



















































contre la fièvre ou les infections et consommé entre 22 à 28 jours pendant la grossesse (HR 6.15 IC 95% 1.71-22.05). Les auteurs n'avaient pas retrouvé d'association lors d'une courte consommation d'acetaminophen.

**Masarwa et al en 2018** (51) dans leur revue de la littérature avec méta-analyse avaient inclus 132 738 mères et enfants appariés avec un suivi entre 3 et 11 ans. Parmi les mères incluses, la moitié avaient consommé de l'acetaminophen pendant la grossesse avec une durée moyenne d'exposition de 4 à 7 jours. Une association entre la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse et le développement de TDAH, de troubles du spectre autistique (TSA) et d'hyperactivité dans l'enfance avait été retrouvée : RR 1.32 IC 95% (1.18-1.45)  $I^2=61\%$ , RR 1.23 IC 95% (1.13-1.32)  $I^2=17\%$  et RR 1.24 IC 95% (1.02-1.46)  $I^2=95\%$ . Une méta-régression avait été réalisée prenant en compte différentes covariables pouvant modifier cette association. Le risque de développer un TDAH chez l'enfant augmentait avec l'âge de l'enfant et la durée d'exposition pendant la grossesse :  $\beta=0.0354$  IC 95% (0.001-0.07) et  $\beta=0.006$  IC 95% (0.009-0.01).

### 2.3. La cryptorchidie

L'étude de Jensen et al de 2010 (52) issue de la revue de **Hurtado-Gonzalez et al de 2017** (53), retrouvait qu'une consommation maternelle d'acetaminophen pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse était associée à une augmentation significative de l'incidence de la cryptorchidie (OR 1.33 IC 95% 1.00-1.77). Cette association était plus marquée lorsque la consommation maternelle était supérieure à quatre semaines entre la 8ème et la 14ème SA, période pendant laquelle les testicules descendent dans le scrotum (OR 1.38 IC 95% 1.05-1.83).



#### 2.4. La prématurité : naissance avant 37 SA

**Dans la revue de Scialli et al de 2010** (54), Rebordosa et al en 2008 (55) avaient retrouvé une augmentation du HR pour la prématurité suite à la consommation d'acetaminophen seulement chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie (HR 1.55 IC 95% 1.16-2.07). L'antalgique avait été pris devant un tableau de céphalées pouvant précéder la pré-éclampsie et créer un biais de confusion à cette association.

**Nisha Rani et al en 2016** (56) rapportaient un possible lien entre la consommation d'acetaminophen et une naissance prématurée inférieure à 37 SA. Il s'agissait d'études avec de faibles effectifs. La prématurité était souvent une conséquence de complications de la grossesse comme la pré-éclampsie ou l'hypertension artérielle maternelle.

#### 2.5. Les fausses couches spontanées et malformations congénitales

D'après Rebordosa et al en 2008 (55), l'utilisation d'acetaminophen quel que soit le trimestre de la grossesse n'était pas associée à une augmentation du HR pour le risque de fausses couches et d'anomalies congénitales. Cette conclusion était retrouvée dans cinq essais contrôlés de la revue de **Scialli et al de 2010** (54,57–61).

#### 2.6. Les cellules souches hématopoïétiques

**Bremer et al en 2017** (62) avaient réalisé une étude prospective sur la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse et l'impact sur le nombre de cellules souches hématopoïétiques (CSH) au niveau du cordon. Cette réflexion faisait suite à l'hypothèse que la consommation d'acetaminophen pourrait induire des modifications du système immunitaire chez le fœtus et ainsi être un facteur prédisposant à l'asthme dans l'enfance. Un total de 146 cordons ombilicaux avait été analysé et réparti en deux groupes : 90 dans le groupe contrôle non exposé à l'acetaminophen et 56 dans le

groupe exposé. Les auteurs concluaient à une diminution du nombre de CSH au niveau des cordons ombilicaux des enfants exposés. Néanmoins, ces résultats n'étaient pas significatifs ( $\beta=-0.286$  IC 95%  $-0.592-0.021$ ,  $p= 0.068$ ).

### **3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine et grossesse**

#### **3.1. AINS**

##### *3.1.1. La fermeture prématurée du canal artériel*

Le canal artériel (CA) est un vaisseau sanguin reliant le tronc pulmonaire à l'aorte chez le fœtus. Il permet ainsi de shunter les poumons qui ne sont pas responsables des échanges gazeux pendant cette période contrairement au placenta. Ce canal se ferme spontanément à la naissance. Le sang est alors oxygéné par les poumons. Une fermeture prématurée du CA in utero conduit à une hypertension artérielle pulmonaire voire une défaillance cardiaque et un hydrops fœtal.

**Ostensen et al en 2004** (63) et ensuite **Antonucci et al en 2012** (64) avaient montré que l'effet de l'indométacine sur la fermeture prématurée du CA n'était pas dose-dépendante. Cette relation serait dépendante de l'âge gestationnel avec un risque de fermeture à 0% avant 27 SA, 43% de 27 à 30 SA et 61% de 31 à 34 SA (65,66).

**Koren et al en 2006** (67) dans leur revue avec méta-analyse avaient inclus douze études rassemblant 553 patientes (272 exposées aux AINS et 281 non exposées). L'AINS le plus souvent utilisé était l'indométacine. Le risque de fermeture prématurée du CA était quinze fois plus élevé dans le groupe exposé que celui exposé à un autre AINS ou à un placebo (OR 15.04 ; IC 95% 3.29-68.68). Dans l'analyse en sous-groupe, comparant l'indométacine aux autres AINS, le risque de fermeture prématurée du CA n'était pas significativement différent (OR 2.12 ; IC 95% 0.48-9.25). Aucune durée d'exposition n'avait été étudiée.

**Shastri et al en 2013** (68) avaient rapporté le cas d'une patiente de 28 ans, ignorant son état de grossesse ayant consommé à plusieurs reprises du diclofénac (à 5 mois de grossesse, 7 mois et 4 jours avant l'accouchement). Une fermeture prématurée du CA avait été diagnostiquée en post-natal. Les mêmes constats avaient été faits dans une étude rétrospective sur une période de dix ans englobant 12 cas de fermeture prématurée du CA (69).

### 3.1.2. *L'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) du nouveau-né*

L'HTAPP se caractérise par la persistance de pressions vasculaires pulmonaires élevées chez le nouveau-né, secondaire à l'absence de fermeture du CA et du foramen ovale (communication entre les deux oreillettes) à la naissance.

**Bloor et al dans leur revue de 2013** (70) retrouvaient une association entre la consommation maternelle d'aspirine ou d'AINS et l'HTAPP du nouveau-né (respectivement OR ajusté 4.9 ; IC 95% 1.6-15.3, OR ajusté 6.2 ; IC 95% 1.8-21.8). Ces résultats étaient issus d'une étude cas témoin de 1996 incluant 103 enfants avec HTAPP et 298 enfants dans le groupe contrôle (71).

**Van Marter et al en 2013** (72) avaient publié une étude épidémiologique multicentrique regroupant 377 femmes dont les enfants présentaient une HTAPP à la naissance et 836 patientes dans le groupe contrôle, appariés par lieu et date de naissance. L'hypothèse selon laquelle la consommation d'AINS au cours du troisième trimestre de la grossesse est associée à un risque d'HTAPP n'avait pas été vérifiée. De façon inattendue, la consommation d'ibuprofène au cours du troisième trimestre était associée à une réduction du risque d'HTAPP (OR 0.42 ; IC 95% 0.20-0.89).

### 3.1.3. Les malformations cardiaques

Dans la revue de **Nakhai Pour et al de 2008** (73), une cohorte suédoise de 2001 (74) rapportait un risque de malformations cardiaques pour les femmes ayant consommés des AINS au cours du premier trimestre. Il s'agissait d'anomalies septales atriales (OR 1.86 ; IC 95% 1.32-2.62). Une cohorte québécoise de 2006 (75) comparant 1056 femmes ayant pris des AINS au cours du premier trimestre versus 35 331 femmes non exposées retrouvait une augmentation du risque de malformations cardiaques en particulier de non fermeture septale (OR 3.34 ; IC 95% 1.87-5.98). À l'inverse, Chan et al dans leur étude de 2001 (76) n'avaient pas mis en évidence de risque de malformations cardiaques chez les enfants dont la mère avait consommé des AINS au cours de la grossesse (OR 1.11 ; IC 95% 0.69-1.80).

### 3.1.4. La cryptorchidie

**Bloor et al en 2013** (70) puis **Hurtado-Gonzalez et al en 2017** (53) avaient retenu une association entre l'exposition à l'ibuprofène pendant le deuxième trimestre et la cryptorchidie (OR 4.59 ; IC 95% 1.10-19.0)

### 3.1.5. Les affections rénales

**Bloor et al dans leur revue de 2013** (70) montraient que l'incidence des anomalies rénales fœtales (i.e. anomalies anatomiques, fibroses, ischémies rénales, perte de différenciation tubulaire) après exposition aux AINS pendant la grossesse pourrait varier de 1.5% à 20%. Une étude cas-témoin (77) chez des enfants prématurés admis en soins intensifs avait identifié la consommation d'AINS comme un réel facteur de risque indépendant d'anomalies rénales congénitales (OR à 7.38 ; IC 95% 3.26-16.7).

### 3.1.6. Les autres malformations

Deux articles de la revue de **Nakhai-Pour de 2008** (73) avaient retrouvé une association entre la consommation de naproxène pendant la grossesse et les fentes labiales (OR 2.61 ; IC 95% 1.01-6.78 et OR 2,72 IC 95% 1,17-5,36).

**Cassina et al en 2010** (78) avaient inclus dans leur cohorte 208 femmes ayant consommés du diclofénac pendant leur grossesse entre la 5ème et la 14ème SA. Le groupe contrôle était composé de 501 femmes enceintes. Les anomalies congénitales n'étaient statistiquement pas plus nombreuses dans le groupe d'enfants exposés au diclofénac en anténatal (OR 2.5 ; IC 95% 0.9-6.6, p=0.07).

### 3.2. L'aspirine

De faibles doses d'aspirine sont parfois utilisées dans certains états pathologiques de la grossesse comme la prévention de l'hypertension gravidique, la pré-éclampsie, la prématurité ou encore le retard de croissance intra-utérin (RCIU) (79,80).

**En 1990, De Swiet et al** (81) n'avaient pas retenu d'anomalies congénitales chez les enfants dont les mères avaient consommé de l'aspirine pendant leur grossesse. Les auteurs avaient utilisé les données de la Collaborative Perinatal Project sur plus de 50000 femmes enceintes. Ce résultat avait été mis en balance avec des études rétrospectives retrouvant un faible risque malformatif tel que le pied bot (82), les anomalies du tube neural (83) et les malformations cardiaques (84). De Swiet et al concluaient à une sécurité d'emploi de l'aspirine à doses thérapeutiques pendant la grossesse.

L'étude de Kozer et al en 2002 (85), issue de la revue de **Nakhai pour de 2008** (73), n'avait pas retrouvé d'association entre malformations congénitales et consommation d'aspirine au premier trimestre (OR 1.33 ; IC 95% 0.94-1.89). Néanmoins, les auteurs

retrouvaient une augmentation du risque de gastroschisis ou laparoschisis (OR 2.37 ; IC 95% 1.44-3.88). La même année, Werler et al (86) confirmaient ce résultat suite à la consommation d'aspirine au premier trimestre avec un OR 2.7 ; IC 95% (1.2-5.9).

**Kozer et al en 2003** (87) avaient réalisé une nouvelle revue de la littérature avec méta-analyse portant sur trente-huit articles. Aucun surrisque de fausse couche n'avait été retrouvé (RR 0.92 ; IC 95% 0.71-1.19). Les auteurs concluaient à un plus faible risque de naissance prématurée dans le groupe traité par aspirine versus placebo (RR 0.92 ; IC 95% 0.86-0.98). La réduction du risque de prématurité chez les femmes traitées par aspirine était significative pour 14 études de la méta-analyse, dans lesquelles l'aspirine était démarrée avant 24 SA (RR 0.92 IC 95% 0.84-1.00). Aucune différence significative n'avait été établie sur le RCIU ou la mortalité périnatale (respectivement RR 0.96 ; IC 95% 0.87-1.07 et RR 0.92 IC 95% 0.81-1.05). Le risque de saignement néonatal après consommation d'aspirine pendant la grossesse n'était pas supérieur à celui du groupe placebo (RR 1.03 ; IC 95% 0.85-1.25).

Ces résultats étaient repris **en 2004 par Ostensen et al dans leur revue** (63). Les auteurs avaient également étudié la consommation à fortes doses d'aspirine en fin de grossesse. Un allongement du terme et du travail avait été mis en évidence chez 103 femmes ayant pris plus de 3 grammes d'aspirine par jour dans les six derniers mois de leur grossesse.

**Nakhai-Pour et al dans leur revue de 2008** (73) avaient retenus trente articles portant sur les effets de la consommation des AINS et de l'aspirine au cours du premier trimestre de grossesse. Aucun risque de malformation congénitale n'avait été mis en évidence chez des femmes enceintes ayant pris de l'aspirine pendant au moins huit jours au cours du premier trimestre (OR 1.02 ; IC 95% 0.93-1.12).

## 4. Tramadol et grossesse

L'étude de **Bloor et al en 2012** (88) rapportait les résultats d'une cohorte française et de quatre case reports. La cohorte française présentait un faible échantillon de patientes (146 exposés versus 292 non exposés) ayant consommé du tramadol en début de grossesse. Cette étude ne concluait pas à une différence significative du taux de malformations congénitales bien que le taux de fausses couches spontanées dans le groupe exposé soit significativement plus élevé, 14.4% contre 3.4%,  $p < 0.005$ . Les quatre case reports rapportaient une exposition au tramadol au deuxième et troisième trimestre de grossesse. La quantité de tramadol consommée était quotidienne, entre 300 et 800mg par jour. Les quatre enfants avaient présenté à la naissance un syndrome d'abstinence néonatale (SAN) avec symptômes de sevrage.

La revue de **Yazdy et al de 2015** (89) concernant les opioïdes aborde brièvement la question du tramadol pendant la grossesse à travers la cohorte du « Swedish Medical Birth Register ». Une association faible, mais significative avait été trouvée entre la consommation de tramadol pendant la grossesse et la prématurité (OR 1.3 ; IC 95% : 1.04-1.62). Un cas de pied bot avait été rapporté (OR 3.6 ; IC 95% : 1.7-6.6)

## 5. Acupan/Nefopam et grossesse

Aucune étude concernant la consommation de l'acupan/nefopam pendant la grossesse n'a été incluse.

## 6. Opioïdes et grossesse

### 6.1. La croissance foetale

**Yazdy et al dans leur revue de 2015** (89) ne concluaient pas à une association entre la consommation d'opioïdes pendant la grossesse et un petit poids de naissance. L'étude de **Källén et al en 2013** (90), incluse dans la revue de Yazdy et al, retrouvait au

contraire un poids élevé pour l'âge gestationnel. Dans cette même revue, seuls Smith et al en 2015 (91), retrouvaient un pourcentage plus important de RCIU chez les enfants exposés aux opioïdes que chez les non exposés (11.5% versus 7.8 %).

## 6.2. Les malformations congénitales

**Yazdy et al dans leur revue de 2015** (89) avaient inclus quinze études portant sur la consommation d'opioïdes pendant la grossesse et les malformations congénitales chez l'enfant, principalement des études cas-témoin. Une des plus récentes avait réuni 17 449 enfants nés entre 1997 et 2005, présentant une malformation congénitale dont 2.6% ayant été exposé aux opioïdes pendant la grossesse. Une augmentation du risque de malformations cardiaques spécifiques avait été retrouvée lorsque les enfants étaient exposés aux opioïdes : les anomalies intra ventriculaires (OR 2.7 ; IC 95% 1.1-6.3), les anomalies atrio-ventriculaires (OR 2.0 ; IC 95% 1.2-3.6) et les hypoplasies du cœur gauche (OR 2.4 ; IC 95% 1.4-4.1) (92). Trois études (92–94) de la revue de Yazdy et al retrouvaient une association entre les anomalies du tube neural et la consommation d'opioïdes pendant la grossesse dont celle de Yazdy et al de 2013 (OR ; 2.2 IC 95% 1.2-4.2) et une élévation spécifique du risque de spina bifida (OR 2.5 ; IC 95% 1.3-5.0) (93). Une étude de la revue, celle de Källén et al en 2009 (95) avait conclu à une augmentation du risque d'anomalies congénitales de façon globale chez les femmes ayant consommé de la buprénorphine pendant la grossesse (OR 3.0 ; IC 95% 1.1-6.5). En 2013, ces derniers avaient également trouvé une association entre la consommation d'opioïdes pendant la grossesse et le pied bot (OR 1.7 ; IC 95% 1.1-2.6) (90).



### 6.3. Le syndrome d'abstinence néonatale (SAN)

**Patrick et al avaient mené en 2015** (96) une étude rétrospective cas-témoin incluant 112 029 femmes enceintes parmi lesquelles 28% avaient eu au moins une prescription d'opioïdes pendant la grossesse. Cette cohorte américaine était issue des données du centre médical TennCare, Tennessee entre 2009 et 2011. Les auteurs avaient identifié certains facteurs favorisant la consommation d'opioïdes pendant la grossesse (i.e. dépression, anxiété, tabac). Pour 96.2% des femmes ayant eu une prescription d'opioïdes il s'agissait d'opioïdes de courte durée d'action. Parmi les 1086 enfants présentant un SAN à la naissance, 65% avaient une mère ayant eu au moins une prescription d'opioïde pendant la grossesse. Le SAN était plus fréquent chez les enfants exposés aux traitements de substitution (29.3%) et aux opioïdes de longue durée d'action (14.7%). Les enfants présentant un SAN étaient plus à risque que les enfants sans SAN exposés aux opioïdes et que les enfants non exposés d'avoir un petit poids de naissance (21.2% vs 11.8% vs 9.9% et  $p<0.001$ ) et de naître prématurément (16.7% vs 11.6% vs 11.0% et  $p<0.001$ ). L'exposition répétée aux opioïdes de courte durée d'action et le type d'opioïdes utilisé augmentaient le risque de SAN ( $p<0.001$ ).

### 6.4. La prématurité

Dans la revue de **Yazdy et al de 2015** (89), sur les trois études incluses à ce sujet aucune n'avait montré d'association entre la consommation d'opioïdes pendant la grossesse et la prématurité

# DISCUSSION

## 1. Principaux résultats

L'analyse des articles de notre étude retient une association entre la consommation d'acetaminophen et un risque augmenté d'apparition d'asthme dans l'enfance et de bronchite à l'âge de 18 mois et de 7 ans chez l'enfant. Un risque significatif est retrouvé en cas de consommation quotidienne d'acetaminophen ou quasi quotidienne entre la 20ème et la 32ème SA. L'ajustement des résultats en fonction des infections des voies respiratoires laisse à penser que celles-ci jouent un rôle dans l'apparition secondaire d'asthme chez l'enfant. Il apparait un risque d'hyper-réactivité bronchique chez les enfants de sexe féminin exposé à l'acetaminophen pendant la grossesse. Une consommation d'acetaminophen de plus de 28 jours pendant la grossesse est associée à une augmentation de TDAH et du risque de trouble du spectre autistique (TSA) avec hyperkinésie. Les résultats ajustés en fonction de l'indication retrouvent un risque plus important de TDAH pour les enfants lorsque l'acetaminophen est utilisé contre la fièvre ou les infections et consommé sur une durée de 22 à 28 jours. Une association est aussi retrouvée après ajustement sur la présence de symptômes de TDAH chez les parents. L'utilisation d'acetaminophen, quel que soit le trimestre de la grossesse, n'est pas associée à une augmentation du risque de fausses couches et d'anomalies congénitales.

La consommation d'indométacine est associée à une augmentation du risque de fermeture prématurée du CA, quelle que soit la dose utilisée notamment lors du deuxième et troisième trimestre de grossesse. Les AINS au cours du premier trimestre sont associés à un risque de malformations cardiaques. Leur utilisation au cours du

troisième trimestre n'est pas associée à un risque d'HTAPP du nouveau-né. La consommation d'aspirine n'est pas associée à un risque malformatif.

La consommation de tramadol expose à un risque de SAN. Aucune association n'est retenue pour les fausses couches spontanées et malformations congénitales. Devant le peu de données actuelles, il semble prudent d'éviter la consommation du tramadol pendant toute la durée de la grossesse.

Une augmentation du risque de malformations cardiaques spécifiques a été retrouvée lorsque les enfants étaient exposés aux opioïdes. L'exposition répétée aux opioïdes de courte durée d'action et le type d'opioïdes utilisé augmentent le risque de SAN. Le SAN est plus fréquent chez les enfants exposés aux traitements de substitution et aux opioïdes de longue durée d'action.

## **2. Comparaison avec les données de la littérature**

Dans la méta-analyse de Cheelo et al (31) comme dans la revue de Scialli et al (24), une étude seulement avait ajusté ses résultats en fonction de la fièvre maternelle et des infections pendant la grossesse (26), une autre en fonction des infections respiratoires maternelles (21). Dans la revue de Eyers et al (29), qui concluait à une association entre acetaminophen et asthme, les auteurs expliquaient que le biais de confusion par l'indication de la prise d'acetaminophen était diminué puisque la majorité des femmes enceintes avait pris la molécule pour des douleurs et non pour des infections respiratoires. Cheelo et al (31) avaient analysé des études incluant des enfants âgés de plus de cinq ans puisque le diagnostic d'asthme avant cet âge est incertain. Les auteurs avaient également pris en compte une fenêtre d'exposition spécifique à l'acetaminophen par trimestre de grossesse. Dans la revue de Scialli et al (24), sur les huit études incluses, trois avaient pris en compte le sifflement avant

l'âge de six ans. Dans celle de Evers et al (29), le choix d'utiliser le sifflement dans les douze derniers mois comme critère de jugement principal était justifié par les auteurs en expliquant que la majorité des études portaient de ce constat et non pas d'un diagnostic d'asthme. L'indication même de la prescription d'acetaminophen était rarement prise en compte dans les études. Le sifflement dans la petite enfance n'est pas un bon facteur prédictif d'asthme et ne peut être transposé aux enfants plus âgés. L'hétérogénéité des études n'a pas toujours été compensée par la mise en place d'une méta-régression.

Sept études analysant les effets neuro développementaux suite à la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse ont été incluses. Elles portaient sur des cohortes importantes comme la cohorte danoise Moba. Les types d'études variaient : revues de la littérature, cohorte prospective et méta-analyse. Vlenterie et al en 2016 (43) retrouvaient sensiblement les mêmes résultats que Brandlistuen et al en 2013 (44) à l'exception de l'association entre une longue exposition à l'acetaminophen et les problèmes d'hyperactivité et de comportements. Les auteurs justifiaient cette différence par le fait que le développement de ces comportements était plus visible à l'âge de trois ans qu'à 18 mois et qu'il était donc nécessaire de réaliser des études de suivi sur de plus longues périodes suivant l'exposition. Les facteurs confondants tels que la comédication n'avaient pas été pris en compte. La moitié des femmes exclues du score de propension et ayant consommé de l'acetaminophen plus de 28 jours consommaient d'autres antalgiques tels que les opioïdes, les AINS ou les triptans pour des céphalées ou des migraines. De plus, les infections maternelles n'avaient pas été prises en compte dans l'analyse de sensibilité. L'étude de Ystrom et al de 2017 (50) était la seule à avoir pris en compte les antécédents parentaux de TDAH. Ils ne semblaient pas être un facteur prédisposant au développement de TDAH chez les

enfants exposés à l'acetaminophen pendant la grossesse. Bien que l'indication de l'acetaminophen ait été prise en compte, les auteurs reconnaissent ne pas pouvoir classer cette indication par sévérité. Une consommation plus longue pouvait être associée à une sévérité plus importante de l'état de santé de la mère et influencer les résultats lors d'une consommation maternelle supérieure à 29 jours. Le résultat principal retrouvant une association entre la consommation maternelle d'acetaminophen supérieure à 29 jours et le risque de TDAH chez l'enfant était retrouvé pour chaque indication de traitement. Le temps d'exposition supérieure à 29 jours confirmait les résultats retrouvés par Brandlistuen et al en 2013 (44). Masarwa et al (51) ont publié en mars 2018 la plus récente méta-analyse sur les troubles neuro développementaux liés à une exposition prénatale à l'acetaminophen. Les auteurs renaient une augmentation du risque de 20 à 30% de développer un trouble neuro développemental chez les enfants exposés à l'acetaminophen pendant la grossesse. Les résultats reposaient sur des études observationnelles, n'excluant pas un biais de confusion par l'indication. L'hétérogénéité des études incluses était expliquée par les auteurs dans la différence des types d'études, des paramètres d'inclusion et des caractéristiques des populations étudiées. L'acetaminophen n'était pas toujours utilisé en monothérapie. Les résultats de cette étude paraissent solides devant la méthodologie employée : méta-analyse avec analyse de sensibilité et méta-régression.

La consommation d'aspirine pendant la grossesse semble rassurante selon la méta-analyse de Kozer et al de 2003 (87). Cependant, la majorité des femmes incluses dans cette étude présentait des grossesses à risque, ce qui ne permet pas d'élargir les résultats à la population générale de femmes enceintes. Seul un cas de gastrochisis avait été soulevé dans la revue de Nakhai-Pour de 2008 (73) lors d'une consommation

au premier trimestre. Aux doses anti-agrégantes plaquettaires, il est possible d'utiliser l'aspirine, quel que soit le terme de la grossesse. Cependant, aux doses supérieures ou égales à 500 mg par jour, son utilisation est contre indiquée au-delà de la 24<sup>ème</sup> SA comme le recommande le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). La majorité des études incluses étant des études cas-témoin, des biais de mémorisation et de surveillance ne pouvaient être exclus.

La fermeture prématurée du CA est la principale complication suite à une consommation d'AINS en fin de grossesse. Dans la méta-analyse de Koren et al en 2006 (67) les échantillons des études incluses restaient faibles avec 10 patientes par groupe dans la plus petite étude. De plus, les études dataient d'époques différentes (de 1980 à 2004) ce qui pourrait modifier le diagnostic du critère de jugement principal : la fermeture prématurée du CA. Les critères diagnostiques de cette fermeture n'étaient pas toujours bien définis. La durée d'exposition moyenne aux AINS était de 24 à 72h pour la majorité des études. La conclusion concernant le risque de fermeture prématuré du CA après une longue exposition aux AINS pourrait être remise en cause.

Nakhai Pour et al dans leur revue de 2008 (73) avaient retrouvé une augmentation du risque d'anomalies cardiaques congénitales. La majorité des études incluses étaient des cohortes avec un possible biais de rappel entre les cas et les témoins. L'inclusion de femmes ayant des grossesses à risque et donc une tendance à la prématurité a pu influencer les résultats. Des souffles cardiaques dus à une immaturité ont pu être considérés comme pathologiques. Les auteurs reconnaissent ne pas avoir eu assez d'informations sur les grossesses non menées à terme chez les femmes ayant consommé des AINS. Le risque des AINS pendant la grossesse peut ainsi être sous-estimé.

La consommation de tramadol pendant la grossesse est assez peu étudiée. La revue de Bloor et al de 2012 (88) concluant à un risque de SAN chez le nouveau-né exposé au tramadol in utero repose sur quatre case reports ce qui diminue la puissance de cette conclusion.

Yazdy et al en 2015 (89) avaient retrouvé une augmentation du risque d'anomalies cardiaques chez les enfants dont les mères avaient consommé des opioïdes pendant la grossesse. Ces résultats reposaient sur des études cas-témoins ce qui pouvait induire des biais de rappel et de classification. Pour s'affranchir de ces biais, trois études ont utilisé un second groupe contrôle composé d'enfants présentant d'autres malformations que le groupe de cas. Les résultats ne différaient pas de ceux retrouvés. Dans l'étude de Patrick et al en 2015 (96) portant sur le SAN, les auteurs reconnaissent que les résultats pouvaient être influencés par un décalage entre la prescription et la prise réelle des médicaments. La consommation d'autres produits, notamment de drogues chez les femmes enceintes, n'a pas pu être prise en compte pour l'analyse des résultats. Ce dernier point peut majorer l'effet de SAN retrouvé chez les nouveau-nés. Malgré l'utilisation d'équivalence en milligrammes pour les différents groupes d'opioïdes (courte, longue durée d'action et traitement de substitution), la comparaison des différentes molécules et leurs effets ne sont pas totalement transparents.

### **3. Forces et limites**

Cette revue constitue l'une des plus récentes mises à jour de l'état des connaissances de la consommation d'antalgiques pendant la grossesse. L'inclusion d'une majorité de revues de la littérature et d'études observationnelles a pu constituer une limite. Le report de résultats des revues peut induire un biais de confirmation consistant à privilégier nos idées préconçues sur le sujet, mais également un biais d'amplification

des citations qui reprend voire amplifie les biais des sources primaires. Néanmoins, la méthodologie de tri des articles limite ce dernier biais, en ayant choisi des critères d'inclusion précis avec des articles reposant sur une méthodologie de qualité. La majorité des études incluses dans notre revue ont été publiées dans des revues scientifiques ayant un « impact factor » élevé. Les résultats publiés sont nécessairement partiels et reflètent l'évolution globale des connaissances depuis les années 1990. Comme toutes revues de la littérature, un biais de publication est possible. Ce biais semble ici limité par le fait que les articles inclus ne concluaient pas tous à une association entre la consommation d'un antalgique pendant la grossesse et les conséquences sur l'enfant à naître. De plus, le nombre important d'études incluses avec des résultats hétérogènes tend à diminuer ce biais de publication.



## CONCLUSION

Les médicaments antalgiques représentent la classe thérapeutique la plus consommée pendant la grossesse notamment au cours du premier trimestre. Lorsque les méthodes non médicamenteuses ne suffisent plus à traiter une femme enceinte, le choix du médecin traitant ou de l'obstétricien doit se baser sur une molécule indiquée dans le contexte clinique avec une réévaluation régulière de la prescription. L'acétaminophen est l'antalgique de choix suite à une prescription issue d'une consultation médicale ou en automédication. Même si peu de médicaments sont considérés comme compatibles avec la grossesse, les données de la littérature permettent aujourd'hui de mieux apprécier la nature du risque d'une exposition du fœtus à une molécule donnée et d'étayer des recommandations thérapeutiques fondées sur des preuves. L'effet tératogène d'une molécule se définit en fonction de tests précliniques effectués chez l'animal. Pour des raisons éthiques, les études cliniques prospectives randomisées contrôlées sont quasi inexistantes chez l'homme. L'innocuité d'un médicament sur le fœtus n'existe que pour très peu de molécules. Certaines molécules possèdent un risque tératogène avéré et sont contre-indiquées pendant la grossesse. Cette revue de la littérature a permis de mettre à jour les connaissances scientifiques existantes de l'impact sur le fœtus et l'enfant à naître de la consommation d'antalgiques pendant la grossesse.

Pierre CLAVELOU  
Doyen-Directeur



ici

## BIBLIOGRAPHIE

1. APMnews. Les françaises prennent 9 médicaments en médiane pendant la grossesse [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=100017&objet=307759>
2. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 6 avr 2018;
3. Lupatelli A, Spigset O, Twigg MJ and al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational, web-based study. *BMJ open.* 2014;
4. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of OTC medications during pregnancy. *Journal Obstetrics Gynecology.* 2005;
5. IPSOS Santé pour la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments. févr 2005;6.
6. Kenan K, Mack K, Paulozzi L. Trends in prescriptions for oxycodone and other commonly used opioids in the United States, 2000-2010. *Open Med.* 2012;6(2):e41-47.
7. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 02 2015;350:g7647.
8. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training [Internet]. Disponible sur: <http://training.cochrane.org/handbook>.
9. Fowden A, Forhead A, Coan P, Burton G. The placenta and intra-uterine programming. *Journal neuroendocrinol.* 2008;
10. Syme M, Paxton J, Keelan J. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clinical Pharmacokinetic.* 2004;
11. Hill M, Abramson F. The significance of plasma protein binding on the foetal/maternal distribution of drugs at steady-state. *Clin Pharmacokinet.* 1988;
12. Price HR, Collier AC. Analgesics in Pregnancy: An Update on Use, Safety and Pharmacokinetic Changes in Drug Disposition. *Curr Pharm Des.* 25 août 2017;
13. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* nov 1997;33(5):328-43.
14. Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Pelkonen O, Saarikoski S, Cresteil T, et al. Detection of cytochrome P450 gen expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochem Pharmacol.* 1996;
15. Burdan F, Chalas A, Szumilo J. Cyclooxygenase and prostanooids-biological implication. *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2006;
16. Graham G, Scott K. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 2005;

17. Zagon I, Verderame M, McLaughlin P, and al. The biology of the opioid growth factor receptor (OGFr). 2002.
18. Koniman R, Chan YH, Tan TN, Van Bever HP. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* mars 2007;18(2):128-34.
19. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, Valverde-Molina J. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(1):33-7.
20. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J, ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2004;60(5):355-61.
21. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy.* janv 2005;35(1):18-25.
22. Varner AE, Busse WW, Lemanske RF. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* oct 1998;81(4):347-51.
23. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J.* nov 2000;16(5):817-23.
24. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol.* déc 2010;30(4):508-19.
25. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PGJ, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax.* nov 2002;57(11):958-63.
26. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol.* juin 2008;37(3):583-90.
27. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KCL. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr.* janv 2011;100(1):90-6.
28. Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol.* déc 2009;114(6):1295-306.
29. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* avr 2011;41(4):482-9.
30. Thengilsdottir H, Goksor E, Alm B, and al. Paracetamol in pregnancy seems to increase the risk of multiple-trigger wheeze but not overall wheezing disorder in preschool age. *Allergy* 65.

31. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. janv 2015;100(1):81-9.
32. Andersen ABT, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Erichsen R. Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study. *Clin Epidemiol*. 2012;4:33-40.
33. Källén B, Finnström O, Nygren K-G, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol*. févr 2013;24(1):28-32.
34. Fan G., Wang B., Liu C., Li D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol*. 2017;45(6):528-33.
35. Liu X, Liew Z, Olsen J, Pedersen LH, Bech BH, Agerbo E, et al. Association of prenatal exposure to acetaminophen and coffee with childhood asthma. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. févr 2016;25(2):188-95.
36. Magnus MC, Karlstad Ø, Håberg SE, Nafstad P, Davey Smith G, Nystad W. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):512-22.
37. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, 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*. mars 2014;138(1):139-47.
38. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calzà L, Dessì-Fulgheri F, Fernández M, et al. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol*. janv 2012;24(1):144-59.
39. Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect*. juin 2004;112(9):944-9.
40. Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect*. juin 2002;110 Suppl 3:337-48.
41. Nuttall SL, Khan JN, Thorpe GH, Langford N, Kendall MJ. The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum total antioxidant capacity. *J Clin Pharm Ther*. août 2003;28(4):289-94.
42. Rollins DE, von Bahr C, Glaumann H, Moldéus P, Rane A. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science*. 28 sept 1979;205(4413):1414-6.
43. Vlenterie R., Wood M.E., Brandlistuen R.E., Roeleveld N., Van Gelder M.M.H.J., Nordeng H. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero - A propensity score matched cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25((Vlenterie R.; Van Gelder M.M.H.J.) Department for Health Evidence, Radboud Institute for Health Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands):296-7.

44. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol.* 1 déc 2013;42(6):1702-13.
45. Olsen J, Liew Z. Fetal programming of mental health by acetaminophen? Response to the SMFM statement: prenatal acetaminophen use and ADHD. *Expert Opin Drug Saf.* déc 2017;16(12):1395-8.
46. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org). Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2017;216(3):B14-5.
47. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P-C, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* avr 2014;168(4):313-20.
48. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res.* sept 2016;9(9):951-8.
49. Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr.* 1 oct 2016;170(10):964-70.
50. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics.* nov 2017;140(5):e20163840.
51. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, 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.* 24 avr 2018;
52. Jensen M, Rebordosa C, Thulstrup A, and al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology.* 2010;
53. Hurtado-Gonzalez P., Mitchell R.T. Analgesic use in pregnancy and male reproductive development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(3):225-32.
54. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* déc 2010;30(4):495-507.
55. Rebordosa C, Kogevinas M, Horvath-Puho E, Norgard B, Morales M, Czeizel A, et al. Acetaminophen use during pregnancy : effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;
56. Nisha Rani S.S., Gomathi S., Sambathkumar R. Monster phase of acetaminophen use in pregnancy: Current vision of an old drug. *Int J Pharmacy Pharm Sci.* 2016;8(11):25-7.
57. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J.* 6 mars 1971;1(5748):523-7.

58. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA*. 24 juill 1981;246(4):343-6.
59. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol*. avr 1985;65(4):451-5.
60. Thulstrup AM, Sørensen HT, Nielsen GL, Andersen L, Barrett D, Vilstrup H, et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol*. 1999;16(7):321-6.
61. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol*. janv 2010;115(1):109-15.
62. Bremer L., Goletzke J., Wiessner C., Pagenkemper M., Gehbauer C., Becher H., et al. Paracetamol Medication During Pregnancy: Insights on Intake Frequencies, Dosages and Effects on Hematopoietic Stem Cell Populations in Cord Blood From a Longitudinal Prospective Pregnancy Cohort. *EBioMedicine* [Internet]. 2017;((Bremer L., La.Bremer@uke.de; Tiegs G., G.Tiegs@uke.de) Institute of Experimental Immunology and Hepatology, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Martinistrasse 52, Hamburg 20246, Germany). Disponible sur: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619185373>
63. Østensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. mars 2004;5(3):571-80.
64. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 1 mai 2012;13(4):474-90.
65. Van den Veyver IB, Moise KJ, Ou CN, Carpenter RJ. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol*. oct 1993;82(4 Pt 1):500-3.
66. Tarcan A, Gürakan B, Yildirim S, Ozkiraz S, Bilezikçi B. Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure. *J Perinat Med*. 2004;32(1):98-9.
67. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. mai 2006;40(5):824-9.
68. Shastri AT, Abdulkarim D, Clarke P. Maternal diclofenac medication in pregnancy causing in utero closure of the fetal ductus arteriosus and hydrops. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(8):1925-7.
69. Gewillig M, Brown SC, De Catte L, Debeer A, Eyskens B, Cossey V, et al. Premature foetal closure of the arterial duct: clinical presentations and outcome. *Eur Heart J*. juin 2009;30(12):1530-6.

70. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg.* mai 2013;116(5):1063-75.
71. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics.* mai 1996;97(5):658-63.
72. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* janv 2013;131(1):79-87.
73. Nakhai-Pour HR, Bérard A. Major malformations after first trimester exposure to aspirin and NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* sept 2008;1(5):605-16.
74. Ericson A, Källén BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* août 2001;15(4):371-5.
75. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* août 2006;77(4):268-79.
76. Chan LY, Chiu PY, Siu SS, Lau TK. A study of diclofenac-induced teratogenicity during organogenesis using a whole rat embryo culture model. *Hum Reprod.* nov 2001;16(11):2390-3.
77. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol.* juill 2006;21(7):931-8.
78. Cassina M, De Santis M, Cesari E, van Eijkeren M, Berkovitch M, Eleftheriou G, et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* nov 2010;30(3):401-4.
79. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol.* juin 2003;101(6):1319-32.
80. Ozturk O, Greaves M, Templeton A. Aspirin dilemma. Remodelling the hypothesis from a fertility perspective. *Hum Reprod.* mai 2002;17(5):1146-8.
81. De Swiet M., Fryers G. The use of aspirin in pregnancy. *J OBSTET GYNAECOL.* 1990;10(6):467-82.
82. Richards ID. Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. *Br J Prev Soc Med.* nov 1969;23(4):218-25.
83. Saxén I. The association between maternal influenza, drug consumption and oral clefts. *Acta Odontol Scand.* 1975;33(5):259-67.
84. Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* févr 1985;65(2):155-65.

85. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2002;187(6):1623-30.
86. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol.* 1 janv 2002;155(1):26-31.
87. Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* févr 2003;68(1):70-84.
88. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth.* avr 2012;21(2):163-7.
89. Yazdy MM, Desai RJ, Brogly SB. Prescription Opioids in Pregnancy and Birth Outcomes: A Review of the Literature. *J Pediatr Genet.* 1 avr 2015;4(2):56-70.
90. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals.* :2013.
91. Smith MV, Costello D, Yonkers KA. Clinical correlates of prescription opioid analgesic use in pregnancy. *Matern Child Health J.* mars 2015;19(3):548-56.
92. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2011;204(4):314.e1-11.
93. Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol.* oct 2013;122(4):838-44.
94. Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol.* sept 1981;58(3):336-44.
95. Källén B. *Drugs during pregnancy.* Nova Biomedical Book. 2009;
96. Patrick SW, Dudley J, Martin PR, Harrell FE, Warren MD, Hartmann KE, et al. Prescription opioid epidemic and infant outcomes. *Pediatrics.* mai 2015;135(5):842-50.
97. Hoover RM, Hayes VAG, Erramouspe J. Association Between Prenatal Acetaminophen Exposure and Future Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Ann Pharmacother.* déc 2015;49(12):1357-61.
98. de Fays L, Van Malderen K, De Smet K, Sawchik J, Verlinden V, Hamdani J, et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Dev Med Child Neurol.* août 2015;57(8):718-24.
99. Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. *J Endod.* mai 2015;41(5):588-93.
100. Coluzzi F, Valensise H, Sacco M, Allegri M. Chronic pain management in pregnancy and lactation. *Minerva Anestesiol.* févr 2014;80(2):211-24.



101. Brennan MC, Rayburn WF. Counseling about risks of congenital anomalies from prescription opioids. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* août 2012;94(8):620-5.
102. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, Ovadia Y. NSAIDs: maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol.* déc 1992;28(3-4):141-7.

# ANNEXES

## Annexe I : Equation de thèse

### PUBMED

((("analgesics, opioid"[MH] OR "analgesics, opioid"[TW] OR "Opioid Full Agonists"[TW] OR "Partial Opioid Agonists"[TW] OR "Opioid Agonists, Partial"[TW] OR "Opioid Mixed Agonist Antagonists"[TW] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[TW] OR "Full Opioid Agonists"[TW] OR "opioids"[TW] OR "Opioid Partial Agonists"[TW] OR "opioid analgesics"[TW] OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[MH] OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[TW] OR "nonsteroidal antiinflammatory agents"[TW] OR "Non-Steroidal Anti-Rheumatic agents"[TW] OR "nonsteroidal anti inflammatory agents"[TW] OR "nonsteroidal anti-inflammatory agents"[TW] OR "aspirin like agents"[TW] OR "analgesics, Anti-Inflammatory"[TW] OR "anti inflammatory agents, non steroidal"[TW] OR "nsaids"[TW] OR "Anti-Inflammatory analgesics"[TW] OR "Aspirin-Like agents"[TW] OR "non steroidal anti inflammatory agents"[TW] OR "non-steroidal anti-inflammatory agents"[TW] OR "analgesics, anti inflammatory"[TW] OR "Non-Steroidal antirheumatic agents"[TW] OR "Non-steroidal anti-inflammatory agent"[TW] OR "acetaminophen"[MH] OR "acetaminophen"[TW] OR "acephen"[TW] OR "362O9ITL9D"[RN] OR "acetaminophen"[TW] OR "tylenol"[TW] OR "acetamidophenol"[TW] OR "n-acetyl-p-aminophenol"[TW] OR "paracetamol"[TW] OR "p-acetamidophenol"[TW] OR "acamol"[TW] OR "apap"[TW] OR "hydroxyacetanilide"[TW] OR "panadol"[TW] OR "p-hydroxyacetanilide"[TW] OR "103-90-2"[RN] OR "Acetaminophen (product)"[TW] OR "Acetaminophen product"[TW] OR "Paracetamol product"[TW] OR "Paracetamol poisoning"[TW] OR "Acetaminophen poisoning"[TW] OR "Poisoning by acetaminophen"[TW] OR "Poisoning by paracetamol"[TW] OR "Urine paracetamol"[TW] OR "Adverse reaction to paracetamol"[TW] OR "Paracetamol measurement"[TW] OR "Acetaminophen measurement"[TW] OR "analgesics"[MH] OR "analgesics"[TW] OR "analgesic drugs"[TW] OR "antinociceptive agents"[TW] OR "analgesic agents"[TW] OR "anodynes"[TW] OR "Analgesic (substance)"[TW] OR "Analgesic"[TW] OR "Analgesic (product)"[TW] OR "Analgesic Agent"[TW])

AND

("pregnancy"[MH] OR "pregnancy"[TW] OR "gestation"[TW] OR "pregnancies"[TW] OR "pregnancy complications"[MH] OR "pregnancy complications"[TW] OR "pregnancy complication"[TW] OR "complications, pregnancy"[TW] OR "Complication of pregnancy"[TW] OR "pregnant women"[MH] OR "pregnant women"[TW] OR "women, pregnant"[TW] OR "pregnant woman"[TW] OR "maternal exposure"[MH] OR "maternal exposure"[TW] OR "maternal exposures"[TW] OR "exposure, maternal"[TW] OR "prenatal exposure"[TW] OR "fetal growth retardation"[MH] OR "fetal growth retardation"[TW] OR "growth retardation, fetal"[TW] OR "iugr"[TW] OR "growth retardation, intrauterine"[TW] OR "retardation, intrauterine growth"[TW] OR "intrauterine growth retardation"[TW] OR "Prenatal growth failure"[TW] OR "Intrauterine growth restriction"[TW] OR "Prenatal growth retardation"[TW] OR "Intrauterine growth failure"[TW] OR "Prenatal growth deficiency"[TW] OR "Prenatal onset growth retardation"[TW] OR "Intrauterine growth retardation (IUGR)"[TW] OR "Prenatal-onset growth retardation"[TW] OR "Intrauterine retardation"[TW] OR "Small

for gestational age infant"[TW] OR "In utero growth retardation"[TW] OR "intrauterine growth retard"[TW] OR "Foetal growth retardation"[TW] OR "Fetal growth restriction"[TW] OR "Microsomia"[TW] OR "Poor fetal growth"[TW] OR "IUGR - Intrauterine growth retardation"[TW] OR "maternal-fetal exchange"[MH] OR "maternal-fetal exchange"[TW] OR "maternal fetal exchange"[TW] OR "transplacental exposure"[TW] OR "polyhydramnios"[MH] OR "polyhydramnios"[TW] OR "Hydramnios"[TW] OR "Excessive liquor"[TW] OR "oligohydramnios"[MH] OR "oligohydramnios"[TW] OR "Maternal oligohydramnios"[TW] OR "Scanty liquor"[TW] OR "Reduced liquor volume"[TW])) NOT "pregnancy, animal"[MeSH Terms]

AND

("Meta-analysis"[TW] OR "review"[TW] OR "Clinical Trial"[TW] OR (randomized[TW] AND trial[TW]))

## **EMBASE**

('narcotic analgesic agent'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'paracetamol'/exp OR 'paracetamol poisoning'/exp OR 'analgesic agent'/exp) AND ('pregnancy'/exp OR 'pregnancy complication'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR 'maternal exposure'/exp OR 'intrauterine growth retardation'/exp OR 'microsomia'/exp OR 'fetomaternal transfusion'/exp OR 'hydramnios'/exp) NOT 'breeding'/exp AND ('meta analysis'/exp OR 'review'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp)

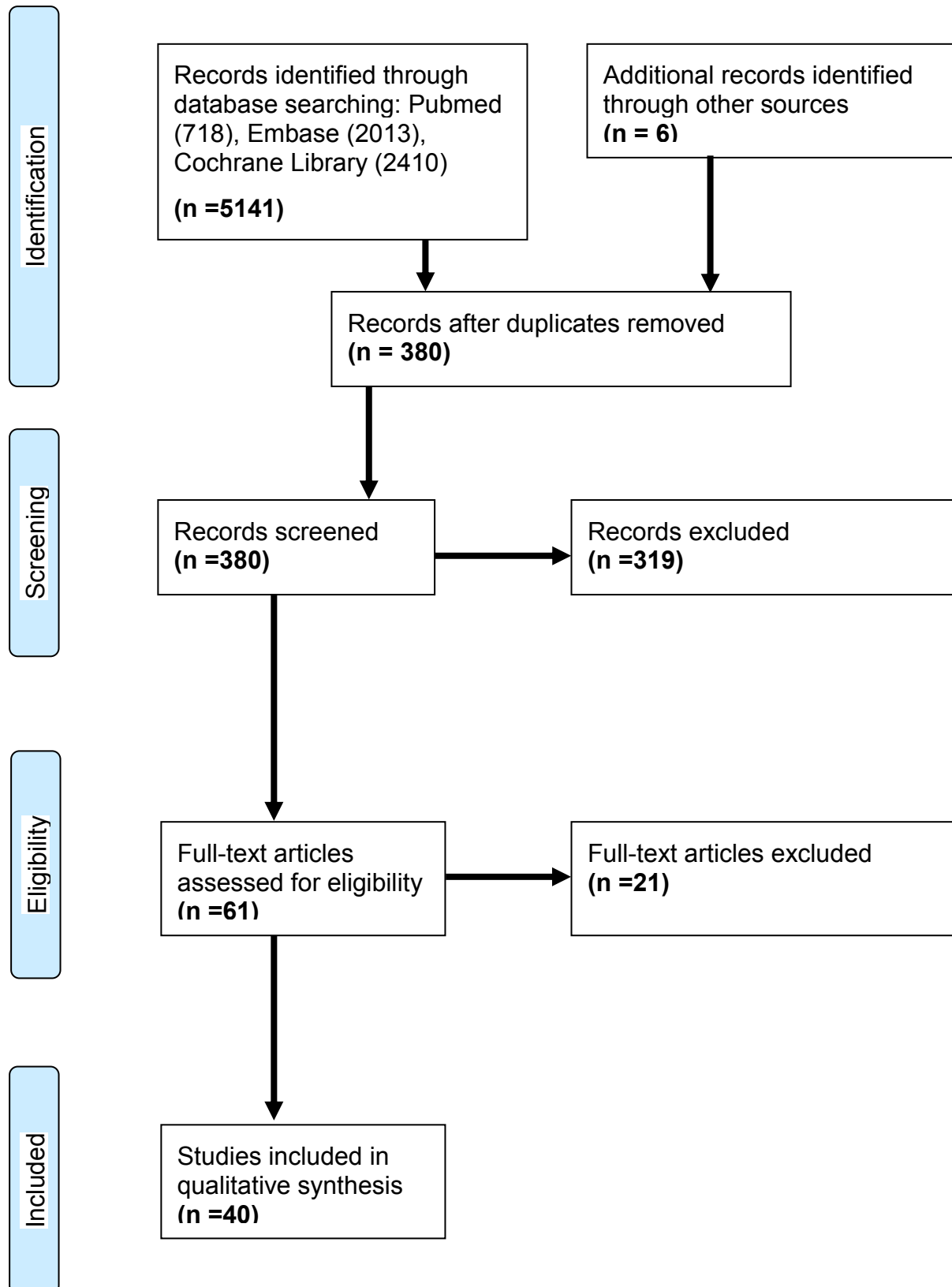
## **COCHRANE**

#1:"analgesics, opioid" OR "opiods" OR "opioid analgesics" OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal" OR "aspirin like agents" OR "analgesics, Anti-Inflammatory" OR "nsaids" OR "analgesics, anti inflammatory" OR "Non-Steroidal antirheumatic agents" OR "acetaminophen" OR "Paracetamol poisoning" OR "Acetaminophen poisoning" OR "analgesics"

#2: "pregnancy" OR "gestation" OR "pregnancies" OR "pregnancy complications" OR "pregnant women" OR "maternal exposure" OR "prenatal exposure" OR "Fetal growth restriction" OR "Microsomia" OR "IUGR - Intrauterine growth retardation" OR "polyhydramnios" OR "Hydramnios" OR "oligohydramnios" NOT "pregnancy, animal"

#3:"Meta-analysis" OR "review" OR "Clinical Trial" OR (randomized AND trial)

## Annexe II: Flow diagram PRISMA 2009



# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**HOW SHING KOY Laëtitia**

**Consommation d'antalgiques pendant la grossesse et ses conséquences:  
une revue de la littérature**

TH Médecine Clermont-Ferrand 2018

**RESUME**

**Introduction :** En France, les antalgiques sont prescrits à 72% des femmes enceintes. Traversant la barrière placentaire, un effet délétère materno-foetal ne peut être exclu. L'objectif de cette étude était de mettre à jour les données existantes de la consommation d'antalgiques pendant la grossesse et leurs conséquences sur l'état de santé de l'enfant à naître.

**Méthodes :** Une revue de la littérature a été réalisée jusqu'au 31 mars 2018. Les bases de données MEDLINE, EMBASE et COCHRANE ont été interrogées. Les critères d'inclusion étaient la consommation d'acetaminophen, tramadol, nefopam, anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, opioïdes pendant la grossesse tous trimestres confondus.

**Résultats :** Trente-quatre articles ont été retenus. Une consommation d'acetaminophen supérieure à 28 jours pendant la grossesse était associée à une augmentation de troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité (HR 1.37 IC 95% 1.19-1.59), de troubles du spectre autistique avec hyperkinésie (HR 1.51 IC 95% 1.19-1.92). Son utilisation était également associée à une augmentation du risque relatif d'asthme aux 18 mois et 7 ans de l'enfant (RR 1.18 ; IC 95% 1.13-1.23) (RR 1.15 ; IC 95% 1.02-1.29). Les AINS consommés au 3ème trimestre augmentent le risque de fermeture prématuré du canal artériel foetal (OR 15.04 ; IC 95% 3.29-68.68). Un risque de malformations cardiaques chez les enfants exposés aux opioïdes forts a été retrouvé (OR 2.7 ; IC 95% 1.1-6.3).

**Discussion/Conclusion :** L'analyse des données disponibles ne permet pas de retenir de manière probante l'association entre l'exposition de l'acetaminophen pendant la grossesse et un risque augmenté d'asthme et de troubles neuro-développementaux chez l'enfant. Les AINS provoquent une fermeture du canal artériel du foetus, raison pour laquelle ils sont contre-indiqués dès la 24ème semaine d'aménorrhée. Un traitement médicamenteux chez la femme enceinte doit être prescrit en considérant la balance bénéfice/risque materno-foetal.

**MOTS-CLES**

pregnancy, analgesics, prenatal exposure, meta-analysis, review,

**JURY :**

**Président :**

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur ESCHALIER Alain, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Monsieur GALLOT Denis, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Madame CABAILLOT Aurélie, Docteur - Chef de Clinique Universitaire, Département de Médecine Générale Clermont-Ferrand

**DATE DE LA SOUTENANCE :**

Jeudi 25 octobre 2018 à 17h45

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**