

# AINS: données d'innocuité durant la grossesse et l'allaitement

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés dans la population générale pour le soulagement de douleurs d'étiologies variées. Certaines précautions s'imposent quant à leur utilisation chez la femme enceinte, dépendant du stade de la grossesse, de l'indication thérapeutique et de la durée de traitement. Dans cet article, nous discuterons des données d'innocuité et des risques des AINS propres à chaque stade de la grossesse ainsi que des données sur l'exposition par le lait maternel.

Texte rédigé par **Caroline Morin**, B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine.

Texte original soumis le 11 mars 2008.

Texte final remis le 3 avril 2008.

Révision : Line Leduc, MD, FRCSC, CHU Sainte-Justine.

## Période péri-conceptionnelle

### Fertilité

Les prostaglandines ont différents rôles à jouer dans le processus d'ovulation. Elles induisent la mobilisation des cellules de la granulosa et de la thèque interne et sont impliquées dans la génération d'enzymes protéolytiques menant à la rupture du follicule dominant et à la libération de l'ovule<sup>1</sup>.

Quelques études et séries de cas suggèrent que la prise d'AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, pourrait être responsable de difficultés à concevoir liées à l'absence ou au retard de la rupture du follicule dominant<sup>1</sup>.

Ce syndrome du follicule lutéinisé non rompu a été mis en évidence chez les animaux ainsi que dans trois études cliniques chez l'humain. À la suite de l'administration d'AINS chez des femmes qui ovulaient normalement au départ, on a observé une différence significative du taux d'ovulation entre les groupes placebo et AINS<sup>1</sup>. Trois séries de cas s'ajoutent à ces données. Ces séries comprennent 10 femmes avec prise chronique d'AINS et ayant une période d'infertilité variant de 8 mois à 5 ans. Suivant l'arrêt de l'AINS, une grossesse ou une ovulation a été documentée dans les trois semaines à six mois subséquents<sup>1</sup>.

Il est difficile d'établir l'incidence réelle d'infertilité associée à la prise d'AINS. Toutefois, cette infertilité est réversible à l'arrêt de l'AINS. On pourrait recommander aux femmes ayant une histoire d'infertilité d'éviter la prise d'AINS lorsqu'elles tentent de concevoir.

### Avortements spontanés

Deux équipes de chercheurs ont observé une association entre la prise d'AINS et un risque augmenté d'avortement spontané<sup>3-5</sup>. Ces étu-

des ont été critiquées en raison de la difficulté à contrôler pour certains facteurs confondants, entre autres pour l'indication thérapeutique de prise d'AINS ou encore pour la prise d'autres médicaments. Une de ces équipes a fait de nouvelles analyses à la suite de la mise à jour de leurs banques de données et d'informations plus précises sur les avortements spontanés; on a alors observé une tendance vers une augmentation du risque d'avortements spontanés, avec un effet atténué (la différence entre les groupes n'était plus statistiquement significative)<sup>5</sup>. L'étude menée par l'autre équipe de chercheurs observait une association plus forte pour une prise autour de la conception ou pour une prise de plus d'une semaine<sup>4</sup>. La période évaluée pour la prise de plus d'une semaine allait du début de la grossesse jusqu'à 20 semaines, mais on ne s'attendrait pas à ce qu'une prise après le premier trimestre puisse affecter cette issue de grossesse. Une prise de moins d'une semaine ou éloignée de la conception n'était pas associée à une augmentation du risque.

Les prostaglandines jouent un rôle dans l'implantation du blastocyste au niveau de l'endomètre et dans l'angiogenèse pour la formation du placenta<sup>1</sup>. Ainsi, il est biologiquement plausible que la prise d'un inhibiteur de la synthèse de prostaglandines au premier trimestre puisse affecter cette implantation.

En pratique, il est très peu probable qu'une prise sporadique d'AINS au premier trimestre puisse augmenter le risque d'avortement spontané, en particulier lorsqu'on s'éloigne de la période de conception. Bien que l'association ne soit pas tout à fait claire, on ne peut exclure qu'une prise chronique d'AINS au premier trimestre puisse augmenter ce risque,

### Cas clinique

Ariane, 29 ans, vient vous voir pour vous demander conseil par rapport à la prise de naproxène qu'elle prend occasionnellement pour le soulagement de migraines. Elle ne prend pas d'autre médicament et ne présente pas d'autre problème de santé. Elle désire tomber enceinte dans les prochains mois. Elle n'a pas d'enfant, mais a fait deux fausses couches ces deux dernières années. On lui a dit que la prise de naproxène pouvait provoquer une fausse couche et elle s'inquiète particulièrement de ce risque.



Université de Montréal  
Faculté de pharmacie

Chaire pharmaceutique  
Famille Louis Boivin  
Médicaments, grossesse et allaitement



HÔPITAL  
SAINTE-JUSTINE  
Pour l'amour des enfants

ce qui, toutefois, n'est pas nécessairement une contre-indication à leur utilisation.

## Prise d'AINS au 1<sup>er</sup> trimestre

### Anomalies structurelles

Jusqu'à tout récemment, on n'avait pas observé d'augmentation du risque de base de malformations majeures à la suite de la prise d'AINS au premier trimestre. Certaines études ont depuis rapporté une association avec un risque augmenté de malformations cardiaques. Les investigateurs du Baltimore-Washington Infant Study ont identifié la prise d'ibuprofène comme facteur de risque d'anomalies cardiaques. Les données de cette étude sont difficilement accessibles, mais elles sont citées par d'autres auteurs<sup>6-8</sup>. Les autres études sont présentées au tableau I. D'autres études n'ont pas pu confirmer cette augmentation du risque d'anomalies cardiaques et de nouvelles données seront nécessaires pour clarifier cette association. On n'a pas associé la prise d'AINS à d'autres anomalies structurelles. Bien qu'une étude ait associé la prise d'ibuprofène à un risque augmenté de gastroschisis, une anomalie de la fermeture de la paroi abdominale (RC 4,0, non statistiquement significatif)<sup>9</sup>, deux autres études n'ont pas observé d'association<sup>10,11</sup>. Une étude rapporte une association entre la prise de naproxène et des fentes orales<sup>6</sup>. Cette observation se basait sur cinq cas de fentes orales et, à ce jour, aucun autre investigateur n'a rapporté d'association entre cette anomalie et la prise d'AINS. Ainsi, en conseillant une femme sur le risque d'anomalies structurelles, on lui rappellera que le risque de base de malformations majeures, de l'ordre de 2 % à 3 % dans la population générale, n'est pas augmenté à la suite de la prise d'AINS<sup>12</sup>. Toutefois, un risque augmenté d'anomalies cardiaques ne peut être exclu. L'association entre la prise d'AINS et les anomalies cardiaques n'est pas claire, mais si un tel risque existe, il serait de l'ordre de 1,4 % à 3,3 %, comparativement à un risque de base d'environ 1 % dans la population générale<sup>12</sup>. L'exposition à quelques doses durant la période d'organogénèse ne nécessite probablement pas de suivi particulier.

### Fœtotoxicité associée à la prise d'AINS aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres

La prise d'AINS dans la deuxième moitié de la grossesse, particulièrement au troisième trimestre, a été associée à diverses complications fœtales et néonatales : oligohydramnios (diminution de la quantité de liquide amniotique), constriction ou fermeture du canal artériel *in utero* pouvant mener à une hypertension pulmonaire, puis à une insuffisance cardiaque

droite<sup>15</sup>. Des morts *in utero* sont aussi rapportées<sup>15</sup>. Les risques pour le nouveau-né incluent aussi le syndrome de détresse respiratoire, l'insuffisance rénale, l'hémorragie intra-ventriculaire, la dysplasie broncho-pulmonaire et l'entérocolite nécrosante<sup>15</sup>. Le risque de ces complications est augmenté lorsque l'administration de l'AINS et la naissance de l'enfant sont rapprochées<sup>16</sup>. Des séquelles ou des décès ont été rapportés chez la moitié des nouveau-nés ayant présenté des effets indésirables liés à la prise d'AINS en fin de grossesse dans une revue de 40 cas publiés<sup>17</sup>.

Pour l'aspirine, on sait qu'une prise inférieure ou égale à 150 mg par jour, même au troisième trimestre, n'est pas associée à des anomalies<sup>18</sup>.

### Effets sur le canal artériel/toxicité pulmonaire

Le canal artériel est une structure propre à la circulation sanguine fœtale et se ferme dans les jours suivant la naissance de l'enfant. Il s'agit d'un petit vaisseau sanguin entre l'artère pulmonaire et l'aorte, permettant au sang sortant du cœur de passer en majorité directement dans la circulation périphérique sans passer par les poumons<sup>19</sup>. Une constriction importante ou une fermeture du canal artériel *in utero* dévierait la circulation sanguine vers les poumons qui ont, avant la naissance, un système vasculaire de haute résistance<sup>19</sup>. Un afflux sanguin important aux poumons pourrait mener à une hypertension pulmonaire chez l'enfant. *In utero*, les prostaglandines E2 contribuent à la vasodilatation pulmonaire et

Tableau I

### Études portant sur le risque d'anomalies structurelles associées aux AINS

#### TYPE D'ANOMALIE : MALFORMATIONS MAJEURES (TOUTES CONFONDUES)

##### Études portant sur l'exposition au premier trimestre

- Étude épidémiologique (États-Unis)<sup>13</sup> :
  - Pas d'augmentation du risque de base de malformations majeures de façon générale
    - Exception : diflunisal (7,4 %), indométhacine (6,1 %). Toutefois, ces résultats proviennent d'une étude où l'analyse de facteurs confondants (p. ex., autres médicaments, pathologies de la mère) n'était pas faite. Les données rassurantes avec les autres AINS laissent croire qu'on peut s'attendre à la même innocuité pour tous les AINS cités dans cette étude.
    - Nombre d'expositions en ordre d'importance : ibuprofène (n = 3178), naproxène (n = 1448), diflunisal (n = 258), fénoprophène (n = 191), piroxicam (n = 161), indométhacine (n = 114), kétoprofène (n = 112), sulindac (n = 69), diclofénac (n = 51), phénylbutazone (n = 27)
- Étude épidémiologique (Danemark)<sup>3</sup> :
  - Absence d'association entre la prise d'AINS et des anomalies congénitales
  - Nombre d'expositions aux AINS : 1106
- Étude prospective (Suède)<sup>6,7</sup> :
  - Deux études publiées à partir du même registre, la plus récente incluant toutes les données.
  - Absence d'association avec des anomalies congénitales de façon générale, mais association avec anomalies cardiaques (voir prochaine case).
  - Nombre d'expositions : ibuprofène (n = 4124), naproxène (n = 1679), diclofénac (n = 1362)
- Étude cas-témoin (Québec)<sup>8</sup> :
  - Augmentation du risque de base de malformations (RC 2,21), probablement attribuable à l'augmentation du risque d'anomalies des septums cardiaques (voir prochaine case). Pas d'association avec d'autre anomalie.
  - Nombre d'expositions aux AINS : 1056. AINS les plus prescrits : naproxène (n = 388), ibuprofène (n = 282), célécoxib (n = 102), diclofénac (n = 100), rofécoxib (n = 171).

#### TYPE D'ANOMALIE : MALFORMATIONS CARDIAQUES

##### Études portant sur l'exposition au premier trimestre

- Étude prospective (Suède)<sup>6,7</sup> :
  - Les données les plus récentes de ce registre montrent un RC de 1,7 pour les anomalies cardiovasculaires à la suite de la prise de naproxène (risque absolu de 1,4 %). Il n'y avait pas d'association entre la prise de diclofénac ou d'ibuprofène et des anomalies cardiovasculaires.
- Étude cas-témoin (États-Unis)<sup>14</sup> :
  - Absence d'association entre la prise d'AINS et des CIV
- Étude cas-témoin (Québec)<sup>8</sup> :
  - Augmentation du risque d'anomalies des septums cardiaques (RC 3,34)
  - Lors de la comparaison de l'association par AINS : association significative pour l'ibuprofène seulement

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CIV : communication inter-ventriculaire ; RC : rapport de cote

**Tableau II**  
**Données d'innocuité en grossesse de certaines autres options de traitement aigu de la douleur (adapté de référence 18)**

Médicament	Données d'innocuité et recommandations
<b>DOULEURS D'ÉTILOGIES VARIÉES</b>	
Acétaminophène	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Analgésique de choix durant tous les trimestres.</li> <li>■ Plus de 11 000 expositions au premier trimestre sans association avec des anomalies.</li> </ul>
Opiacés	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pas d'association entre la prise d'opiacés et des anomalies.</li> <li>■ Un suivi pour un sevrage possible chez le nouveau-né est recommandé lors d'utilisation soutenue en fin de grossesse.</li> <li>■ Au premier trimestre, la codéine est l'opiacé dont l'utilisation est la mieux documentée (n &gt; 7000), suivi de l'oxycodone (n ~ 360). La morphine, quoique moins documentée, a une structure semblable à la codéine et constitue aussi une option de premier recours parmi les opiacés. Nous n'avons pas de données avec le tramadol ou le fentanyl, et une dizaine de cas seulement avec l'hydromorphone.</li> <li>■ Après le premier trimestre, on dispose d'une expérience clinique avec l'utilisation d'hydromorphone et de fentanyl, sans association avec des anomalies.</li> </ul>
<b>CÉPHALÉES ET MIGRAINES</b>	
Association butalbital + codéine + aspirine + caféine	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Une prise sporadique n'est pas associée à des anomalies. On évitera une prise prolongée. La prise est contre-indiquée sans supervision médicale à partir de 27 à 28 semaines de grossesse en raison du contenu en aspirine.</li> <li>■ Butalbital : environ 1200 expositions au premier trimestre sans association avec des anomalies.</li> <li>■ Aspirine : pour la dose analgésique, se référer aux données des AINS.</li> <li>■ Caféine : Pas d'évidence qu'une prise de moins de 300 mg par jour puisse être associée à des anomalies.</li> </ul>
Triptans	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Environ 1200 expositions au sumatriptan au premier trimestre sans augmentation du risque de base de malformations majeures.</li> <li>■ La nature rétrospective ou observationnelle des études avec le sumatriptan, le peu de données disponibles après le premier trimestre et l'expérience clinique très limitée chez la femme enceinte en font une option à considérer en dernier recours.</li> <li>■ Il n'existe que peu ou pas de données avec les autres triptans.</li> </ul>
<b>DOULEUR MUSCULOSQUELETTIQUE</b>	
Triéthanolamine salicylate	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'application de 10 g d'une crème concentrée à 10 % mène à des concentrations sériques d'acide salicylique correspondant à moins de 1 % de ce que l'on mesure à la suite de la prise d'un comprimé d'aspirine 500 mg. On ne s'attend pas à ce que cette exposition puisse être associée à des anomalies puisqu'on sait qu'une prise inférieure ou égale à 150 mg d'aspirine par jour à tous les trimestres n'est pas associée à des anomalies. On évitera l'application de chaleur ou un massage simultané qui pourrait augmenter l'absorption percutanée du produit.</li> <li>■ Le salicylate de méthyle mène à une exposition systémique de salicylates plus importante. On n'a pas de données avec l'utilisation de menthol, d'huile d'eucalyptus ou de capsaïcine.</li> </ul>
Relaxants musculaires :	
■ cyclobenzaprine	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cyclobenzaprine : près de 600 expositions au premier trimestre sans association avec des anomalies.</li> <li>■ Structure chimique proche de celle de l'amitriptyline avec laquelle on a un bon recul d'utilisation sans association avec des anomalies.</li> </ul>
■ méthocarbamol	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Méthocarbamol et orphénadrine : environ 400 expositions au premier trimestre pour chacun de ces médicaments, sans association avec des anomalies.</li> </ul>
■ orphénadrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ En pratique, les données sur l'utilisation de méthocarbamol ou d'orphénadrine chez la femme enceinte restent limitées. On privilégiera l'utilisation de cyclobenzaprine comme relaxant musculaire.</li> </ul>

du canal artériel<sup>19,20</sup>. Une diminution des prostaglandines secondaire à la prise d'AINS pourrait affecter ces structures.

Une récente méta-analyse de 8 études a conclu à un risque de fermeture du canal artériel *in utero* 15 fois plus élevé lors d'une exposition à un AINS au troisième trimestre<sup>15</sup>. La durée de traitement était le plus fréquemment de 48 à 72 heures, dans le but de prévenir le travail pré-terme. On a observé au total 22 cas de fermeture du canal artériel sur 217 expositions à un AINS comparativement à aucun cas dans le groupe témoin. Le risque de constriction du canal artériel est lié à l'âge gestationnel. On estime que la constriction est rare avant 27 semaines de grossesse<sup>13,20,21</sup>. Elle augmente par la suite et surviendrait dans 50 % à 70 % des cas à 32 semaines et dans 100 % des cas à partir de 34 semaines<sup>21</sup>. La constriction ne mène pas nécessairement à la fermeture du canal artériel; elle est réversible le plus souvent dans les 48 heures suivant l'arrêt de l'AINS<sup>21</sup>. Pour certains auteurs, le risque de toxicité cardiopulmonaire est peut-être plus faible avant 32 semaines<sup>16</sup>. Lors d'une exposition prolongée en deuxième moitié de grossesse, des lésions tissulaires ne peuvent toutefois pas être exclues<sup>16</sup>. Une étude a évalué de façon spécifique le risque de constriction du canal artériel en fonction de l'âge gestationnel<sup>22</sup>. Une constriction a été observée chez 50 % des fœtus de 24,7 à 35 semaines de gestation. La constriction était détectée à un âge gestationnel moyen de 30,9 ± 2,3 semaines et en moyenne 5 jours après le début du traitement. Une constriction était présente chez 70 % des fœtus exposés à 31 semaines, menant les auteurs à recommander la prudence, particulièrement à partir de ce stade de grossesse. Le retour aux valeurs normales était observé après l'arrêt de l'AINS. On a noté un cas de constriction dans cette étude chez un fœtus de 24 5/7 semaines.

#### Toxicité rénale

Les prostaglandines influencent la circulation sanguine au niveau des reins<sup>20</sup>. La prise d'AINS peut affecter la fonction rénale du fœtus en levant l'action vasodilatatrice des prostaglandines, menant à une diminution du débit urinaire et ainsi une diminution du liquide amniotique (oligohydramnios)<sup>16,21</sup>. On a rapporté des cas d'oligohydramnios irréversible avec anurie à la suite d'une exposition de plusieurs semaines dans la deuxième partie de la grossesse<sup>21</sup>.

La fonction rénale commence sa production d'urine environ entre la 10<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse, et la néphrogénèse est achevée vers la 35<sup>e</sup> semaine, ce qui explique que le risque de toxicité rénale secondaire aux AINS soit présent surtout dans la deuxième moitié de la grossesse<sup>16</sup>.

On estime qu'un oligohydramnios apparaît chez 70 % à 80 % des patientes durant la première semaine de traitement et se résout généralement dans les jours suivant l'arrêt du médicament<sup>13,20</sup>. Une anurie transitoire, mais aussi persistante a été rapportée chez des nouveau-nés exposés dans les 24 heures précédant l'accouchement<sup>20</sup>.

### Recommandations après le 1<sup>er</sup> trimestre

Certains auteurs recommandent d'éviter l'utilisation d'AINS à visée antalgique ou antipyrétique en deuxième moitié de grossesse<sup>17</sup>. D'autres considèrent qu'une utilisation à partir de 28 semaines est relativement contre-indiquée et devrait s'accompagner d'un suivi médical si un traitement est nécessaire, avec un arrêt du traitement dès qu'un effet indésirable se manifeste<sup>21</sup>.

Ainsi, à partir des données précédentes, on peut tirer les principes suivants en ce qui concerne la prise d'AINS après le premier trimestre pour le soulagement de la douleur :

- Une prise sporadique avant la 27<sup>e</sup>-28<sup>e</sup> semaine de grossesse n'est pas associée à des anomalies.
- La prise sporadique est à éviter à partir de 27-28 semaines de grossesse.
- Une prise prolongée est déconseillée après le premier trimestre.
- À partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, on devrait être particulièrement prudent et n'utiliser les AINS que de façon sporadique.
- D'autres conduites cliniques pourraient être envisagées au cas par cas, mais devraient alors s'accompagner d'un suivi médical. À titre d'exemple, certains centres administrent des AINS jusqu'à 32 semaines de grossesse tout en considérant que c'est pour une durée maximale de 24 heures entre 28 et 32 semaines. S'il y avait des effets indésirables chez le fœtus dans ce contexte, ils devraient être réversibles.

La toxicité fœtale est rapportée surtout avec l'indométhacine, car c'est l'AINS qui a été le plus étudié pour le traitement du travail préterm. Des effets toxiques sont aussi rappor-

**Tableau III**

### Données sur l'estimation de l'exposition du nourrisson aux AINS par le lait maternel (adapté de la référence 18)

Médicament	Estimation de la dose maximale reçue par le lait maternel pour un nourrisson exclusivement allaité
<b>AINS NON SÉLECTIFS</b>	
Diclofénac	1 % de la dose pédiatrique
Diffunisal	5,5 % de la dose maternelle ajustée au poids
Floctafénine	2,7 % de la dose maternelle ajustée au poids
Flurbiprofène	5 % de la dose pédiatrique
Ibuprofène	1 % de la dose pédiatrique
Indométhacine	4 % de la dose néonatale pédiatrique
Kétorolac	1 % de la dose pédiatrique (indiqué en pédiatrie seulement pour administration de dose unique)
Acide méfénamique	1 % de la dose maternelle ajustée au poids
Naproxène	3,6 % de la dose pédiatrique
Piroxicam	16 % de la dose pédiatrique
Ténoxycam	4,5 % de la dose maternelle ajustée au poids
Acide tiaprofénique	1 % de la dose pédiatrique
<b>AINS SÉLECTIFS DE LA COX-2</b>	
Célécoxib	2 % de la dose pédiatrique (jusqu'à 8,6 % dans une étude où la méthode rend toutefois difficile l'interprétation des résultats)

tés avec d'autres AINS et on estime que le risque est similaire pour tous les AINS<sup>13</sup>.

### D'autres options

Les données d'exposition en grossesse de certaines options de traitement de la douleur autres que les AINS sont présentées au tableau II. La pertinence d'utiliser ou non un de ces médicaments variera selon le type de douleur, le stade de la grossesse et les autres particularités propres à la situation clinique. Les données présentées ne sont pas nécessairement des suggestions de traitement, mais concernent plutôt les médicaments pour lesquels les professionnels de la santé se font le plus souvent questionner par rapport à l'innocuité en grossesse.

### Allaitement

Les données connues sur l'exposition estimée du nourrisson aux AINS par le lait maternel

sont présentées au tableau III. L'estimation de la dose reçue par le nourrisson est comparée à la dose pédiatrique lorsque cette dernière est connue. Pour les médicaments où une dose pédiatrique n'a pas été établie, la comparaison est faite par rapport à la dose maternelle ajustée au poids. Rappelons qu'une exposition à moins de 10 % de la dose maternelle ajustée au poids peut être considérée acceptable durant l'allaitement<sup>23</sup>. Plusieurs AINS peuvent être utilisés chez la femme qui allaite et ils sont particulièrement utiles pour le soulagement de douleurs liées au post-partum telles que les mastites. Mentionnons l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac, l'indométhacine et le flurbiprofène<sup>18</sup>. D'autres agents pourraient aussi être utilisés. Le choix repose sur l'utilisation documentée en pédiatrie, l'expérience d'utilisation en pratique, la faible exposition pour le nourrisson ou encore sur

### Résolution du cas clinique

Vous transmettez les informations suivantes à Ariane :

- Certains auteurs suggèrent une augmentation du risque d'avortement spontané, en particulier lors d'une prise autour de la conception ou pour une durée de plus d'une semaine. On ne s'attend pas à ce qu'une prise occasionnelle puisse augmenter ce risque.
- Si elle a de la difficulté à concevoir, l'arrêt du naproxène pourra être envisagé.
- L'utilisation de naproxène est documentée au premier trimestre et n'a pas été associée à

des malformations. Toutefois, on ne peut exclure une augmentation du risque d'anomalies cardiaques. S'il y a vraiment une association avec les anomalies cardiaques, le risque serait d'environ 1,4 % à 3,3 % (le risque de base dans la population générale est d'environ 1 %).

- Au deuxième trimestre, la prise sporadique d'AINS n'est pas associée à des anomalies. On évite une prise prolongée à moins d'un suivi

médical approprié. L'utilisation est non recommandée à partir de 27 à 28 semaines de grossesse pour le soulagement de la douleur.

- L'analgésique de premier recours durant la grossesse est l'acétaminophène.
- Vu l'absence de facteur de risque de malformation, Ariane devra débuter la prise d'acide folique 0,4 à 1 mg dans une multivitamine deux à trois mois avant la conception.

la qualité des données publiées sur leur passage dans le lait maternel<sup>18</sup>.

Plusieurs expositions par le lait maternel sont rapportées sans effet indésirable. Une notification de cas d'anémie aiguë, de recotragie, d'hématurie et de saignement prolongé à un site de ponction a été rapportée alors que l'enfant était exposé au naproxène par le lait maternel<sup>18</sup>. Il est à noter que le

naproxène est un des AINS les plus utilisés en pratique chez la femme qui allaite, même de jeunes nourrissons, et aucun autre effet indésirable de cette nature n'a été rapporté à ce jour.

### Conclusion

La prise d'AINS pour le soulagement de la douleur est possible chez certaines femmes

enceintes. L'innocuité de cette médication durant la grossesse dépend du stade de la grossesse où elle est utilisée ainsi que de la durée de traitement. Il est essentiel de bien conseiller les femmes utilisant des AINS afin qu'elles évitent de prendre ces médicaments de façon inappropriée durant la grossesse et de leur rappeler de les proscrire au troisième trimestre. ■

### Références

1. Stone S, Khamashta M, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility, is there a link? *Drug Safety* 2002; 25: 545-51.
2. Pall M, Fridén E, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib : a randomized double-blind study. *Human Reprod* 2001; 16(7): 1323-8.
3. Nielsen G, Sorensen H, Larsen H et coll. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users on nonsteroidal anti-inflammatory drugs; population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322: 266-70.
4. Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage : population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368-70.
5. Nielsen G, Skriver M, Pedersen L et coll. Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users. *BMJ* 2004; 328: 108.
6. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003; 17(3): 255-61.
7. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15(4): 371-5.
8. Ofori B, Oraichi D, Blais I et coll. 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* 2006; 77(4): 268-79.
9. Torfs C, Katz E, Bateson T et coll. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996; 54: 84-92.
10. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992; 45(4): 361-7.
11. Werler M, Sheehan J, Mitchell A. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002; 155(1): 26-31.
12. Santé Canada. Les anomalies congénitales au Canada - rapport sur la santé périnatale, 2002. Ottawa: Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Canada; 2002.
13. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7<sup>e</sup> éd. Philadelphie: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
14. Cleves MA, Savell VH, Raj S et coll. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004 Mar; 70(3): 107-13.
15. Koren G, Florescu A, Costei AM et coll. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006 May; 40(5): 824-9.
16. Bavoux F, Bodiou C, Carlus C. Toxicité fœtale des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Arch Fr Pédiatr* 1992; 49: 453-66.
17. Rédaction de la revue *Prescrire*. Gare aux AINS en deuxième partie de grossesse. *Rev Prescrire* 2006; 26(270): 188-91.
18. Morin C, Prot-Labarthe S, Ferreira E et coll. Migraines et douleurs. Dans : Ferreira E. Grossesse et allaitement, guide thérapeutique. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007. p. 1-54.
19. Kraus D, Pham J. Neonatal therapy. Dans : Koda-Kimble M, Yee Young. Applied therapeutics, the clinical use of drugs. 7<sup>e</sup> éd. Philadelphie: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 92.1-54.
20. Ostensen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1998; 27(Suppl 107): 128-32.
21. Schaefer C, Peters P, Miller R. Drugs during pregnancy and lactation, treatment options and risk assessment. 2<sup>e</sup> éd. Amsterdam: Elsevier; 2007.
22. Vermillion S, Scardo J, Lashus A et coll. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 256-61.
23. Roblin I. Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement. Dans : Ferreira E. Grossesse et allaitement, guide thérapeutique. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007. p. 67-85.

### QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

#### 4) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. La prise d'AINS peut être liée à une infertilité réversible.
- B. Il n'est pas justifié de recommander à toutes les femmes planifiant une grossesse d'éviter la prise d'AINS.
- C. Les AINS pris au premier trimestre ne sont pas associés à une augmentation du risque de base de malformations majeures. Toutefois, leur utilisation à ce stade augmente jusqu'à cinq fois le risque de base de malformations cardiaques.
- D. Il est très peu probable qu'une prise sporadique d'AINS au premier trimestre puisse augmenter le risque d'avortement spontané, en particulier lorsqu'on s'éloigne de la période de conception.
- E. Les prostaglandines ont plusieurs rôles essentiels pour le déroulement normal d'une grossesse, entre autres sur

l'ovulation, l'implantation du blastocyste dans l'endomètre, l'angiogenèse pour la formation du placenta, le maintien de la perméabilité du canal artériel ainsi que sur la perfusion sanguine rénale.

#### 5) Une de vos patientes, enceinte de 15 semaines, se plaint de migraine non soulagée par la prise d'acétaminophène. Elle vous demande si elle pourrait prendre de l'ibuprofène pour soulager sa douleur. Quel énoncé est le plus approprié parmi les suivants ?

- A. Vous lui dites que les organes du bébé sont formés au premier trimestre et que, puisque cette période est terminée, la prise d'ibuprofène ne pourra pas causer d'anomalie chez son bébé.
- B. Vous lui recommandez d'éviter complètement la prise d'ibuprofène jusqu'à la fin de sa grossesse, mais la rassurez

sur l'innocuité de ce médicament lorsqu'il est pris durant l'allaitement.

- C. Vous la rassurez en lui disant que la prise d'ibuprofène, même si elle a lieu à tous les jours au deuxième trimestre, n'est pas associée à des anomalies en autant que sa prise soit cessée avant la 27<sup>e</sup>-28<sup>e</sup> semaine de grossesse.
- D. Vous lui dites que la prise sporadique d'ibuprofène au deuxième trimestre n'est pas associée à des anomalies. Il faut toutefois éviter une prise prolongée. De plus, elle ne devra pas utiliser d'ibuprofène sans avis médical à partir de la 27<sup>e</sup>-28<sup>e</sup> semaine de grossesse.
- E. La prise sporadique d'ibuprofène au deuxième trimestre n'est pas associée à des anomalies. Par contre, la prise au troisième trimestre est associée à un risque absolu de malformations cardiaques de 1,4 % à 3,3 %.

**Veillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 50 ►**