



AINS et grossesse: encore des éléments qui font préférer le paracétamol.

Deux études suggèrent un risque accru de fausse couche après la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) au cours du premier trimestre de la grossesse. Une augmentation du risque malformatif (notamment cardiaque) pourrait également être liée à une prise d'AINS au premier trimestre de la grossesse. Ce potentiel tératogène reste toutefois incertain. En pratique, une évaluation au cas par cas de la balance bénéfiques/risques des AINS au cours du premier trimestre de la grossesse devrait toujours être entreprise et le paracétamol devrait, autant que possible, être préféré.

Une étude de cohorte prospective sur les facteurs de risque des fausses couches a mis en évidence une augmentation en cas d'utilisation d'AINS au cours du premier trimestre (1'055 femmes enceintes identifiées dans un réseau de soins aux Etats-Unis, dont 53 avaient pris des AINS). Après prise en compte de facteurs confondants (âge maternel, gestité, parité, tabac, alcool, fièvre, diabète, hypertension, acide folique), le risque relatif (RR) de faire une fausse couche s'élevait à 1,8 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) entre 1 et 3.2). L'association statistique était plus forte si l'utilisation d'AINS se prolongeait au delà d'une semaine (RR : 8.1 ; IC95% 2.8-23.4) ou si la prise avait lieu tout près de la période de la conception (RR : 5.6 ; IC95% 2.3-13.7). Aucun lien n'a été mis en évidence avec la prise de paracétamol, signalée par 172 femmes [1]. Une autre étude, cette fois de type cas-témoins conduite dans une région du Danemark a également mis en évidence une augmentation du risque de fausse couche associée à la dispensation d'AINS (1599 femmes ayant eu une fausse couche dont 45 d'entre elles avaient reçu une prescription contenant des AINS ; témoins: 15'990 femmes ayant eu une grossesse évoluant jusqu'à terme). L'association était d'autant plus forte que la prescription était proche de la date de fausse couche [2].

Quatre études portant sur la recherche d'un éventuel effet malformatif des AINS en début de grossesse sans permettre une évaluation précise du risque [3]. Une étude de cohorte conduite par le même groupe danois n'a pas mis en évidence d'augmentation des malformations congénitales chez les nouveau-nés de mères ayant des AINS (RR : 1.0 ; IC95% 0.8-1.7) [2]. Une autre étude de cohorte prospective conduite en Suède portant sur le suivi de 279734 grossesse dont 2'557 avec exposition à un AINS en début de grossesse n'a pas montré d'augmentation du risque malformatif global (RR : 1.0 ; IC95% 0.8-1.3 mais a par contre identifié une augmentation du risque relatif de malformation cardiaque associé à la prise d'AINS en début de grossesse (RR : 1.9 ; IC95% 1.3-2.6) ainsi

qu'un risque augmenté de fente labio-palatine (RR : 2.61 ; IC95% 1.01-6.78 ; seulement 6 cas) [4]. Une étude cas-témoins conduite en Suède, comparant la prise médicamenteuse chez les mères de 5'015 enfants atteints de malformation cardiaque avec celle de 577'730 témoins, débouché sur une liste de 10 médicaments plus fréquemment prescrits chez les mères ayant donné naissance à des enfants avec une malformation cardiaque. Celle-ci contenait le naproxène [5]. Une autre étude cas-témoins menée au Canada a inclus 93 nouveau-nés présentant une malformation congénitale nés de 1'056 femmes ayant reçu une prescription d'AINS au premier trimestre et 2'478 nouveau-nés sans anomalie nés de femmes n'ayant pas reçu de prescriptions d'AINS. Le risque relatif pour toutes les anomalies congénitales confondues était de 2.2 (IC95% 1.7-2.9), celui pour les anomalies de fermeture du septum cardiaque de 3.3 (IC95% 1.9-6.0), et celui pour les malformations de l'appareil respiratoire de 9.6 (IC95% 3.1-29.6) [6].

Pour l'heure, on manque encore de données pour confirmer formellement une augmentation du risque de fausse couche associée à la prise d'AINS pendant le premier trimestre, voire en période périconceptionnelle. Les résultats méritent toutefois d'être considérés comme un signal. L'éventuelle augmentation du risque de malformation cardiaque associée aux AINS reste, quant à elle difficile à évaluer le nombre de cas observé demeurant faible, et les éventuels facteurs confondants n'étant pas exclus. Quoi qu'il en soit, en attendant la confirmation ou l'infirmerie de ces résultats par de nouvelles observations, une évaluation au cas par cas de la balance bénéfices/risques des AINS au cours du premier trimestre de la grossesse est recommandée. Dans les situations où l'antalgie est recherchée, le paracétamol devrait tant que possible être préféré. Cette molécule possède le double avantage d'être considérée comme sans danger au premier trimestre et de ne souffrir d'aucune limitation pendant les deux autres trimestres. Finalement, il ne paraît pas nécessaire d'inquiéter les patientes exposées fortuitement.

Références

1. Li DK et al. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage. *BMJ* 2003;327:368.
2. Nielsen GL et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-270.
3. No NSAIDs during pregnancy. *Prescrire Int.* 2007;16(87):23.
4. Ericson A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15(4):371-375.
5. Källén BA et al. Maternal drug use in early pregnancy and infant

cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17(3):255-261.

6. Ofori B et al. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs : a nested case-control study. *Birth Defect Res* 2006;77:268-279.

Alice Panchaud, Thierry Buclin, le 05.04.2007