



Réseau Français
des Centres Régionaux de
Pharmacovigilance et d'Information
sur le Médicament

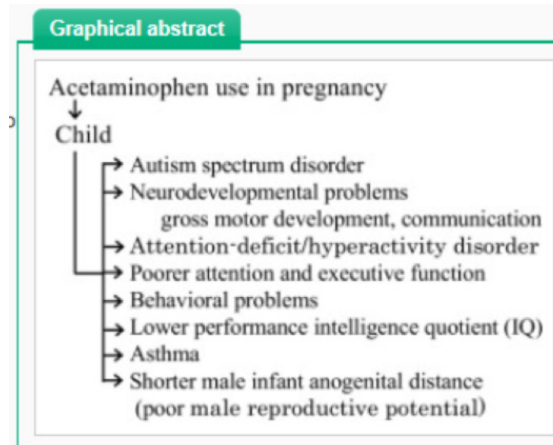
Bornehag, C-G., et al. "Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months." *European Psychiatry* (2018).

Que pensez de ce nouvel article qui met en cause le paracétamol pendant la grossesse ?

S. Gautier (CRPV Lille), AP. Jonville-Bera (CRPV Tours), I. Lacroix (CRPV Toulouse) et T. Vial (CRPV Lyon) pour le Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance

Depuis quelques années, de nombreuses équipes s'intéressent aux conséquences neurocomportementales de l'exposition *in utero* au paracétamol. Le sujet est d'autant plus important que le paracétamol est très utilisé, comme antalgique, comme antipyrétique mais également comme hypnotique (aux Etats-Unis en particulier). Par ailleurs, le paracétamol est reconnu chez l'animal comme un perturbateur endocrinien (1). La question de l'exposition pendant la grossesse est donc cruciale.

Les risques éventuels évoqués par différents auteurs sont nombreux et ne sont pas limités aux troubles neurocomportementaux comme résumés dans la figure ci-dessous (issue de (2)). Certaines études évoquent un effet qui dépendrait de la durée d'utilisation du paracétamol pendant la grossesse, l'exposition courte (<8 jours) n'amenant pas de risque (3).



Cette nouvelle étude publiée (4) vient alimenter une question qui n'est pas encore tranchée, malgré les nombreuses études, inégales au plan méthodologique (prospectives mais également rétrospectives, souvent réalisées à partir d'autoquestionnaires avec des comparaisons multiples), présentant de nombreux facteurs confondants (période d'exposition, durée d'exposition, indications et pathologies sous-jacentes, environnement maternel ... le plus souvent mal définis alors qu'ils sont essentiels dans ces analyses) et dont l'interprétation des résultats doit être prudente car, si les différences de scores des échelles d'évaluation du développement des enfants entre exposés et non exposés sont statistiquement significatives, elles ne sont pas forcément cliniquement significatives.

La nouvelle étude comporte la même difficulté d'estimation de la prise de paracétamol pendant la grossesse (données déclaratives) avec en complément un dosage urinaire qui n'objectivait (pour 15% des patientes étudiées) les prises que dans les 36 à 48 heures précédentes. Le développement du langage est évalué uniquement par le nombre de mots utilisés par l'enfant. Les effectifs sont faibles

(754 femmes, 64 enfants avec « troubles du langage »), la population ciblée (cohorte suivie pour asthme et allergie), et les intervalles de confiance des OR sont très larges avec une borne inférieure flirtant avec le 1, ce qui signe leur manque de puissance. Difficile dans ces conditions de se faire une idée précise de l'existence d'un lien entre paracétamol *in utero* et troubles du langage, qui, de plus, n'a été retrouvé dans cette étude que chez les petites filles.

Pour le moment, en l'état des données, il n'y a pas de signal retenu. Le sujet a été étudié très attentivement au niveau français en 2015 par le groupe grossesse de l'ANSM et au niveau de l'Agence Européenne en 2014. Les conclusions de ces commissions étaient les mêmes à savoir que les données, animales (quasi inexistantes) ou cliniques, ne permettaient pas d'établir de lien entre une exposition au paracétamol *in utero* et la survenue de troubles neurocomportementaux. Depuis, de nouvelles études ont été menées (5-9) dont une (7) a fait grand bruit. L'Agence Européenne a donc demandé une nouvelle évaluation en septembre 2016, laquelle a confirmé en janvier 2017 les conclusions de 2014 (10).

En pratique, il faut avant tout raisonner avec bon sens. Aucune de ces études ne démontre clairement une augmentation du risque de trouble du développement neurocomportemental en lien avec la consommation de paracétamol pendant la grossesse. Mais ces études doivent inciter à la prudence dans nos prescriptions et surtout à éduquer nos patientes sur l'automédication : le paracétamol est, et reste, l'antalgique et l'antipyrétique de choix chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Il peut être utilisé lorsque cela est nécessaire, à la dose la plus faible efficace, sur la durée la plus courte possible en fonction des symptômes, mais sans banaliser son utilisation, puisqu'il s'agit d'un médicament.

- (1) Arendrup, F. S., Mazaud-Guittot, S., Jégou, B., & Kristensen, D. M. (2018). EDC IMPACT: Is exposure during pregnancy to acetaminophen/paracetamol disrupting female reproductive development ? *Endocrine connections*, EC-17.
- (2) Toda, K. (2017). Is acetaminophen safe in pregnancy ? *Scandinavian journal of pain*, 17, 445-446.
- (3) Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R. E., Knudsen, G. P., Magnus, P., Susser, E., ... & Hornig, M. (2017). Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*, e20163840
- (4) Bornehag, C-G., et al. "Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months." *European Psychiatry* (2018).
- (5) Liew Z et al. Prenatal use of acetaminophen and child intelligence quotient (IQ): A Danish cohort study. *Epidemiology*. 2016 Nov;27(6):912-918.
- (6) Avella-Garcia C. et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int. J. Epidemiol*. 2016 Jun 28. pii: dyw115.
- (7) Stergiakouli E., Thapar A., Smith G.D. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: evidence against confounding. *JAMA Pediatr*. 2016 Aug 15. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.1775
- (8) Thompson JM et al. Associations between acetaminophen use during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One*. 2014 Sep 24; 9(9): e108210.
- (9) Vlenterie R et al. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *Int J Epidemiol*. 2016, 1–11 doi: 10.1093/ije/dyw192
- (10) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/04/WC500225782.pdf