC à 95 % 2,03-10,97) [67]. Les auteurs de l'étude supposent que l'utilisation libérale de pesticides, un facteur qui cause un stress oxydatif [68] et qui est courant au Vietnam, pourrait sous-tendre cette observation. Quelle que soit la raison sous-jacente, cette constatation démontre qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux peuvent entraîner une augmentation spectaculaire des TSA. Autre exemple, les garçons circoncis, souvent exposés au paracétamol au moment de la circoncision, présentent une prévalence de TSA supérieure d'environ 50 % à celle des garçons non circoncis [69]. Cette observation indique clairement qu'un facteur environnemental puissant induit des TSA au moment de la circoncision, qui a lieu généralement peu après la

naissance, lorsque les niveaux de stress oxydatif sont généralement élevés [70]. L'impact de cette induction associée à la circoncision ne doit pas être ignoré : Si 60 % des hommes sont circoncis dans une population et que 75 % des cas de TSA surviennent chez des hommes de cette population, on peut facilement calculer qu'une augmentation de 50 % des TSA associée à la procédure signifie que l'induction au moment de la circoncision représente plus de 17 % de tous les cas de TSA dans cette population ($17.3\% = [(0,6 \times 1,5) - (0,6 \times 1,0)] / [(0,6 \times 1,5) + (0,4 \times 1,0)] \times 75\%$, où 0,6 et 0,4 sont la fraction de garçons circoncis et non circoncis respectivement, 1,5 et 1,0 sont l'incidence relative des TSA chez les garçons circoncis et non circoncis respectivement, et 75 % est le pourcentage de TSA survenant chez les garçons).

Comme le montre le tableau récapitulatif (à la fin de l'article), un certain nombre de facteurs supplémentaires vont dans le sens de l'idée que l'exposition au paracétamol pendant la petite enfance en présence d'un stress oxydatif peut induire des TSA. Par exemple, les facteurs génétiques et auto-immuns associés aux TSA ont une influence sur le métabolisme du paracétamol [71]. En outre, l'exposition excessive de la population coréenne au paracétamol pour enfants [72] est associée à des niveaux extrêmement élevés de TSA [73, 74] (voir le tableau récapitulatif). Étant donné que rien ne prouve que les dangers de l'exposition prénatale disparaissent au moment de la naissance, de nombreuses études épidémiologiques montrant des problèmes de développement neurologique en cas d'exposition prénatale [26-39] fournissent des preuves circonstancielle supplémentaires que l'exposition postnatale au paracétamol n'est pas bénigne. Les études sur des modèles animaux, décrites ci-dessus, fournissent également des preuves irréfutables que l'exposition prénatale au paracétamol est toxique pour le neurodéveloppement. Les études menées sur des rats par McCarthy et ses collègues [55], en particulier, montrent que le cerveau masculin est plus sensible au médicament que le cerveau féminin, ce qui pourrait contribuer à la prépondérance de garçons atteints de TSA, même dans les populations qui ne pratiquent pas la circoncision. De plus, le paracétamol est connu pour altérer le fonctionnement social chez les adultes humains [75-77], ce qui indique que le médicament cible effectivement des aspects de la fonction cérébrale connus pour être altérés dans les TSA. En outre, l'induction des TSA par l'exposition au paracétamol dans des conditions de stress oxydatif fournit une explication plausible et très nécessaire au fait que de nombreux parents d'enfants atteints de TSA ont attribué l'induction des TSA à la vaccination [78, 79], une procédure médicale souvent associée à l'exposition au paracétamol.

En résumé, de nombreuses sources de preuves largement indépendantes permettent de conclure que divers problèmes de développement neurologique, notamment les TSA, peuvent être induits par une exposition postnatale au paracétamol au début de la vie. Le décompte figurant dans le tableau supplémentaire énumère 17 sources de preuves, directes ou circonstancielle. Le tableau supplémentaire énumère également les objections potentielles à la conclusion selon laquelle le paracétamol est toxique pendant le développement neurologique. Il est important de noter que dix de ces objections sont soit improbables sur la base de résultats expérimentaux, soit fausses de manière vérifiable. Onze autres objections ne sont pas étayées par des preuves et n'existent que dans le but d'affirmer que l'exposition au paracétamol chez les bébés et les jeunes enfants est sans danger ("affirmations post-hoc",

tableau supplémentaire). En outre, si l'exposition au paracétamol n'est pas toxique pour le développement neurologique, un certain nombre d'observations restent inexplicables. Le décompte présenté dans le tableau supplémentaire décrit ainsi six facteurs inconnus qui doivent alors être invoqués pour expliquer toutes les observations, et huit observations largement indépendantes qui doivent alors être attribuées à une coïncidence.

Exposition prénatale ou postnatale au paracétamol et TSA

Environ la moitié des données présentées dans le tableau supplémentaire sont compatibles avec l'induction de TSA avant ou après la naissance. Cependant, près de la moitié des données du tableau supplémentaire ne sont compatibles qu'avec l'induction de TSA pendant la période postnatale, ce qui suggère que de nombreux cas de TSA induits par le paracétamol surviennent après la naissance. De plus, toutes les études examinant les effets de l'utilisation prénatale du paracétamol sont potentiellement rendues confuses par la possibilité probable que les mères qui ont recours au paracétamol pour leur usage personnel aient à leur tour recours à ce médicament pour leurs bébés et leurs enfants. Bien qu'il ne soit pas possible, à l'heure actuelle, de calculer précisément le risque, il est possible d'estimer très approximativement le nombre de TSA induits par l'exposition prénatale au paracétamol à partir de certaines des études épidémiologiques évaluant la question. En particulier, Liew et ses collègues [35] ont constaté une augmentation d'environ 50 % (HR = 1,51 IC 95 % 1,19-1,92) des TSA accompagnés de troubles hyperkinétiques, mais ce sous-ensemble de TSA ne représentait que 31 % du total des cas de TSA dans cette étude. En outre, environ 45 % des femmes de l'étude n'ont jamais déclaré avoir utilisé du paracétamol, ce qui correspond aux résultats obtenus dans d'autres bases de données [32]. Étant donné qu'un nombre important de femmes n'utilisent pas de paracétamol pendant la grossesse, le risque absolu d'événements indésirables induits par le paracétamol est inférieur au risque relatif. Ainsi, la quantité absolue de TSA induite par l'exposition au paracétamol pendant la grossesse, bien qu'apparemment significative, pourrait être inférieure à 10 à 15 % du total, et il est peu probable qu'elle soit supérieure à 20 %. Ce niveau d'induction des TSA est insuffisant pour expliquer la majeure partie de l'augmentation de la prévalence de ce trouble à partir de 1980 environ. En revanche, l'exposition postnatale pourrait facilement expliquer une grande partie de l'augmentation de la prévalence de ce trouble depuis 1980, ce qui pourrait expliquer un grand nombre, sinon la plupart, des cas de TSA aujourd'hui.

Des explications alternatives ?

Les objections à l'opinion selon laquelle l'exposition précoce au paracétamol provoque les TSA et d'autres troubles du développement neurologique sont nombreuses, mais aucune n'est crédible. L'opinion selon laquelle aucun facteur environnemental ne peut être à l'origine de l'augmentation spectaculaire de la prévalence des TSA depuis 1980 est manifestement fautive, comme nous l'avons vu plus haut. L'affirmation selon laquelle les origines des TSA sont complexes et font intervenir de multiples facteurs, y compris la génétique, a été utilisée

comme argument pour affirmer que le paracétamol ne peut pas causer la plupart, sinon la totalité, des cas d'autisme. Toutefois, cet argument est également fallacieux : comme le montre la figure 1, un certain nombre de facteurs, y compris la génétique, jouent un rôle dans l'induction des TSA par le paracétamol. Dans ce modèle, le stress oxydatif combiné à une vulnérabilité génétique confère un risque accru à l'exposition au paracétamol dès le début de la vie. Un autre argument selon lequel le paracétamol ne peut pas induire de TSA peut être fondé sur la littérature médicale qui indique dans des centaines de cas que le paracétamol est sans danger lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions dans la population pédiatrique [24]. En fait, même certains experts dans le domaine de la recherche sur les TSA ont publiquement défendu l'idée que le paracétamol est sans danger dans le contexte du neurodéveloppement. Cependant, comme nous l'avons décrit dans l'introduction, une analyse systématique de la littérature démontre que l'innocuité du paracétamol pour le développement neurologique n'a jamais été prouvée [24], malgré le fait que le médicament cible le cerveau. Une autre objection peut être tirée des " biomarqueurs " des TSA présents à la naissance. La présence de biomarqueurs à la naissance signifie que le trouble doit avoir été présent à la naissance, et non induit après la naissance. Cependant, ces biomarqueurs sont des marqueurs d'inflammation établis depuis longtemps [80, 81], associés au stress oxydatif, et sont donc des biomarqueurs de susceptibilité aux lésions induites par le paracétamol. Une autre objection pourrait être qu'un seul médicament ne peut pas être responsable de types de troubles très différents comme les TSA et les TDAH. Cependant, de nombreux chercheurs ont mis en évidence des liens entre les TSA et le TDAH. Par exemple, les deux conditions sont liées en termes de diagnostic, de traitement et de facteurs de risque [82] ; les symptômes des deux tendent à coexister chez de nombreuses personnes [83-85] ; et les études sur des modèles animaux, décrites ci-dessus, suggèrent que les effets de l'exposition au paracétamol pendant le développement précoce peuvent être complexes.

Enfin, il est important de noter que les objections à l'opinion selon laquelle l'exposition au paracétamol au début de la vie induit de nombreux, voire la plupart des cas de TSA, ne disposent pas d'explication scientifique de l'induction des TSA qui corresponde aux données disponibles.

Discussion et conclusions

Il est maintenant évident que l'utilisation du paracétamol au cours du développement précoce est une pratique courante aujourd'hui, car il y a un demi-siècle, des chercheurs ont supposé que les bébés pouvaient être traités comme de petits adultes en termes de réactions aux médicaments [24]. Dans ce cas, comme les lésions hépatiques sont la marque de la toxicité induite par le paracétamol chez les adultes, on a supposé que la surveillance de la fonction hépatique chez les bébés était suffisante pour évaluer la sécurité du médicament chez les bébés. Les dangers profonds de cette erreur étaient connus dans les années 1970 [86] mais n'étaient apparemment pas aussi largement appréciés qu'ils le sont aujourd'hui [87]. En effet, des études menées dans les années 1980 sur des animaux de laboratoire ont démontré de

manière concluante que même les doses létales de paracétamol ne sont pas associées à des lésions hépatiques importantes chez les nouveau-nés [53].

Certaines des raisons pour lesquelles l'utilisation généralisée du paracétamol chez les bébés et les enfants se poursuit depuis 40 ans sont peut-être évidentes. Le diagnostic de TSA est souvent séparé dans le temps de l'administration du médicament, ce qui impose une certaine difficulté à déterminer la cause et l'effet. Dans les cas où la cause et l'effet se produisent presque simultanément, la raison de l'administration du paracétamol, par exemple une vaccination ou une infection, peut être mise en cause. En outre, le focus réducteur mis par la communauté scientifique sur les mécanismes moléculaires et génétiques a été profondément utile, mais sans l'exercice consistant à prendre du recul par rapport aux petites pièces, il est impossible de résoudre le plus grand puzzle. Certains facteurs supplémentaires qui ont appuyé l'utilisation continue du paracétamol dans la population pédiatrique sont liés à la partialité humaine. Par exemple, le fait que l'enfant moyen tolère bien le médicament ou du moins semble bien le tolérer peut être une source de préjugés chez les soignants. Ce "sophisme anecdotique" consiste à dire, par exemple, "Mon enfant a pris le médicament plusieurs fois et il va bien, donc le médicament doit être sûr". Ce sophisme est bien connu et, malheureusement, il est à la fois convaincant et dangereux. Un autre préjugé, le "préjugé du consensus", s'est développé au sein de la communauté des soignants avec l'hypothèse sous-jacente que le médicament est sûr parce qu'il est communément accepté et utilisé. Ce biais consensuel s'est manifesté il y a plus de dix ans dans les objections [61] aux premières preuves publiées suggérant que le paracétamol cause probablement des TSA [60], et il est encore évident dans les objections récentes [88] aux preuves écrasantes disponibles aujourd'hui. Une autre source de résistance à la conclusion que l'utilisation pédiatrique du paracétamol est responsable de troubles neurodéveloppementaux généralisés et permanents peut provenir des ramifications anticipées de cette situation pour l'industrie médicale. Il est compréhensible que si les individus perçoivent que leur carrière ou leur réputation peut être endommagée par une situation donnée, ils sont sujets à des conflits d'intérêts qui pourraient affecter leur jugement. De plus, les personnes qui ont encouragé l'utilisation pédiatrique du paracétamol dans le passé peuvent être émotionnellement compromises lorsqu'elles sont confrontées à la possibilité qu'elles ont causé un préjudice, indépendamment de leur intention. Malheureusement, le raisonnement et le jugement cliniques sont susceptibles d'être influencés par les émotions [89].

La conclusion selon laquelle l'utilisation postnatale de paracétamol provoque des TSA chez les enfants sensibles devrait, si elle est correcte, permettre de prédire les résultats expérimentaux : Nous prédisons que la toxicité induite par le paracétamol chez les rats de laboratoire exposés au médicament entre la naissance et l'âge de 10 jours sera observée dans le système nerveux central. De plus, nous prédisons que la toxicité non létale mais grave induite par le paracétamol chez les rats de laboratoire exposés au médicament entre la naissance et l'âge de 10 jours sera caractérisée par une altération profonde des interactions sociales qui reflètent les TSA chez les humains. Étant donné que les rats sont des animaux hautement sociaux, semblables à cet égard à une variété d'autres mammifères, y compris les humains, les expériences sont susceptibles de donner les résultats prévus si l'utilisation

postnatale de paracétamol provoque effectivement des TSA chez les enfants sensibles. Enfin, nous prédisons qu'une réduction de l'utilisation postnatale du paracétamol chez les bébés et les enfants à risque se traduira par une incidence moindre des TSA.

À l'heure actuelle, il semble que l'histoire se répète : la thalidomide, un autre médicament qui, comme le paracétamol, est transformé en métabolites toxiques par le corps humain [90], a causé des problèmes de développement chez des milliers d'enfants entre 1957 et 1961 [91]. Il semble maintenant très probable que l'utilisation généralisée du paracétamol dans la population pédiatrique constitue une tragédie similaire aux proportions encore plus grandes. La communauté scientifique peut ne pas être d'accord sur la solidité des preuves. Mais il ne devrait pas y avoir de désaccord sur le fait que (a) les preuves sont très préoccupantes, (b) les médecins et le public devraient être informés des preuves actuelles, et (c) la gravité de la question exige une résolution rapide.

Références

1. Viberg H, Eriksson P, Gordh T and Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci* 2014;138:139-47.
2. Suda N, Cendejas Hernandez J, Poulton J, Jones JP, Konsoula Z, Smith C, et al. Therapeutic doses of acetaminophen with co-administration of cysteine and mannitol during early development result in long term behavioral changes in laboratory rats. *PLoS One* 2021;16:e0253543.
3. Bittker SS and Bell KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1399-1414.
4. Walsh A, Edwards H and Fraser J. Over-the-counter medication use for childhood fever: A cross-sectional study of Australian parents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007;43:601-606.
5. Betz MG and Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33.
6. Hinson JA, Roberts DW and James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handbook of experimental pharmacology* 2010:369-405.
7. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknicht ZE, Gentry L, Rao R, et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *Journal of International Medical Research* 2017;45:407-438.
8. Prescott L, Paracetamol (Acetaminophen) A Critical Bibliographic Review. 1996, Taylor & Francis. p. 350-351.
9. Arikan Z, Teksam O, Kara A and Kale G, Determining causes and frequency of misdosing of antipyretics in patients presenting with fever to pediatric emergency. Vol. 47. 2012. 114-118.
10. Li SF, Lacher B and Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:394-7.
11. Yavuz E, Yayla E, Cebeci SE, Kirimli E, Gumustakim RS, Cakir L, et al. Parental beliefs and practices regarding childhood fever in Turkish primary care. *Niger J Clin Pract* 2017;20:93-98.
12. Alomar M, Alenazi F and Alruwaili N. Accuracy of acetaminophen dosing in children by caregivers in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2011;31:513-517.
13. Bilenko N, Tessler H, Okbe R and Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: A cross-sectional study. *Clinical Therapeutics* 2006;28:783-93.
14. Poirier MP, Collins EP and McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:530-4.
15. Heubi JE, Barbacci MB and Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *The Journal of Pediatrics* 1998;132:22-27.
16. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Nabulsi MM, Tubaila MF, Awang R, et al. Beliefs and practices regarding childhood fever among parents: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Pediatr* 2013;13:66.
17. Crocetti M, Moghbeli N and Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107:1241-6.
18. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child* 1980;134:176-81.
19. Sullivan JE and Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011;127:580-587.
20. May A and Bauchner H. Fever Phobia: The Pediatrician's Contribution. *Pediatrics* 1992;90.
21. Lubrano R, Paoli S, Bonci M, Di Ruzza L, Cecchetti C, Falsaperla R, et al. Acetaminophen administration in pediatric age: an observational prospective cross-sectional study. *Italian journal of pediatrics* 2016;42:20-20.
22. Evans SS, Repasky EA and Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews. Immunology* 2015;15:335-349.
23. El-Radhi ASM. Fever management: Evidence vs current practice. *Clin Pediatr* 2012;1:29-33.
24. Cendejas-Hernandez J, Sarafian J, Lawton V, Palkar A, Anderson L, Lariviere V, et al. Paracetamol (Acetaminophen) Use in Infants and Children was Never Shown to be Safe for

- Neurodevelopment: A Systematic Review with Citation Tracking. . *European Journal of Pediatrics* 2022;In Press.
25. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag C-G, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology* 2021.
 26. Tovo-Rodrigues L, Schneider BC, Martins-Silva T, Del-Ponte B, Loret de Mola C, Schuler-Faccini L, et al. Is intrauterine exposure to acetaminophen associated with emotional and hyperactivity problems during childhood? Findings from the 2004 Pelotas birth cohort. *BMC Psychiatry* 2018;18:368.
 27. Vlenterie R, Wood ME, Brandlistuen RE, Roeleveld N, van Gelder MM and Nordeng H. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *Int J Epidemiol* 2016;45:1998-2008.
 28. Liew Z, Ritz B, Virk J, Arah OA and Olsen J. Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ: A Danish Cohort Study. *Epidemiology* 2016;27:912-8.
 29. Liew Z, Bach CC, Asarnow RF, Ritz B and Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol* 2016;45:2009-2017.
 30. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry* 2020;77:180-189.
 31. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galan IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987-1996.
 32. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol* 2021;36:993-1004.
 33. Skovlund E, Handal M, Selmer R, Brandlistuen RE and Skurtveit S. Language competence and communication skills in 3-year-old children after prenatal exposure to analgesic opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:625-634.
 34. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC and Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20.
 35. Liew Z, Ritz B, Virk J and Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016;9:951-8.
 36. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 2017;140.
 37. Thompson JM, Waldie KE, Wall CR, Murphy R and Mitchell EA. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One* 2014;9:e108210.
 38. Stergiakouli E, Thapar A and Davey Smith G. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr* 2016;170:964-970.
 39. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G and Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702-13.
 40. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A and Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2018;187:1817-1827.
 41. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:195-206.

42. Albano E, Rundgren M, Harvison PJ, Nelson SD and Moldéus P. Mechanisms of N-acetyl-p-benzoquinone imine cytotoxicity. *Mol Pharmacol* 1985;28:306-11.
43. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:185-94.
44. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:211-7.
45. Wang Y and Qian H. Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2021;9:603.
46. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006;164:955-62.
47. Abelsohn AR and Sanborn M. Lead and children: clinical management for family physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2010;56:531-535.
48. Liroy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, et al. Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2015;25:343-353.
49. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD : draft for public comment, U.S. Department of Health and Human Services, Editor. 2019, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, GA.
50. Zhu Z-w, Yang R-l, Dong G-j and Zhao Z-y. Study on the neurotoxic effects of low-level lead exposure in rats. *Journal of Zhejiang University. Science. B* 2005;6:686-692.
51. Tartaglione AM, Serafini MM, Raggi A, Iacoponi F, Zianni E, Scalfari A, et al. Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure in Wistar Rats: Evidence from Behavioral and Molecular Correlates. *International journal of molecular sciences* 2020;21:2664.
52. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
53. Green MD, Shires TK and Fischer LJ. Hepatotoxicity of acetaminophen in neonatal and young rats. I. Age-related changes in susceptibility. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:116-24.
54. Philippot G, Gordh T, Fredriksson A and Viberg H. Adult neurobehavioral alterations in male and female mice following developmental exposure to paracetamol (acetaminophen): characterization of a critical period. *J Appl Toxicol* 2017;37:1174-1181.
55. Dean SL, Knutson JF, Krebs-Kraft DL and McCarthy MM. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period. *Eur J Neurosci* 2012;35:1218-29.
56. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* 1968;13:222-57.
57. FDA, Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.
58. Windorfer A and Vogel C. [Investigations concerning serum concentration and temperature following oral application of a new paracetamol preparation (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1976;188:430-4.
59. Schultz S, *Understanding Autism: My Quest for Nathan*. 2013: Schultz Publishing LLC. 92.
60. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA and Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder. The results of a parent survey. *Autism* 2008;12:293-307.
61. Cox AR and McDowell S. A response to the article on the association between paracetamol/acetaminophen: use and autism by Stephen T. Schultz. *Autism* 2009;13:123-4; author reply 124-5.

62. Schultz ST. Response to the Letter by Cox and McDowell: Association of Paracetamol/Acetaminophen Use and Autism. *Autism* 2009;13:124-125.
63. Ertmann RK, Møller JJ, Waldorff FB, Siersma V, Reventlow S and Söderström M. The majority of sick children receive paracetamol during the winter. *Dan Med J* 2012;59:A4555.
64. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M and Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021:1-3.
65. Rimland B, The autism increase: research needed on the vaccine connection, in *Autism Research Review International*. 2000.
66. Donohue J. A history of drug advertising: the evolving roles of consumers and consumer protection. *The Milbank quarterly* 2006;84:659-699.
67. Hoang VM, Le TV, Chu TTQ, Le BN, Duong MD, Thanh NM, et al. Prevalence of autism spectrum disorders and their relation to selected socio-demographic factors among children aged 18–30 months in northern Vietnam, 2017. *International Journal of Mental Health Systems* 2019;13:29.
68. Banerjee BD, Seth V and Ahmed RS. Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health* 2001;16:1-40.
69. Frisch M and Simonsen J. Ritual circumcision and risk of autism spectrum disorder in 0- to 9-year-old boys: national cohort study in Denmark. *J R Soc Med* 2015;108:266-79.
70. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I and Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2018;7:193.
71. Alberti A, Pirrone P, Elia M, Waring RH and Romano C. Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;46:420-4.
72. Hall C and Smith M. Increased cGMP enforcement has gone international: South Korean action against Johnson & Johnson serves as warning. *White Collar Watch* 2013;June.
73. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-12.
74. Baird G. 2.64% of South Korean children aged 7 to 12 have autism spectrum disorders. *Evidence Based Mental Health* 2012;15:11.
75. Dewall CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, et al. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci* 2010;21:931-7.
76. Roberts ID, Krajbich I and Way BM. Acetaminophen influences social and economic trust. *Scientific Reports* 2019;9:4060.
77. Durso GRO, Luttrell A and Way BM. Over-the-Counter Relief From Pains and Pleasures Alike: Acetaminophen Blunts Evaluation Sensitivity to Both Negative and Positive Stimuli. *Psychological science* 2015;26:750-758.
78. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC and Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics* 2010;125:654-9.
79. Bazzano A, Zeldin A, Schuster E, Barrett C and Lehrer D. Vaccine-related beliefs and practices of parents of children with autism spectrum disorders. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012;117:233-42.
80. Prosperi M, Guiducci L, Peroni DG, Narducci C, Gaggini M, Calderoni S, et al. Inflammatory Biomarkers are Correlated with Some Forms of Regressive Autism Spectrum Disorder. *Brain sciences* 2019;9:366.
81. Masi A, Glozier N, Dale R and Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience bulletin* 2017;33:194-204.
82. Antshel KM and Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:34.
83. Yerys BE, Wallace GL, Sokoloff JL, Shook DA, James JD and Kenworthy L. Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms moderate cognition and behavior in children with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2009;2:322-33.
84. Okyar E and Görker I. Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and their parents. *BMC psychiatry* 2020;20:285-285.

85. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Frontiers in human neuroscience* 2014;8:268-268.
86. Yaffe SJ, Avery ME, Gold AP, Kenny FM, Riley HD, Jr., Schafer IA, et al. DRUG TESTING IN CHILDREN: FDA REGULATIONS. *Pediatrics* 1969;43:463-465.
87. FDA. Drug Research and Children. 2016; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/drug-research-and-children>.
88. ACOG. ACOG Response to Consensus Statement on Paracetamol Use During Pregnancy. *ACOG News* 2021.
89. Croskerry P, Abbass A and Wu AW. Emotional influences in patient safety. *J Patient Saf* 2010;6:199-205.
90. Guengerich FP. A history of the roles of cytochrome P450 enzymes in the toxicity of drugs. *Toxicological Research* 2021;37:1-23.
91. Kim JH and Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci* 2011;122:1-6.
92. McCarthy MM and Wright CL. Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry* 2017;81:402-410.
93. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ and Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry* 2013;18:369-381.
94. Hutabarat RM, Unadkat JD, Kushmerick P, Aitken ML, Slattery JT and Smith AL. Disposition of drugs in cystic fibrosis. III. Acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:695-701.
95. Kearns GL. Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *Ann Pharmacother* 1993;27:74-9.
96. Randles D, Kam JWY, Heine SJ, Inzlicht M and Handy TC. Acetaminophen attenuates error evaluation in cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2016;11:899-906.
97. Raz R, Weisskopf MG, Davidovitch M, Pinto O and Levine H. Differences in autism spectrum disorders incidence by sub-populations in Israel 1992-2009: a total population study. *Journal of autism and developmental disorders* 2015;45:1062-1069.
98. Levaot Y, Meiri G, Dinstein I, Menashe I and Shoham-Vardi I. Autism Prevalence and Severity in Bedouin-Arab and Jewish Communities in Southern Israel. *Community Ment Health J* 2019;55:156-160.
99. Guerri C and Grisolia S. Changes in glutathione in acute and chronic alcohol intoxication. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13 Suppl 1:53-61.
100. Du K, Farhood A and Jaeschke H. Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2017;91:761-773.

Tableau Récapitulatif

Résumé des preuves, directes et indirectes, de la dangerosité de l'utilisation du paracétamol en pédiatrie	Autres explications des preuves que l'exposition précoce au paracétamol est dangereuse pour le développement neurologique	Qualité de l'explication alternative
1. L'utilisation de paracétamol chez les femmes enceintes est neurotoxique pour leurs bébés, avec des effets à long terme qui incluent un Quotient Intellectuel plus faible, une augmentation des TSA et une augmentation des TDAH. [26-39]	Bien qu'il soit prouvé que l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse n'est pas sûre, elle l'est après la naissance.	Explication post-hoc sans preuve à l'appui. Peu probable : incompatible avec les études sur les animaux de laboratoire.
2. Les souris et les rats de laboratoire développent des lésions cérébrales à long terme en cas d'exposition précoce au paracétamol à des doses similaires, voire inférieures, aux doses reçues par les bébés et les enfants humains. [1, 2, 54, 55]	L'utilisation du paracétamol n'est pas sûre chez les petits d'animaux de laboratoire, mais, à la même dose ajustée au poids, elle est sûre chez les nourrissons humains. (Les petits d'animaux de laboratoire sont plus sensibles au paracétamol que les bébés humains).	Explication post-hoc sans preuve à l'appui. Peu probable : incompatible avec les études utilisant d'autres toxines, notamment le plomb, métal lourd, et le DDT, insecticide (voir l'article).
	Sur la base de la présence de biomarqueurs au moment de la naissance, les TSA sont présents au moment de la naissance et ne peuvent donc pas être induits par un autre facteur à un moment ultérieur.	Non valide : Les "biomarqueurs" correspondant aux TSA sont des biomarqueurs du stress oxydatif, qui affecte à la fois l'utilisation et le métabolisme du paracétamol.
3. L'incidence des TSA a commencé à augmenter au début des années 1980, coïncidant avec l'augmentation de la consommation de paracétamol après que l'aspirine a été associée au syndrome de Reye. [7]	Le début concomitant de l'augmentation de l'utilisation du paracétamol en pédiatrie et des TSA est une coïncidence . Un facteur encore inconnu est responsable du début de l'augmentation des TSA au début des années 1980. (Voir aussi les explications alternatives pour les points 4 et 5).	Explication post-hoc sans preuve à l'appui
4. Après avoir commencé à augmenter au début des années 1980, l'incidence des	L'augmentation concomitante de la consommation de paracétamol en pédiatrie et	Explication post-hoc sans preuve à l'appui

<p>TSA n'a cessé de croître [7], la publicité directe auprès des consommateurs [66] et peut-être d'autres facteurs ayant poussé à l'utilisation de produits pharmaceutiques.</p>	<p>des TSA au cours des 40 dernières années est une coïncidence. Un facteur encore inconnu est responsable de l'augmentation des TSA au cours des 40 dernières années.</p>	
	<p>Les TSA sont une variation neurologique naturellement présente dans certaines populations humaines. L'augmentation perçue de l'incidence des TSA au fil du temps n'est pas réelle, mais résulte plutôt de facteurs tels que la sensibilisation accrue, l'évolution des critères de diagnostic et les incitations au diagnostic générées par le financement de ces derniers.</p>	<p>Non prouvé : Les études montrant de grandes différences dans les cohortes testées en même temps (c'est-à-dire les garçons circoncis et non circoncis [69] et les enfants vietnamiens des zones urbaines et rurales [67]) montrent que certains facteurs environnementaux peuvent induire des TSA.</p>
<p>5. Le rapport entre les TSA régressifs et infantiles a augmenté en même temps que la consommation de paracétamol en pédiatrie. [65]</p>	<p>Le changement concomitant de la consommation de paracétamol et du moment de l'apparition des TSA (régressif versus infantile) est une coïncidence. Un facteur encore inconnu est responsable de l'augmentation de la part de TSA régressifs par rapport aux TSA infantiles.</p>	<p>Explication post-hoc sans preuve à l'appui</p>
<p>6. La circoncision, souvent pratiquée avec du paracétamol comme analgésique, est associée à une augmentation spectaculaire du risque de TSA à apparition précoce (infantile). [69]</p>	<p>La circoncision elle-même ou un facteur inconnu associé à l'intervention affecte le risque de TSA, et non la prise de paracétamol pendant l'intervention.</p>	<p>Explication post-hoc sans preuve à l'appui Peu probable : la circoncision est une procédure ancienne sans association connue avec les TSA.</p>
<p>7. Dans les études sur les animaux de laboratoire, le paracétamol affecte davantage le cerveau en développement chez les mâles que chez les femelles [55]. Les TSA touchent également davantage les hommes que les femmes. [92].</p>	<p>Le mécanisme des lésions induites par le paracétamol et l'incidence des TSA sont indépendants. Le fait que les deux touchent davantage les hommes que les femmes est une coïncidence.</p>	<p>Explication post-hoc sans preuve à l'appui</p>

8. Bien que le paracétamol cible le cerveau, son utilisation chez les bébés et les enfants ne s'est avérée sûre que pour les effets secondaires aigus, et non pour le développement neurologique. [24].	Le médicament est utilisé couramment depuis des décennies, et doit donc être sûr.	Non valide : un biais de consensus classique
	Les médecins sont des experts dans ce domaine et il faut se fier à leur opinion selon laquelle le paracétamol est sans danger pour les bébés et les enfants.	Non valide : les pédiatres sont tenus d'appliquer les normes de soins et doivent se fier aux recommandations des organismes de réglementation. De plus, il est impossible pour les médecins de lire les millions d'articles de recherche publiés chaque année sur des milliers de sujets médicaux.
9. L'analyse de 61 430 bébés de la Danish National Birth Cohort a révélé un RC de 1,3 (IC 1,02-1,66) pour les TSA associés à l'exposition postnatale au paracétamol [32]. Ce résultat est d'autant plus préoccupant que cette étude peut avoir considérablement sous-estimé l'exposition au médicament. De plus, l'exposition au médicament chez les enfants à risque étant proche d'être maximale, le risque relatif devrait être proche du risque absolu. (Voir le texte associé.)	La raison pour laquelle on a administré le paracétamol plutôt que le paracétamol lui-même peut avoir causé le TSA, ou le TSA et la raison pour laquelle on a administré le paracétamol peuvent avoir une cause commune.	Peu probable : L'analyse a été corrigée pour tenir compte de nombreux facteurs de confusion. De plus, les raisons pour lesquelles on donne du paracétamol (fièvre, douleur) sont d'origine ancienne et ne sont pas associées aux TSA.
	Bien que l'étude soit de grande envergure, l'intervalle de confiance couvre un large éventail, et aucune conclusion incisive ne peut être tirée.	Le large intervalle de confiance malgré la grande taille de l'étude reflète en partie la difficulté de mener des études rétrospectives pour analyser les effets de l'exposition postnatale au paracétamol.
10. Les facteurs génétiques et immunitaires associés à un risque accru de TSA ont également un effet néfaste sur la capacité de l'organisme à métaboliser le paracétamol. [7, 71, 93]	Les facteurs génétiques et immunitaires liés aux TSA ne produisent pas leurs effets par le biais d'une modification du métabolisme du paracétamol, mais plutôt par d'autres mécanismes inconnus .	Explication post-hoc sans preuve à l'appui
11. La mucoviscidose est associée à un métabolisme exceptionnellement efficace du paracétamol [94, 95], et certaines données suggèrent que la prévalence des TSA pourrait être très faible chez	La prévalence potentiellement faible des TSA chez les personnes atteintes de mucoviscidose n'a pas été confirmée par une étude systématique.	Il est exact qu'aucune étude systématique n'a confirmé une faible prévalence des TSA chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, la

les patients atteints de mucoviscidose. [7].		mucoviscidose est rare et peut-être même unique en ce sens qu'elle est associée à un stress oxydatif accru et qu'elle n'a pas été associée aux TSA, malgré le fait que la santé mentale des patients atteints de cette maladie ait été étudiée de manière approfondie.
	Si cela se confirme, la faible prévalence des TSA chez les patients atteints de FK n'a peut-être rien à voir avec un métabolisme efficace du paracétamol dans cette population. L'association est une coïncidence .	Explication post-hoc sans preuve à l'appui
12. Le paracétamol administré en même temps que le vaccin, mais pas la vaccination seule, est associé aux TSA. [60]	L'étude étant de petite taille, l'augmentation du risque observée est peut-être due au hasard ou à une coïncidence .	Explication post-hoc sans preuve à l'appui
	C'est le vaccin lui-même qui affecte le risque de TSA, et non le paracétamol administré avec le vaccin.	Réfuté : il a été prouvé que les vaccins seuls ne causent pas les TSA.
13. De nombreux parents croient que le TSA de leurs enfants a été induit par un vaccin, sur la base de leurs propres observations ou de celles de réseaux sociaux de confiance. [78, 79]	Dans certains cas, l'apparition des TSA et l'administration des vaccins coïncident. Ainsi, les parents confondent une coïncidence avec un événement causal.	Peu probable : les observations des parents se sont avérées exactes dans le passé, malgré l'incrédulité générale de la communauté universitaire [7]. Cependant, les conclusions des parents concernant les vaccins sont incorrectes dans ce cas.
14. La consommation de paracétamol chez les adultes diminue temporairement la confiance sociale [76] et la conscience [75], les réponses émotionnelles aux stimuli externes [77] et la capacité à identifier les erreurs [96], ce qui indique que le médicament cible les régions du cerveau affectées chez les patients atteints de TSA.	Le fait que le médicament atténue temporairement la conscience sociale et la cognition chez l'adulte ne fait pas craindre qu'il puisse provoquer des altérations similaires mais permanentes chez les bébés et les jeunes enfants. Le fait que les effets du médicament chez les adultes présentent des similitudes avec les effets	Explication post-hoc sans preuve à l'appui

	indésirables suspectés chez les enfants est une coïncidence .	
15. Les Juifs ultra-orthodoxes [97] et les Arabes [97, 98] d'Israël, qui n'utilisent pas de paracétamol au cours de la circoncision, présentent une prévalence de TSA inférieure à la moitié de celle des autres Israéliens. Par ailleurs, chez l'ensemble des Israéliens, un fort pourcentage de circoncisions est associé à une consommation rituelle d'alcool. La consommation d'alcool épuise le glutathion, en particulier dans le cerveau [99], ce qui augmente la sensibilité aux lésions induites par le paracétamol. Ainsi, l'utilisation des pratiques traditionnelles de circoncision sans paracétamol par certaines communautés en Israël pourrait expliquer en partie leurs taux plus faibles de TSA par rapport aux autres Israéliens.	L'interdit de mesirah, pratiqué par la communauté juive ultra-orthodoxe entraîne une sous-déclaration des pathologies associées au comportement. En outre, les communautés arabes d'Israël n'ont pas un accès efficace aux services gouvernementaux, ce qui conduit à une mesure artificiellement basse de la prévalence des TSA.	Les objections sont plausibles, bien que l'impact cumulé potentiel associé au paracétamol et à la déplétion du glutathion par l'alcool pendant la circoncision soit inconnu dans l'étiologie des TSA.
16. Une prévalence élevée inattendue de TSA a été identifiée en Corée du Sud [73, 74], où l'on a constaté à plusieurs reprises que des produits contenant du paracétamol destinés aux enfants contenaient des quantités de médicament supérieures à celles indiquées sur l'emballage. [72].	Les corrélations entre les taux élevés de TSA et les produits à base de paracétamol mal étiquetés destinés aux enfants en Corée du Sud sont une coïncidence . Un facteur inconnu explique les taux élevés de TSA en Corée du Sud.	Explication post-hoc sans preuve à l'appui
17. Le paracétamol est connu pour être hautement toxique en présence d'un stress oxydatif. Le mécanisme par lequel cette toxicité se produit a été établi depuis des décennies [90], et implique la formation d'une toxine puissante, NAPQI [42-44]. Des études plus récentes	La présence d'un mécanisme plausible ne prouve pas que l'événement se produit.	L'objection est valable. Cependant, la présence d'un mécanisme plausible donne de la crédibilité à l'opinion selon laquelle le paracétamol est toxique pendant le neurodéveloppement.

<p>indiquent que des dommages mitochondriaux concomitants [100] jouent un rôle important dans ce processus.</p>		
---	--	--