



Le paracétamol reste l'antalgique de 1er choix pendant la grossesse.

Deux études épidémiologiques scandinaves sèment le doute sur la sécurité d'emploi du paracétamol pendant la grossesse. L'interprétation alarmiste des résultats, véhiculée dans les médias ces dernières semaines, demande à rappeler que le paracétamol reste l'antalgique de palier I de premier choix pendant la grossesse en raison de son profil de sécurité favorable bien établi.

La très large utilisation du paracétamol a permis de collecter plusieurs milliers de données d'exposition à ce principe actif pendant la grossesse. La grande majorité des études épidémiologiques portant sur sa sécurité d'emploi pendant la grossesse ont conclu:

- à l'absence d'association entre l'exposition au 1er trimestre et l'augmentation du risque tératogène de base (2 à 3 %);
- à l'absence d'association avec des malformations spécifiques;
- à l'absence d'effets foetotoxiques après utilisation au 2e et 3e trimestre.

Ces dix dernières années, plusieurs études ont montré des résultats discordants. Certaines suggéraient un effet protecteur d'une exposition au paracétamol pendant la grossesse (p. ex. sur la survenue de malformations telles que anencéphalie, craniorachischisis, encéphalocèle, malformation de l'oreille, fente labiopalatine et gastroschisis) et d'autres un effet délétère (p. ex. augmentation du risque de cryptorchidie ou majoration du risque d'asthme dans l'enfance).

Les failles méthodologiques soulevées (p. ex. biais par variables confondantes ou réalisation de tests multiples) et le manque de reproductibilité de ces études ont rendu leurs résultats discutables. Elles n'ont, par ailleurs, jamais conduit à des modifications dans les recommandations sur l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse.

Pas de lien de cause à effet établi

Dernièrement, deux études de cohortes scandinaves [1-2] ont permis d'observer une association entre l'usage prolongé de paracétamol pendant la grossesse et un risque augmenté d'altération du développement chez l'enfant exposé (facultés motrices, difficultés de communication ou problèmes comportementaux de type troubles du déficit d'attention/hyperactivité).

Si le niveau d'augmentation du risque est difficilement interprétable pour l'une des deux études [1], l'augmentation du risque de troubles du déficit d'attention/hyperactivité chez l'enfant, observé dans la deuxième étude, était limitée (Hazard ratio: 1.13; Intervalle de confiance 95% 1.01-1.27) [2].

Pour réaliser une interprétation correcte de ces résultats, il paraît important de rappeler que les études épidémiologiques permettent seulement de mettre en évidence des associations statistiques entre une maladie et certains facteurs d'exposition. Elles ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet puisque les associations observées peuvent également être dues à un ou plusieurs autres facteurs.

Impossible de mesurer les facteurs confondants

Ces facteurs, dits confondants, sont liés à la fois au facteur d'exposition étudié et à la maladie. Ce type de variable peut induire de fausses associations (biais) entre le facteur d'exposition étudié et la survenue de la maladie, et conduire à une interprétation erronée des résultats. Or, il est quasi impossible de mesurer de façon exhaustive ces facteurs confondants dans les approches de cohortes telles que utilisées dans les deux études scandinaves. Par exemple, dans ces deux études, les associations observées étaient fortes après une utilisation prolongée de paracétamol (p.ex. supérieure à 28 jours dans l'étude norvégienne).

Même si les auteurs interprètent cela comme un possible effet dose-réponse, un tel profil d'utilisation du paracétamol pendant la grossesse ne peut pas être considéré comme standard. Ce profil maternel particulier est probablement associé à plusieurs facteurs de risque d'altération du développement de l'enfant (p. ex. affections psychiques maternelles, pathologies maternelles, facteurs génétiques, contexte psychosocial, etc.), non mesurés dans ces deux études, mais qui pourraient expliquer les résultats observés. C'est pourquoi la prudence reste de mise dans l'interprétation de résultats issus de ce type d'étude et nécessite souvent que ceux-ci soient confirmés par d'autres études avec des approches de recherche différentes.

Recommandations nationales et internationales

Les sociétés savantes européennes et nord américaines (www.entis-org.eu; www.mothertobaby.org), réunies en septembre 2014 à Toronto, ont rappelé que ce type de résultats devaient être interprétés avec la plus grande prudence. Elles ont également confirmé que le paracétamol restait l'antalgique de palier I de 1er choix pendant la grossesse en raison de son profil de sécurité favorable.

Les alternatives sont les AINS (1er choix: ibuprofène) mais dont le profil de sécurité est nettement moins favorable pendant la grossesse. Son utilisation ne devrait être que très ponctuelle dès la 12e semaine de grossesse (altération possible de la maturation des reins) et totalement contre-indiquée à partir de la 28e semaine (en raison du risque avéré de fermeture prématurée du canal artériel).

Si aucune prise médicamenteuse n'est anodine pendant la grossesse et nécessite une indication valide, il paraît important de rappeler que certaines pathologies maternelles peuvent également être à risque pour la

mère ou l'enfant à naître (p. ex. fièvre élevée). C'est pourquoi toute décision thérapeutique doit reposer sur une évaluation bénéfice risque individualisée. En interprétant correctement les données de sécurité disponibles, les professionnels de santé peuvent contribuer à ce que ces évaluations soient effectuées de façon rationnelle.

Littérature

[1] Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013 Dec;42(6):1702-13.

[2] Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014 Apr;168(4):313-20.

Alice Panchaud, David Baud, 14.11.2014