



HAL
open science

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

Laëtitia How Shing Koy

► **To cite this version:**

Laëtitia How Shing Koy. Consommation d'antalgiques pendant la grossesse et ses conséquences : une revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02093883

HAL Id: dumas-02093883

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093883>

Submitted on 9 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

2018

N°

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

HOW SHING KOY Laëtitia

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 25 octobre 2018

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

Président : Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, Clermont-Ferrand

Membres du jury :
Monsieur ESCHALIER Alain, Professeur, Clermont-Ferrand
Monsieur GALLOT Denis, Professeur, Clermont-Ferrand
Madame CABAILLOT Aurélie, Docteur, Clermont-Ferrand

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

HOW SHING KOY Laëtitia

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 25 octobre 2018

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

Président : Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, Clermont-Ferrand

Membres du jury :
Monsieur ESCHALIER Alain, Professeur, Clermont-Ferrand
Monsieur GALLOT Denis, Professeur, Clermont-Ferrand
Madame CABAILLOT Aurélie, Docteur, Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique

M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE

1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie

M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -

PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE

2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique

M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Philippe Vorilhon, pour votre dévouement pour les internes de Médecine Générale. Vous me faites l'honneur de présider ce jury, soyez assuré de ma gratitude.

À Monsieur le Professeur Alain Eschalié, pour avoir accepté de juger ce travail, je vous prie de recevoir ma plus grande reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Denis Gallot, pour l'intérêt que vous me témoignez en acceptant de participer à ce jury, soyez assuré de toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Aurélie Cabailot, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour ta bienveillance et tes compétences, je t'adresse mes remerciements les plus sincères.

À Nathalie Piñol Domenech, bibliothécaire à la BU Santé de l'Université Clermont Auvergne, pour votre expertise de l'outil Medline et son aide dans l'élaboration de l'équation de recherche.

À Alexandre Boutet, bibliothécaire à la BU de Paris Descartes, pour votre expertise de la Cochrane Library.

À tous les médecins et les équipes médicales qui ont participé à ma formation et grâce auxquels je suis devenue ce médecin aujourd'hui.

À mes parents, pour votre amour, vos conseils, votre soutien et vos sacrifices, vous m'avez mis sur le bon chemin et nous le parcourons ensemble aujourd'hui avec plaisir.

À ma sœur, pour notre complicité et tout ce que l'on partage, et pas seulement la médecine.

À Romain, mon complice, mon compagnon de voyage et de vie, merci d'être toujours là pour moi.

À ma famille et ma belle-famille, pour leur soutien, leur amour tout au long de ce parcours.

À mes grands-parents, j'espère que vous êtes fiers de moi là-haut.

À mes amis, pour tous ces moments partagés et ceux à venir.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
METHODES	13
RESULTATS	14
1. Métabolisme et physiopathologie des médicaments pendant la grossesse	14
2. Paracétamol/Acetaminophen et grossesse	15
2.1. L'asthme	15
2.2. Troubles neuro-développementaux	18
2.3. La cryptorchidie.....	22
2.4. La prématurité : naissance avant 37 SA	23
2.5. Les fausses couches spontanées et malformations congénitales.....	23
2.6. Les cellules souches hématopoïétiques	23
3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine et grossesse.....	24
3.1. AINS	24
3.2. L'aspirine.....	27
4. Tramadol et grossesse	29
5. Acupan/Nefopam et grossesse	29
6. Opioïdes et grossesse.....	29
6.1. La croissance foetale.....	29
6.2. Les malformations congénitales.....	30
6.3. Le syndrome d'abstinence néonatale (SAN).....	31
6.4. La prématurité.....	31
DISCUSSION	32
1. Principaux résultats	32
2. Comparaison avec les données de la littérature.....	33
3. Forces et limites	37
CONCLUSION.....	39
BIBLIOGRAPHIE	40
ANNEXES	48
Annexe I : Equation de thèse	48
Annexe II: Flow diagram PRISMA 2009.....	50
SERMENT D'HIPPOCRATE	51

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CA : Canal artériel

CRAT : Centre de référence des agents tératogènes

HR : Hazard ratio

HTAPP : Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né

Moba : The Norwegian Mother and child Cohort Study

OR : Odds ratio

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RR : Risque relatif

SA : Semaine d'aménorrhée

SAN : Syndrome d'abstinence néonatale

SMFM : Society for maternal-fetal committee

TDAH : Trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

INTRODUCTION

En France, les médicaments antalgiques sont prescrits à 72% des femmes enceintes (1). D'après l'étude américaine de Hass DM et al de 2018, 73,4% des femmes a pris au moins un médicament pendant sa grossesse, en excluant les vitamines, les suppléments nutritionnels et les vaccins, dont la moitié au cours du premier trimestre (2). Parmi ces médicaments, les antalgiques représentent 23,7% des consommations pendant la grossesse dont 15,6% au cours du premier trimestre. Le paracétamol (acetaminophen) est l'antalgique le plus utilisé. En effet, 65 à 70% des femmes enceintes américaines et 50 à 60% des femmes enceintes en Europe consomment du paracétamol (3,4). L'acetaminophen reste la molécule la plus prescrite par les professionnels de santé. En médecine générale 90% des consultations se soldent par la prescription d'un médicament (5). En France, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont prescrits à 5.1% des femmes au premier trimestre de la grossesse avec une baisse à 1.2% au deuxième trimestre (1). Les antalgiques opioïdes faibles comme le tramadol représentent la classe d'antalgiques la moins prescrite pendant la grossesse, mais ces prescriptions sont en augmentation notamment aux États-Unis (6). Les médicaments antalgiques traversent la barrière placentaire et un effet délétère materno-foetal ne peut être exclu. Pour des raisons éthiques, il existe peu d'études prospectives randomisées étudiant l'impact de la consommation d'antalgiques pendant la grossesse sur le foetus et leurs conséquences à moyen et long terme sur l'état de santé de l'enfant à naître. Dans ce contexte, une mise à jour des données scientifiques sur la consommation d'antalgiques pendant la grossesse et ses conséquences sur le foetus et l'enfant à naître a été menée par une revue systématique de la littérature.

METHODES

Une revue systématique de la littérature a été menée du 1er novembre 2017 au 31 mars 2018 suivant les recommandations PRISMA (7) et du Hanbook Cochrane (8). Un enregistrement de la revue a été effectué sur PROSPERO, International prospective register of systematic reviews. Trois bases de données ont été interrogées : MEDLINE via PubMed, EMBASE et COCHRANE. La recherche a également porté sur les documents produits en dehors des circuits commerciaux de l'édition et en marge des dispositifs de contrôle bibliographique (littérature grise). Les mots clés utilisés ont été : « pregnancy, analgesics, acetaminophen, paracetamol, opioids, non steroidal anti-inflammatory, pregnancy complications, prenatal exposure, meta-analysis, review, clinical trial, randomized trial, case reports ». Les équations de recherche de chaque base de données sont référencées en annexe I.

Deux examinateurs (LH et AC) ont sélectionné les articles indépendamment sur les trois bases de données après lecture du titre puis de l'abstract de chaque article. En cas de désaccord, un troisième examinateur (CL) a été sollicité de façon indépendante afin de trouver un consensus. Après élimination des doublons, 40 articles ont été inclus dont 27 revues de la littérature, 5 études de cohorte, 1 étude cas-témoin, 1 case report (annexe II).

Les critères d'inclusion étaient la consommation d'antalgiques pendant la grossesse, tous trimestres confondus, le type d'antalgiques (paracétamol/acetaminophen, tramadol, nefopam, AINS, aspirine, opioïdes). Tous les designs d'études étaient inclus. Les articles devaient être publiés en anglais ou en français sans limites de date de publication. Les études animales ainsi que les études portant sur l'utilisation des antalgiques pendant le travail (induction d'accouchement, césarienne, accouchement

voie basse) ont été exclues. Le mésusage des antalgiques était considéré comme un critère d'exclusion.

RESULTATS

1. Métabolisme et physiopathologie des médicaments pendant la grossesse

Pendant la grossesse, les changements physiologiques peuvent affecter la pharmacocinétique des médicaments. Le placenta représente l'interface d'échange entre le fœtus et la mère durant toute la grossesse. Il contrôle le passage de différentes substances (nutriments, oxygène) et des médicaments par diffusion qui sont ensuite pris en charge par des transporteurs jusque dans la circulation fœtale (9,10). L'affinité de liaison des médicaments aux protéines plasmatiques comme l'albumine joue un rôle dans le passage placentaire des molécules puisque le complexe protéine-médicament ne traverse pas la barrière placentaire (11). À la fin du premier trimestre, le taux plasmatique d'albumine décroît et atteint environ 75% de sa normale induisant une augmentation de la fraction libre de molécules non liées et un passage placentaire facilité (12). L'action d'enzymes telle que le cytochrome P450 module le passage placentaire des médicaments et leur expression à la surface du placenta varie au fur et à mesure de la grossesse (13). Selon l'hypothèse de Hakkola et al (14), il existe lors du premier trimestre plus de cytochromes exprimés à la surface du placenta dont le but est de limiter les effets tératogènes potentiels des molécules ingérées par la mère lors de la phase embryonnaire.

L'acetaminophen agit comme un inhibiteur sélectif de la COX-3, sans activité anti-inflammatoire à doses thérapeutiques (15,16). Ses effets antalgique et antipyrétique le positionnent comme le médicament le plus consommé et le plus prescrit pendant la

grossesse. Les AINS comme le diclofénac ou l'ibuprofène agissent comme des inhibiteurs non sélectifs de la COX-1 et COX-2. Les opioïdes et leurs récepteurs agissent comme des régulateurs de croissance pendant le développement embryonnaire. Les opioïdes exogènes agissent en différant la croissance et la migration cellulaire pouvant interférer avec le développement d'un organe pendant l'embryogenèse (17).

2. Paracétamol/Acetaminophen et grossesse

2.1. L'asthme

Le lien entre la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse et l'apparition d'asthme dans l'enfance s'expliquerait par le fait que le paracétamol diminue le glutathion, antioxydant clé du système respiratoire, conduisant ainsi à une inflammation (18–21). Deux études épidémiologiques datant de 1998 et 2000 avaient montré que l'augmentation de l'utilisation de l'acetaminophen depuis les années 1990 a été associée à une augmentation de la prévalence de l'asthme (22,23).

Scialli et al dans leur revue de 2010 (24) avaient inclus principalement des études épidémiologiques. Les auteurs insistaient sur la faiblesse de la plupart des études ayant choisi la variable « sifflements » comme critère prédictif d'asthme dans l'enfance. L'asthme est une maladie complexe où il est difficile de poser un diagnostic certain avant l'âge de six ans. Le symptôme de « sibilants ou sifflements » apparaissant avant l'âge d'un an ou à l'âge de six ans et plus devrait être considéré comme deux variables indépendantes. On considère que seulement 22.5% des enfants ayant eu des débuts de sifflements dans l'enfance et que 46 % des enfants ayant présenté des sifflements « persistants » sont diagnostiqués plus tard comme asthmatiques. L'étude de Shaheen et al de 2002 (25) analysée dans cette revue avait

permis de constituer une cohorte « *Avon* » réunissant des données valables pour 9400 enfants. Un risque significatif d'apparition d'asthme dans l'enfance était retrouvé pour le groupe dont la consommation d'acetaminophen était quotidienne ou quasi quotidienne entre la 20ème et 32ème semaine d'aménorrhée (SA) Odds ratio (OR) ajusté à 2.10 ; IC 95% (1.30-3.41). L'étude danoise de Rebordosa et al en 2008 (26), retrouvée dans quatre de nos revues incluses, avait constitué une cohorte à partir de données nationales de naissances. Cette cohorte comptait 90 549 femmes incluses pendant la grossesse et dans les six mois en post-partum, 66 445 femmes incluses aux 18 mois de l'enfant et 12 733 femmes incluses aux 7 ans de l'enfant. Les auteurs retenaient que l'utilisation d'acetaminophen, quel que soit le terme de la grossesse était associée à une augmentation du risque relatif (RR) d'asthme et de bronchite aux 18 mois de l'enfant (RR 1.18 ; IC 95% 1.13-1.23) ainsi que d'asthme à l'âge de 7 ans (RR 1.15 ; IC 95% 1.02-1.29). Le nombre d'hospitalisations dû à l'asthme au-delà des 18 mois de l'enfant était en augmentation avec un RR de 1.24 ; IC 95% 1.11-1.38. L'étude de cohorte prospective norvégienne de Bakkeheim et al de 2011 (27) avait inclus 3754 enfants, dont 1016 suivis sur dix ans. Une évaluation par questionnaires et des tests des fonctions respiratoires avaient été menés. Aucune association positive n'avait été retrouvée entre la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse et le diagnostic d'asthme à l'âge de dix ans. Cependant, un surrisque d'hyper-réactivité bronchique chez les enfants de sexe féminin avait été rapporté (OR ajusté à 5.48 ; IC 95% 1.37-21.82). La cohorte de Kang et al en 2009 (28) ne concluait pas à une association positive entre acetaminophen et asthme (OR ajusté 0.76 IC 95% 0.53-1.10). Les OR ajustés étaient calculés à partir de modèles de régression logistique tenant compte de facteurs de confusion potentiels. Sur les 3413 participantes à l'étude, 1505 questionnaires avaient été analysés.

La méta-analyse de **Eyers et al en 2011** (29) avait inclus six études. Le critère de jugement principal était le sifflement dans les douze derniers mois d'enfants âgés de 30 à 84 mois. Ces six études n'avaient pas été ajustées en fonction des mêmes facteurs confondants. Les résultats retrouvaient une augmentation du risque de sifflement « commun » chez les enfants dont les mères avaient consommé de l'acétaminophen tous trimestres confondus avec un OR fixe commun à 1.20 (IC 95% 1.11-1.29) et un OR aléatoire groupé à 1.21 (IC 95% 1.02-1.44). La grande hétérogénéité entre les études provenait de différences importantes dans l'âge des enfants inclus dans chaque étude et des différents dosages d'acétaminophen pris par les femmes enceintes. Aucune méta-régression n'avait été faite pour diminuer cette hétérogénéité. Parmi les six études incluses, seule celle de Thengilsdottir et al (30) avait retrouvé en analyse univariée une augmentation significative du risque de tous les types de sifflements (discontinu, persistant, sévère) lorsque la mère avait consommé de l'acétaminophen pendant la grossesse (OR 1.5 ; IC 95% 1.03-2.2). Cependant, cette association n'existait plus dans l'analyse multivariée.

Cheelo et al dans leur méta-analyse de 2015 (31) avaient analysé à travers dix cohortes l'incidence de l'asthme après exposition à l'acétaminophen pendant la grossesse et l'enfance. Les OR des enfants asthmatiques après exposition pendant la grossesse et/ou l'enfance avaient été comparés aux OR des enfants asthmatiques non exposés pendant cette même période. Ces estimations avaient été ajustées selon la population exposée, le trimestre de grossesse, les infections respiratoires et l'augmentation de l'utilisation de l'acétaminophen. Les cinq études rapportant une exposition au premier trimestre retrouvaient une augmentation significative du risque d'asthme avec une grande hétérogénéité des études OR 1.39 ; IC 95% (1.01-1.91), I^2 64.2%, $p=0.03$. Au deuxième trimestre de la grossesse, les résultats de l'étude de

Rebordosa et al de 2008 (26) et de Shaheen et al de 2005 (21) étaient discordants, respectivement OR 1.06 IC 95% (0.92-1.22) et OR 2.15 IC 95% (1.18-3.91) avec un I² à 80%, alors que les études avec exposition au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre tendaient vers une association plus forte (OR combiné 1.49, IC 95% 1.37-1.63) (27,32,33). Andersen et al en 2012 (32), Rebordosa et al en 2008 (26) et Kang et al en 2009 (28) montraient une association positive entre la consommation d'acetaminophen tout au long de la grossesse et l'asthme, cependant, les résultats étant très hétérogènes, ils n'ont pas été mis en commun. Seule l'étude de Shaheen et al de 2005 (21) avait ajusté ses résultats en fonction des infections des voies respiratoires pendant la grossesse et laissait à penser que ces dernières pouvaient jouer un rôle dans l'apparition secondaire d'asthme.

Fan et al en 2017 (34) avaient inclus treize articles dans leur méta-analyse. Les auteurs retrouvaient une augmentation significative du risque d'asthme chez l'enfant (OR 1.19 ; IC 95 % 1.12-1.27, p<0.00001). La consommation d'acetaminophen au 1^{er} trimestre et au 2^e-3^e trimestre était associée à une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant (OR 1.21 ; IC 95% 1.14-1.28, p<0.00001 et OR 1.13 ; IC 95% 1.04-1.23, p=0.005). Cette méta-analyse portait sur des études observationnelles pouvant générer un biais de mémorisation. Les données originales des études étaient parfois manquantes limitant l'analyse en sous-groupe. Dans la méta analyse, les études de Liu et al de 2016 (35) et Magnus et al de 2016 (36) avaient ajusté leurs résultats en fonction des variables fièvre, utilisation d'antibiotiques et infections respiratoires pendant la grossesse.

2.2. Troubles neuro-développementaux

Des études animales avaient mis en évidence des modifications au niveau cérébral du taux de neurotrophines chez la souris ayant ingéré de l'acetaminophen, entraînant des

troubles du comportement et des apprentissages chez les souris adultes (37). L'acetaminophen pourrait interférer avec les hormones maternelles liées au développement cérébral (38–40). La diminution de la capacité à réduire le stress oxydatif après absorption d'acetaminophen a été soulevée (41,42).

Vlenterie et al en 2016 (43) avaient publié une étude de cohorte « The Norwegian Mother and child Cohort Study : Moba ». L'objectif principal était de rechercher une association entre la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse et l'apparition de troubles neuro développementaux chez les enfants à l'âge de 18 mois. L'étude comparait deux groupes, un groupe « courte exposition » à l'acetaminophen de 1 à 27 jours et un groupe « longue exposition » de plus de 28 jours. Les auteurs avaient intégré un score de propension afin de prendre en compte de potentiels facteurs confondants (i.e. la polymédication, la fièvre, les maux de tête, la migraine). Les antécédents familiaux de troubles neuro développementaux ne faisaient pas partie de ces facteurs. Trois groupes de troubles neuro développementaux ont été définis : les troubles psychomoteurs, comportementaux et émotionnels. Sur les 51200 femmes enceintes incluses, 40.5% avaient pris au moins une fois de l'acetaminophen pendant sa grossesse et 8.6% faisaient partie du groupe « longue exposition ». De multiples indications à la consommation d'acetaminophen étaient rapportées par 78.9% des femmes. Les principaux résultats rapportaient qu'une longue exposition à l'acetaminophen était associée à un retard de l'acquisition de la marche OR 1.35, IC 95% (1.07-1.70) et à des problèmes de communication OR 1.38, IC 95%(0.98-1.95), mais ce dernier résultat n'était pas significatif. Aucune association n'avait été mise en évidence dans le groupe « courte exposition ». Une analyse de sensibilité avait été menée afin d'inclure les femmes prenant de l'acetaminophen pour de multiples indications (i.e. céphalées, migraines, fièvre, infection). Cette analyse faisait apparaitre

une divergence par rapport à celle avec le score de propension sur l'item « impact sur la sociabilité de l'enfant » dont la mère avait consommé de l'acetaminophen pendant la grossesse devant un état fébrile OR 2.28 IC 95% (1.39-5.18). Ces résultats étaient comparables aux travaux du même groupe publiés en 2013 pour les enfants de 3 ans (44).

La revue de **Olsen et al de 2017** (45) faisait suite à un communiqué de la « Society for Maternal-Fetal Committee (SMFM) » publié en 2017 concernant les études concluant à une association entre la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse et les troubles neuro développementaux observés chez les enfants (46). La SMFM suggérait qu'il n'existait pas de preuve assez forte pour conclure à une telle association et que l'acetaminophen restait l'antalgique et l'antipyrétique de choix pendant la grossesse. Olsen et al avaient centré leur étude sur des cohortes longitudinales datant de moins de cinq ans en utilisant un système de triangulation. Parmi les études incluses, celle de Brandlistuen et al de 2013 (44) concluait qu'une exposition à l'acetaminophen pendant la grossesse de plus de 28 jours était associée à un retard du développement psychomoteur $\beta=0.24$, IC 95%(0.12-0.51), des troubles de la communication $\beta=0.20$ IC 95% (0.01-0.39), des troubles du comportement $\beta=0.14$ IC 95% (0.01-0.28) et une hyperactivité $\beta=0.24$ IC 95% (0.11-0.38) (44). Les études de Liew et al de 2014 (47) et 2016 (48) reposaient sur une cohorte de 64322 enfants suivis de 5 à 13 ans. Liew et al en 2014 (47) rapportaient qu'une consommation d'acetaminophen pendant la grossesse était associée à une augmentation de troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) : Hazard ratio (HR) 1.37 IC 95% (1.19-1.59), la mise en place d'un traitement pour le TDAH : HR 1.29 IC 95% (1.15-1.44) et des comportements assimilés aux TDAH : RR 1.13 IC 95% (1.01-1.27) (47). Dans l'étude de Liew et al de 2016 (48), les auteurs mettaient en évidence une

association entre l'exposition à l'acetaminophen et une augmentation du risque de troubles du spectre autistique avec hyperkinésie : HR 1.51 IC 95% (1.19-1.92). L'étude de Stergiakouli et al en 2016 (49) avait utilisé la cohorte anglaise « Avon » composée de 7796 enfants suivis jusqu'à l'âge de 7 ans. La consommation d'acetaminophen pendant la grossesse était associée à un risque de troubles des conduites RR 1.42 IC 95% (1.25-1.62), des symptômes d'hyperactivité RR 1.31 IC 95% (1.16-1.49), des troubles émotionnels RR 1.29 IC 95% (1.09-1.53) et des difficultés dites globales RR 1.46 IC 95% (1.21-1.77).

Ystrom et al en 2017 (50) s'étaient appuyés sur la cohorte norvégienne « Moba » incluant 114 744 enfants nés entre 1999 et 2009. Les données avaient été recueillies par questionnaire à la 18ème SA, plus tardivement pendant la grossesse et en post-partum et avaient été analysées lorsque les enfants avaient atteint l'âge de six mois, un an et demi et trois ans. Le critère de jugement principal était le diagnostic d'hyperkinésie recueilli à partir d'un registre patient « The Norwegian Patient Registry ». Les enfants présentant le symptôme d'hyperkinésie étaient considérés comme porteur de TDAH. Sur les 112 973 enfants inclus, 2% avaient eu un diagnostic de TDAH et 46,7% des mères avaient consommés de l'acetaminophen dont 27% au cours premier trimestre. Les auteurs retrouvaient une association entre la consommation d'acetaminophen pendant la grossesse et le diagnostic de TDAH ajusté sur la présence de symptômes de TDAH chez les parents : HR 1.20 IC 95% (1.09-1.32) ainsi qu'ajusté en fonction de plusieurs facteurs confondants HR 1.12 IC 95% (1.02-1.24). La consommation d'acetaminophen supérieure à 29 jours pendant la grossesse était associée à une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant (HR 2.20 IC 95% 1.50-3.24). Les résultats ajustés en fonction de l'indication retrouvaient un risque plus important de TDAH pour les enfants lorsque l'acetaminophen était utilisé

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 foétale

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^{ème} 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'acetaminophen 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 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochem Pharmacol.* 1996;
15. Burdan F, Chalas A, Szumilo J. Cyclooxygenase and prostaglandins-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. 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)

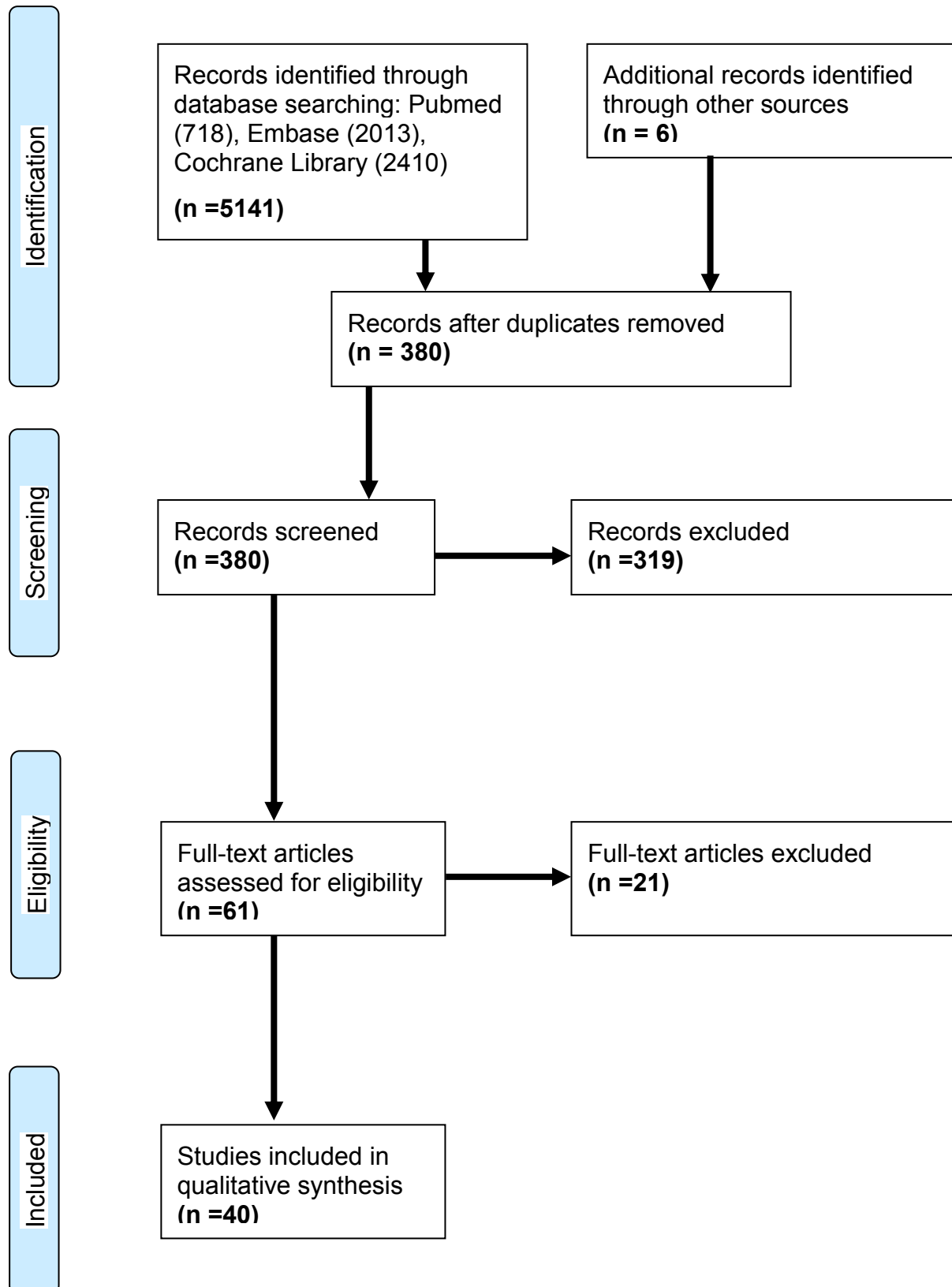
COCHRANE

#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 :