



Alcool et Cannabis

Exposition périconceptionnelle

Des histoires d'épigénétique et de placenta

LES RÉSEAUX DE PÉRINATALITÉ D'AUVERGNE-RHÔNE-ALPES ACCUEILLENT
LES 52^{èmes} JOURNÉES NATIONALES
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE PÉRINATALE
18 > 20 OCTOBRE 2023
LYON



Pr Bérénice ROY-DORAY

Doyenne de la Faculté de Santé de La Réunion

PU-PH en Génétique

Directrice du Centre Ressources TSAF de La Réunion

LES RÉSEAUX DE PÉRINATALITÉ D'Auvergne-Rhône-Alpes accueillent

LES **52^{èmes}** JOURNÉES NATIONALES
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE PÉRinataLE
18 > 20 OCTOBRE 2023
LYON



**Absence de conflit
d'intérêt**

LES RÉSEAUX DE PÉRINATALITÉ D'Auvergne-Rhône-Alpes accueillent

LES **52**^{èmes} JOURNÉES NATIONALES
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE PÉRINATALE
18 > 20 OCTOBRE 2023
LYON



Quel contexte ?

Les 2 produits sur le podium de consommation ...



produit	Type d'usage	Hommes %	Femmes %
Alcool	Usage dans l'année	89,4	84,2
	Usage quotidien	15,2	5,1
Cannabis	Usage dans l'année	15,1	7,1
	Usage régulier	5,4	1,8
	Usage quotidien	3,4	1,1
Cocaïne	Usage dans l'année	2,3	
crack	Usage dans l'année	0,3	0,1
Amphétamines	Usage dans l'année	0,5	0,1
MDA/ecstasy	Usage dans l'année	1,5	0,6
Héroïne	Usage dans l'année	0,3	0,1

Consommation de substances psycho-actives dans la population générale
Baromètre Santé 2017

Alcool

Enquête périnatale 2010, 23% des femmes enceintes déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois au cours de leur grossesse dont 19,7% après le diagnostic de grossesse.

2012 : 51,4% déclarent avoir consommé de l'alcool avant la grossesse, 8% avoir eu au moins un épisode de « binge drinking » en début de grossesse

Baromètre Santé 2017 : 11,7% des femmes ont déclaré une consommation lors de leur dernière grossesse,

Cannabis

ESCAPAD 2017 : 4,5 % des filles et 9,7% des garçons de 17 ans déclarent un usage régulier de cannabis,.

Enquête périnatale 2016 : 2,1 % des femmes ont consommé pendant la grossesse

Réduire l'anxiété ou le stress et soulager les nausées.

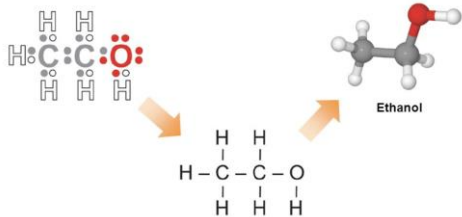
Les femmes qui font usage de cannabis durant la grossesse ont plus tendance à consommer de l'alcool, du tabac et d'autres drogues.

Effets additifs ou synergiques ?

Deux poids, deux mesures...

Celui dont on ne **doit** pas prononcer le nom ?
Celui dont on ne **veut** pas prononcer le nom ?

LICITE



Celui dont on prononce **tout le temps** le nom ?

ILLICITE



Deux poids, deux mesures...

« Notre culture »



A la barre des accusés



Emmanuel Macron a annoncé aujourd'hui qu'il finaliserait "d'ici juillet un plan de lutte contre le trafic de drogue" car pour l'instant "on a perdu la bataille du trafic dans de nombreuses cités" (...) réaffirmant au passage son opposition à la légalisation du cannabis.

Sur la légalisation du cannabis, Borne estime que ce n'est « pas la bonne voie »



Un paradoxe...



Facteur de dangerosité des produits addictifs



	Héroïne (opioïdes)	Alcool	Tabac	Cocaïne	MDMA	Psycho-stimulants	Benzo-diazépine	Cannabinoïdes (chanvre et dérivés)
Dépendance physique	5	5	4	2	1	2	3	2
Dépendance psychique	5	5	5	4	0	3	4	2
Neurotoxicité	2	4	0	4	5	4	0	0
Toxicité générale	4	4	5	4	4	4	1	1
Dangerosité sociale	5	4	2	5	2	2	2	2
Total	21	22	16	19	12	17	10	7

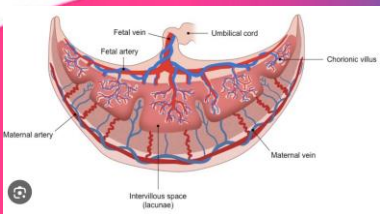
	Héroïne (opioïdes)	Alcool	Cocaïne	MDMA	Psycho-stimulants	Cannabinoïdes (chanvre et dérivés)
Fertilité	2	2	2	2	2	2
Placenta	1	4	4	1	1	3
Croissance	1	5	5	1	1	3
Malformations	0	5	1	1	0	1
Sevrage	5	4	3	2	2	3
Allaitement	2	3	4	2	2	0
MIN	4	4	1	0	0	3
Apprentissages	2	5	2	2	2	3

Alcool - Cannabis : présents à chaque étape clé du développement

Gamètes



Placenta



Embryon-Foetus

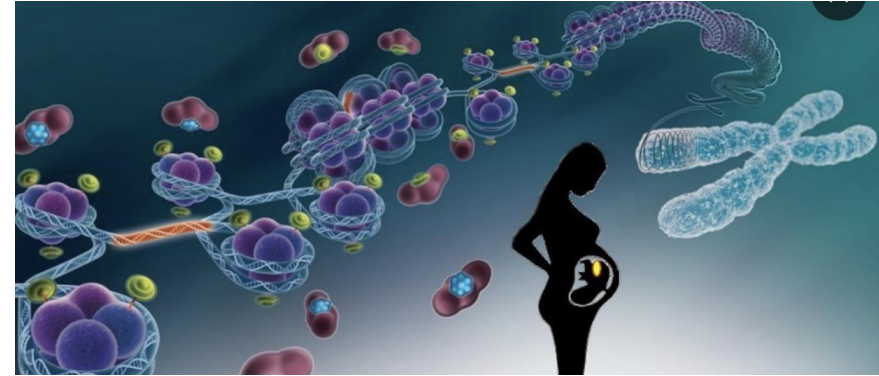


Lait maternel



Alcool - Cannabis en préconceptionnel

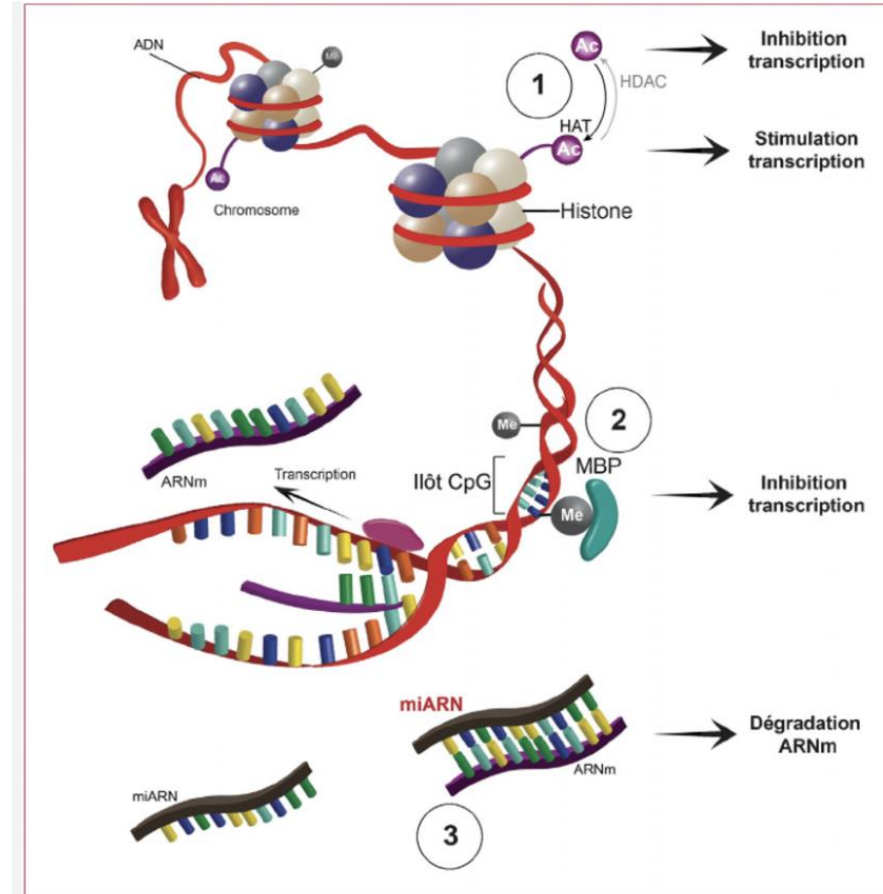
Le rôle majeur de l'épigénétique



Epigénétique - Expression des gènes

Toute modification biochimique sur le génome ou autour du génome ne modifiant pas la séquence nucléotidique mais la transcription génique

- (1) Méthylation de l'ADN influençant la transcription des gènes
- (2) Modifications post-traductionnelles des histones permettant la compaction ou la relaxation de l'ADN
- (3) MicroARNs perturbant la traduction des ARNm



Alcool et cannabis : fertilité



Diminution de la fertilité masculine

- diminution de la testostérone
- réduction du volume séminal et de la concentration spermatique, diminution de la mobilité et altération de la morphologie des spermatozoïdes, apoptose des cellules de Sertoli, anomalies nucléaires et altérations biochimiques et épigénétiques de l'ADN et de l'ARN spermatique

Ricci et al. 2002

Talebi et al. 2011

Jensen et al. 2014



Diminution de la fertilité masculine

- réduction du volume séminal et de la concentration spermatique, diminution de la mobilité et altération de la morphologie des spermatozoïdes, anomalies nucléaires et altérations biochimiques et épigénétiques de l'ADN et de l'ARN spermatique

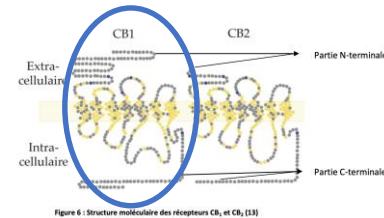
Pacey et al. 2014

Gundersen et al. 2015

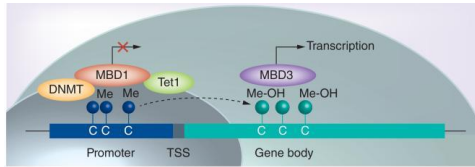
Reece et Hulse 2018

Murphy et al 2018

Fonseca al 2022



Alcool et spermatozoïde : Anomalies épigénétiques



Rat : Expression spermatique diminuée de *DNMT1* (DNA Méthyltransférase1) après 9 semaines d'exposition

Bielawski et al. 2002



Homme : Déméthylation de certaines régions ADN après exposition

Ouko et al. 2009



Anomalies expression génique chez le fœtus humain

Haycock et Ramsay 2009
Chang et al. 2017
Marjonen et al. 2018

Conséquences : Anomalies épigénétiques au niveau des spermatozoïdes : perturbation de l'expression de gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, la croissance et le développement du placenta et de l'embryon
Réduction significative du volume cérébral, en particulier cervelet, noyaux de la base et corps calleux

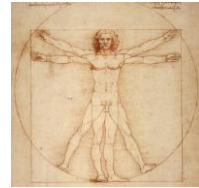
Alcool et spermatozoïde : Anomalies épigénétiques

Meta-Analysis > Eur J Prev Cardiol. 2020 Mar;27(4):410-421.

doi: 10.1177/2047487319874530. Epub 2019 Oct 2.

Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in offspring: An updated systematic review and meta-analysis

Senmao Zhang¹, Lesan Wang¹, Tubao Yang¹, Lizhang Chen¹, Lijuan Zhao¹, Tingting Wang¹,
Letao Chen¹, Ziwei Ye¹, Zan Zheng¹, Jiabi Qin¹



Méta-analyse publiée en 2020 a étudié le rôle de la consommation préconceptionnelle d'alcool chez l'homme. Données de 55 études comprenant 41747 enfants atteints de cardiopathie congénitale.

La consommation d'alcool dans les trois mois précédant la conception est associée à un **risque accru de cardiopathie congénitale de 44% en cas de consommation du père.**

La consommation occasionnelle et excessive d'alcool de type "binge drinking**", est associée à une probabilité accrue de malformation cardiaque congénitale de **52%.****

Alcool et spermatozoïde : Anomalies épigénétiques

JCI The Journal of Clinical Investigation

About Editors Consulting Editors For authors Publication ethics Alerts Advertising Job board Subscribe Contact

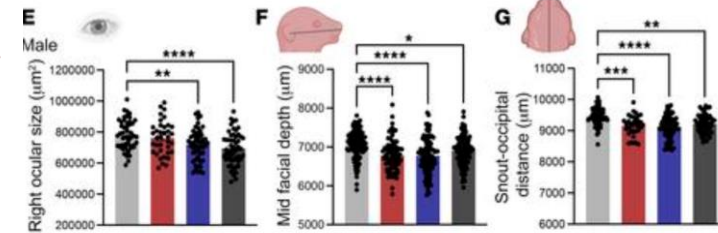
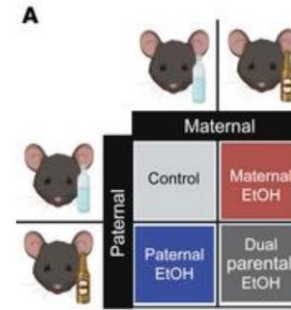
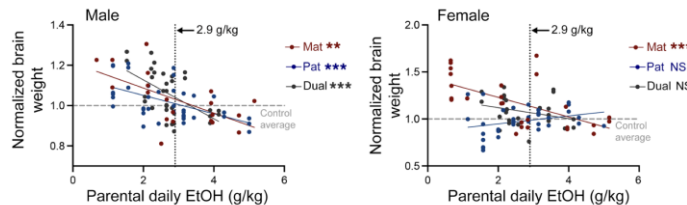
Current issue Past issues By specialty Videos Reviews Viewpoint Collections Clinical Medicine JCI This Month

Research Letter Development Neuroscience Open Access | 10.1172/JCI167624

Preconception paternal ethanol exposures induce alcohol-related craniofacial growth deficiencies in fetal offspring

Kara N. Thomas, Nimisha Srikanth, Sanat S. Bhadsavle, Kelly R. Thomas, Katherine N. Zimmel, Alison Basel, Alexis N. Roach, Nicole A. Mehta, Yudhishtar S. Bedi, and Michael C. Golding

Published April 11, 2023 - [More info](#)



La consommation d'alcool préconceptionnelle paternelle est associée à des anomalies morphologiques cranio-faciales et du volume cérébral. **L'exposition paternelle provoque des anomalies crânio-faciales plus importantes que l'exposition maternelle et plus sévères chez le nouveau-né mâle.**

Cannabis et spermatozoïde : Anomalies épigénétiques



Importantes modifications du méthylome du sperme humain (10 % au moins des 3979 sites CpG explorés, 177 gènes, reproductibilité Homme/Rat) **Murphy et al. 2018** **Reece et Hulse 2018**

Réversibilité incomplète après 11 semaines d'abstinence (spermatogonies ?) **Schrott et al. 2021**

Transmissibilité à la génération suivante ?

Rats adultes (parents exposés au THC en préconceptionnel) s'auto-administrant de l'héroïne sur un mode redoublé, comparativement aux témoins : expression modifiée des récepteurs D2, CB1 et NMDA.

Epigénome du noyau accumbens : 1027 régions avec méthylation différentielle -> diminution significative en gènes promoteurs : diminution de l'ARNm, correspondant à des gènes impliqués dans la régulation synaptique de la transmission glutamatergique

Szutorisz et al. 2014

Watson et al. 2015

Szutorisz et Hurd. 2016

Meccariello et al. 2020

Raréfaction des récepteurs D2 dans le noyau accumbens de fœtus humains dont la mère consommait du cannabis

DiNieri et al. 2011



Alcool et ovocyte : Anomalies épigénétiques si exposition préconceptionnelle maternelle



Etude de l'expression du gène *Avy*



Exposition pendant 10 semaines avant la conception
Augmentation de plus de 50% de la fréquence des pseudo-agouti

Kaminen-Ahola et al. 2010

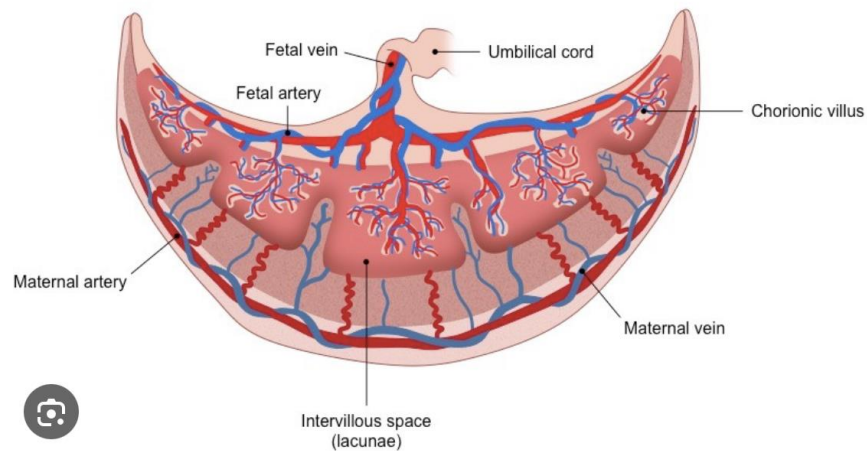
LES RÉSEAUX DE PÉRINATALITÉ D'AUVERGNE-RHÔNE-ALPES ACCUEILLEN

LES **52^{èmes}** JOURNÉES NATIONALES
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE PÉRinataLE
18 > 20 OCTOBRE 2023

LYON

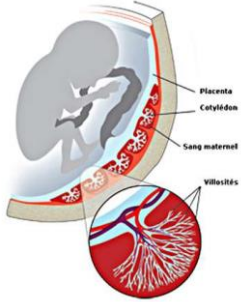


Placenta



Alcool et Placenta

Victime n°1



Altérations de l'invasion trophoblastique
Diminution des villosités
Diminution de la vasculogénèse placentaire



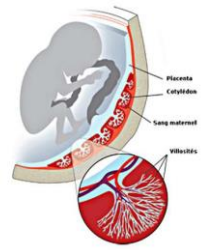
HTA gravidique

Hypotrophie

Diminution des échanges

Alcool et Placenta

Victime n°1 très précoce < 5 SA



Déméthylation au niveau placentaire des allèles d'origine paternelle des gènes *H19* et *Igf2* impliqués dans la croissance placentaire et embryonnaire

(idem si exposition préconceptionnelle)



Padmanabhan et al. 1984

Haycock et al. 2009

Exposition courte < 5SA (rat/macaque/cultures cellulaires)



Lui et al. 2014

Gundogan et al. 2015



Anomalies de la placentation et de la croissance placentaire dose-dépendante

Altération de la morphogénèse dans la zone labyrinthique

Suppression des cellules précurseurs envahissantes

Inhibition de l'adhérence et de la motilité des cellules trophoblastiques

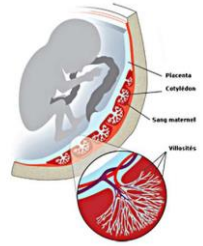
Anomalies des artères spiralées

Anomalies vasculaires spécifiques labyrinthiques



Alcool et Placenta

Victime n°1



Modèle animal (Macaque rhésus)

Lo et al. 2017



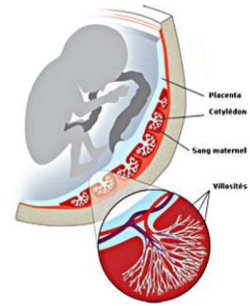
Absorption de 1,5 g/kg/jour d'éthanol pendant les 60 premiers jours de gestation (premier trimestre de la grossesse humaine) :

Pas d'anomalie Doppler initiale mais **perturbation de la perfusion placentaire en milieu et en fin de gestation**

Mesures **IRM basées sur T2 *** : anomalies de perfusion des **artères spiralées**

Victime n°1

Modèles animaux



Réduction du flux sanguin fœtal et maternel vers le placenta

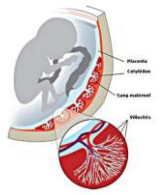
Vasoconstriction placentaire dose-dépendante avec augmentation de la résistance vasculaire fœto-placentaire et la pression de perfusion placentaire entraînant une altération du transport de l'oxygène

Falconer et al. 1990

O'Leary et al. 2009

Kochunov et al. 2010

Alcool et Placenta



Exposition chez la femme enceinte



Excès d'anomalies d'implantation placentaire de type placenta accreta

+

vasoconstriction placentaire dose-dépendante

Ohira et al. 2019

Syndrome PAS («Placenta Associated Syndrome» : dysfonctionnement de la vascularisation placentaire)

Augmentation du risque de fausse-couche et de mort fœtale, de saignements et de prématurité, d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie, de PAG et de RCIU

Alcool et Placenta

Syndrome PAS



Risque de syndrome PAS augmenté de **50%** si **> 5** consommations par semaine

Risque augmenté de **9%** si consommation d'**1 à 2** verres par semaine

Burd et al. 2007

Risque majoré de fausse-couche (OR = 1,19 ; IC95% 1,12-1,18)

Avalos et al. 2014

Méta-analyse : association entre la consommation maternelle d'alcool, un foetus petit pour l'âge gestationnel (PAG) et un risque de faible poids à la naissance.

Sundermann et al. 2014

Chez les mères ayant consommé plus de 3 boissons alcoolisées par semaine, le risque d'avoir un enfant né avant terme augmente de 23%

Sundermann et al. 2014

Prématurité cohorte Réunion : 30 % (37/125)

Prématurité La Réunion : 12,5%

Prématurité métropole : 7,5%

Alcool et Placenta



Exposition chez l'humain et le rongeur



Lecuyer et al. 2018

**Placenta : source importante de PIGF (Placental Growth Factor)
Exposition *in utero* à l'alcool : réduction de l'expression de PLGF**

Alcool et Placenta

Lecuyer et al. *Acta Neuropathologica Communications* (2017) 5:44
DOI 10.1186/s40478-017-0444-6

Acta Neuropathologica
Communications

Lecuyer et al. 2018



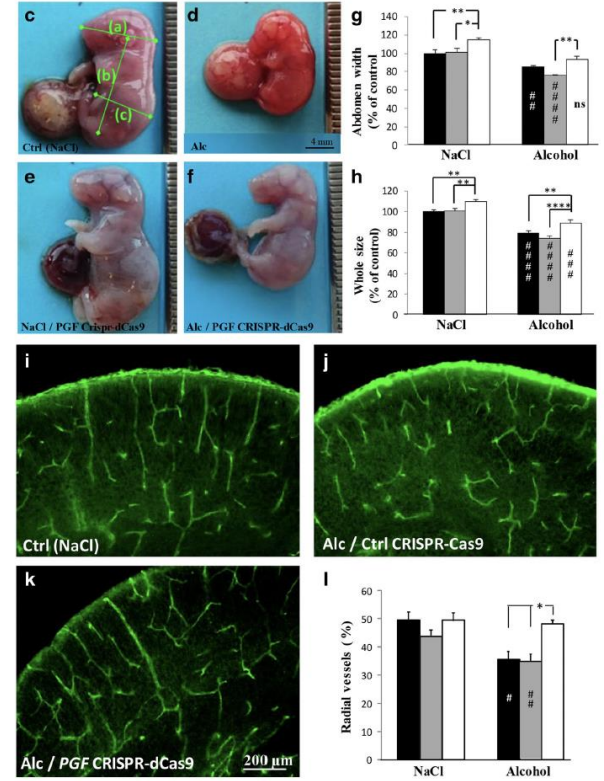
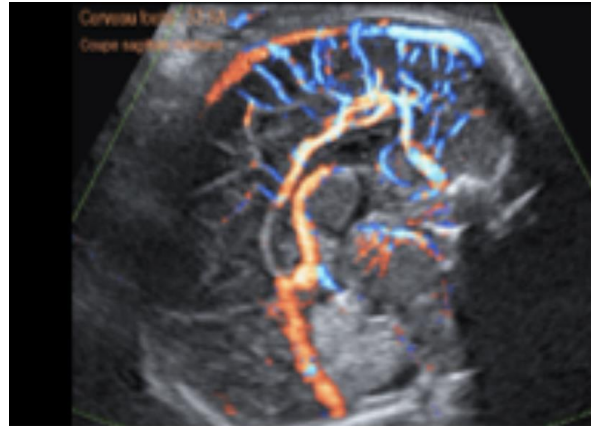
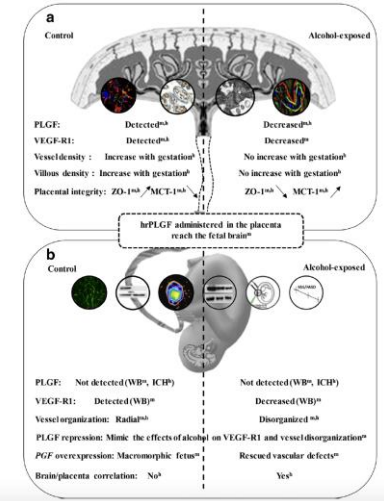
RESEARCH

Open Access



PLGF, a placental marker of fetal brain defects after in utero alcohol exposure

Matthieu Lecuyer¹, Annie Laquerrière^{1,3}, Soumeia Bekri^{1,5}, Céline Lesueur^{1,5}, Yasmina Ramdani¹, Sylvie Jégou¹, Arnaud Uguen⁴, Pascale Marcorelles⁴, Stéphane Marret^{1,2} and Bruno J. Gonzalez^{1*}



* legend on next page

Cannabis et Placenta



Victime n°1



Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), activent deux types de récepteurs, dont le **CB1R** abondamment exprimé dans le système nerveux central et les tissus périphériques tels que muscle lisse utérin et placenta.

Le THC traverse très facilement la barrière placentaire. Classiquement fumé en France, sa toxicité propre se combine à celle du tabac mais le THC a une toxicité propre

↑ THIS SIDE UP ↑
FRAGILE
HANDLE WITH CARE

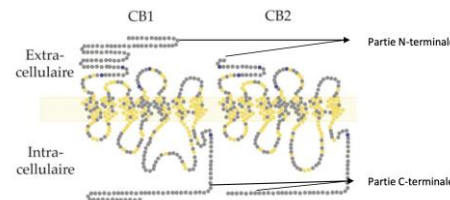


Figure 6 : Structure moléculaire des récepteurs CB₁ et CB₂, (13)

Les récepteurs CB1 et CB2 ont été localisés dans les différentes zones du placenta ainsi que dans l'épithélium amniotique

Cannabis et Placenta

Victime n°1



Difficultés d'implantation et hypoperfusion placentaire, avec une augmentation du risque de placenta praevia et de fausses couches spontanées

Khare et al. 2018

Grant et al. 2018

Exposition courte au premier trimestre (rat/cultures cellulaires)



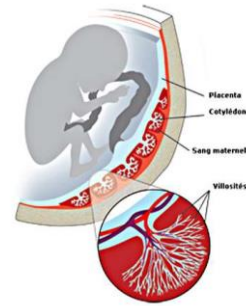
Khare et al. 2018

Grant et al. 2018



Inhibition de la prolifération cytotrophoblastique via la stimulation des récepteurs placentaires CB1
Anomalies des artères spiralées
Anomalies vasculaires spécifiques labyrinthiques
Diminution des niveaux de transporteurs GLUT-1





Homme et modèles animaux



Augmentation de 50% du risque de survenue d'un enfant avec un petit poids de naissance, indépendamment de l'âge maternel, de l'origine géographique, du niveau d'éducation, et de la consommation de tabac

Crume et al. 2015

Prématurité : résultats discordants

Crume et al. 2015

Corsi et al. 2019

Alcool, Cannabis et Grossesse



La consommation d'A/C pendant la grossesse fait de celle-ci une grossesse à risque **S**

- Pour la femme elle-même
- Pour la grossesse elle-même
- Pour le futur enfant

« Non, le placenta ne protège pas le bébé ! »

Le placenta est la première victime.

Le placenta n'est pas une simple plate-forme d'échanges ; il produit des facteurs importants pour le développement embry-foetal.



Alcool, Cannabis et Grossesse

Chez une femme enceinte, la consommation doit être **questionnée à chaque consultation.**

Enquête nationale périnatale 2021 : 74% des femmes déclarent avoir été interrogées sur leur consommation d'alcool pendant leur grossesse par un professionnel de santé (67% en 2016), et moins d'un tiers disaient avoir reçu la recommandation de ne pas consommer d'alcool en 2016

Toute consommation doit être considérée comme un mésusage, nécessitant un avis, voire un accompagnement multidisciplinaire.

Attention aux consommations précoces !

Pas de loi « du tout ou rien » : nidation à J7, villosités choriales à J13

Suivi de grossesse (échodoppler) lors des consommations précoces : HTA gravidique, croissance foetale, prématurité

Penser à l'exposition prénatale à alcool/cannabis en cas de RCIU, d'HTA gravidique, de prématurité

Alcool/Cannabis et grossesse

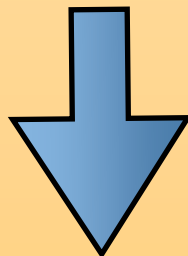


Informar la population générale et former les professionnels aux dangers de l'alcool/cannabis pour la grossesse



ZERO ALCOOL/CANNABIS

Pendant la grossesse



ZERO ALCOOL/CANNABIS

Dès le projet de grossesse...

Pour la future mère et le futur père

LES RÉSEAUX DE PÉRINATALITÉ D'AUVERGNE-RHÔNE-ALPES ACCUEILLENENT

LES **52^{èmes}** JOURNÉES NATIONALES
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE PÉRINATALE
18 > 20 OCTOBRE 2023
LYON



Merci pour votre attention



Ayez le courage de regarder la réalité en face.
Alors seulement on pourra peut-être faire quelque chose.

(H.G. Wells)