

L'acétaminophène au troisième trimestre de la grossesse et le canal artériel fœtal

Lindsay Hoffman^{1,2}, B.Sc., Pharm.D., M.Sc., Josianne Malo^{3,4}, B.Pharm., M.Sc.,
Brigitte Martin^{3,4}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, centre IMAGe (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) et néonatalogie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 22 mai 2020; Accepté après révision le 23 juillet 2020

Exposé de la question

Depuis des décennies, l'acétaminophène, ou paracétamol, est le médicament analgésique et antipyrétique de première intention durant la grossesse. Plus de la moitié des femmes y ont recours durant leur grossesse¹⁻⁵. L'acétaminophène devient une option particulièrement utile au troisième trimestre, au moment où les risques associés aux autres analgésiques deviennent marqués. En effet, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués au troisième trimestre en raison, entre autres, du risque de fermeture prématurée du canal artériel fœtal et d'atteinte rénale fœtale. Les opiacés sont généralement envisagés avec prudence à ce stade, hormis pour le traitement de conditions douloureuses importantes, en raison d'un profil de tolérance moins favorable et par crainte d'induire une dépendance maternelle ou un syndrome de sevrage néonatal⁶⁻⁹.

Or, depuis les dernières années, l'acétaminophène est de plus en plus utilisé pour la fermeture postnatale du canal artériel persistant des nouveau-nés prématurés. Les études préliminaires sur l'acétaminophène laissent présager une efficacité semblable à celle des AINS habituellement utilisés pour cette indication¹⁰. Les AINS agissent en bloquant la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, dont dépend la perméabilité du canal artériel, par l'inhibition de l'enzyme prostaglandine H₂ synthase (PGHS) à son site cyclo-oxygénase (COX). Les recherches actuelles laissent entendre que l'acétaminophène a un effet similaire à celui des AINS en agissant au site peroxydase (POX) du même complexe enzymatique¹¹⁻¹³. Cette nouvelle indication pour les nouveau-nés prématurés a porté les chercheurs à se questionner sur la possibilité que l'acétaminophène, utilisé au troisième trimestre de la grossesse, puisse entraîner la constriction et la fermeture anténatale du canal artériel fœtal, tout comme les AINS.

Physiopathologie du canal artériel

Le canal artériel est un vaisseau sanguin indispensable à l'hémodynamie fœtale normale : il relie l'artère pulmonaire à l'aorte et permet à la circulation sanguine de contourner les poumons pendant la vie fœtale¹⁰. Ce canal se ferme normalement dans les heures qui suivent la naissance de l'enfant né à terme. Cependant, il peut arriver que ce canal se ferme prématurément *in utero*, ce qui peut entraîner des complications fœtales et néonatales graves, dont l'hypertension pulmonaire, la défaillance cardiaque droite et la mortinaissance. L'incidence exacte de la fermeture anténatale du canal artériel est mal documentée et semble très rare. Celle-ci peut être idiopathique mais a également été associée à des facteurs comme la diète maternelle riche en polyphénols ou l'emploi d'AINS^{13,14}. Dans une méta-analyse intégrant les résultats de huit études et comptant un peu plus de 200 femmes traitées avec un AINS pour la tocolyse, le risque de fermeture du canal augmentait de 15 fois avec l'exposition à un AINS au troisième trimestre comparativement à un placebo ou à un tocolytique appartenant à une autre classe thérapeutique⁹. En effet, au troisième trimestre, la perméabilité du canal artériel est assurée, entre autres, par les concentrations élevées de prostaglandines vasodilatatrices d'origine placentaire et locale. Sous l'effet des AINS, les concentrations de ces prostaglandines diminuent, ce qui entraîne la constriction du canal artériel et finalement sa fermeture anatomique irréversible si cette constriction se prolonge suffisamment. Les phénomènes physiologiques complexes qui permettent le maintien de la perméabilité du canal artériel durant la vie fœtale rendent le canal particulièrement sensible à l'effet des AINS à partir du troisième trimestre. Durant cette période, le risque de constriction du canal artériel fœtal après une exposition aux AINS augmente avec l'âge gestationnel, et si pratiquement aucun cas de constriction n'est rapporté avant

Pour toute correspondance : Brigitte Martin, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone: 514 345-4603; Courriel : brigitte.martin.hs@ssss.gouv.qc.ca

27 semaines de grossesse, une constriction du canal est rapportée dans 60 à 80 % des cas d'exposition aux AINS à partir de la 30^e semaine gestationnelle^{6,13}.

À ce jour, peu d'études ont exploré les risques associés à l'utilisation de l'acétaminophène au troisième trimestre et les complications fœtales ou néonatales résultant d'une possible constriction ou fermeture anténatale du canal artériel. Les données disponibles actuellement, soit une analyse des cas publiés et une étude de cohortes, sont détaillées dans cet article.

Réponse à la question

Analyse des notifications et des séries de cas

Allgaert et coll. ont effectué une analyse descriptive des notifications et séries de cas publiées¹³. Les chercheurs ont retenu 12 rapports décrivant 25 cas de constriction du canal artériel parus entre 2005 et 2018. Seuls les cas rapportant la prise d'acétaminophène en monothérapie ont été pris en compte. La causalité entre la prise d'acétaminophène et la constriction du canal artériel fœtal a été évaluée à l'aide de l'outil d'imputabilité développé par l'Organisation mondiale de la santé et le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala (*WHO-UMC causality assessment system*), qui évalue les aspects physiopathologiques et pharmacologiques de l'événement ainsi que la qualité de sa description¹⁵. Dans ces notifications de cas, les doses rapportées, lorsqu'elles étaient connues, variaient de 1000 à 4000 mg par jour pendant des traitements de 1,5 à 14 jours. Parmi les 25 cas retenus, un cas était jugé « peu probable », car l'exposition à l'acétaminophène avait eu lieu tôt dans la grossesse et pouvait donc difficilement expliquer le diagnostic néonatal. Neuf cas présentaient une causalité « possible » étant donné qu'il n'y avait pas d'échographie cardiaque faite avant l'exposition pour constater un canal artériel antérieurement ouvert, et la réouverture du canal à la suite de la constriction n'avait pas été décrite avant l'accouchement, ce qui rendait l'association avec l'acétaminophène difficile à établir. Onze cas présentaient une causalité « probable ». Dans ces cas, aucune échographie n'avait été réalisée avant l'exposition, mais la constriction du canal artériel s'était produite pendant l'exposition à l'acétaminophène et l'hémodynamie fœtale s'était normalisée après l'arrêt de l'acétaminophène. Finalement, quatre cas étaient jugés « certains ». Dans ces cas, l'échographie était normale avant l'exposition au médicament et la constriction ou la fermeture du canal artériel fœtal avait été observée pendant ou après l'exposition au médicament.

Les auteurs ont conclu que l'association entre la prise d'acétaminophène et la fermeture prématurée du canal artériel fœtal est plausible mais que sa portée clinique reste complexe à déterminer. Ils soulignent notamment la difficulté à évaluer le risque réel pour une femme enceinte traitée étant donné le très faible nombre de cas décrits par rapport à l'utilisation extrêmement répandue du médicament par les femmes enceintes.

Étude de cohortes prospectives

Dathe et coll. ont évalué les risques fœtaux cardiovasculaires et rénaux de l'acétaminophène à l'aide d'une étude observationnelle¹⁶. Dans un premier temps, les chercheurs

ont constitué deux cohortes à partir d'une base de données prospectivement colligées par le centre d'information et de pharmacovigilance Embryotox, en Allemagne. Les grossesses de 604 femmes ayant pris de l'acétaminophène au troisième trimestre de la grossesse ont été comparées à celles de 1192 femmes exposées au médicament seulement pendant le premier ou le deuxième trimestre. Les femmes traitées avec un AINS étaient exclues. Les complications fœtales et néonatales étaient évaluées à partir de questionnaires détaillés et standardisés remplis par les personnes (professionnels de santé ou femmes elles-mêmes) ayant appelé le centre d'information, huit semaines après la date prévue d'accouchement. Dans un deuxième temps, les chercheurs ont revu tous les cas d'exposition à l'acétaminophène au troisième trimestre rapportés rétrospectivement à leur service au cours des 25 dernières années.

Les caractéristiques démographiques des deux cohortes prospectives étaient comparables. Les auteurs mentionnent que les principales indications de traitement étaient la douleur aiguë ou la fièvre, mais aucune mention n'est faite sur les doses utilisées. Dans le groupe exposé au troisième trimestre, 60 % des femmes avaient utilisé l'acétaminophène au plus pendant sept jours, 9 % des femmes l'avaient pris pendant plus de sept jours mais moins de 28 jours, et 5 % l'avaient pris pendant plus de 28 jours ou quotidiennement. La durée d'exposition n'était pas spécifiée chez 26 % des femmes. On n'a rapporté aucune complication compatible avec la constriction ou la fermeture *in utero* du canal artériel, ni d'anomalie pouvant y être associée (par exemple : défaillance cardiaque, insuffisance tricuspéidienne). L'incidence d'oligohydramnios, une condition associée à l'altération de la fonction rénale fœtale, était semblable entre les deux groupes. Un cas d'hypertension pulmonaire et un cas de problème rénal a été signalé dans chaque groupe, chacun avec des facteurs potentiellement confondants.

Cette étude est bien menée mais comporte certaines limites méthodologiques. Parmi celles-ci, notons qu'il n'y avait pas de suivi échographique effectué d'emblée pour déceler les effets potentiels de l'acétaminophène sur le canal artériel fœtal. La durée d'exposition de la plupart des femmes était courte et indéterminée pour plus de 25 % d'entre elles, ce qui a pu influencer les résultats. Il est aussi possible que l'étude ait manqué de puissance pour observer une différence entre les groupes, étant donné le faible risque de base.

Dans l'analyse de la cohorte rétrospective, 12 cas de complications compatibles avec la fermeture *in utero* du canal artériel ou une atteinte rénale ont été rapportés sur les 96 cas d'exposition à l'acétaminophène au troisième trimestre colligés sur 25 ans. On a décrit une hypertension pulmonaire et une hypertrophie ventriculaire droite chez trois bébés dont la mère avait pris de l'acétaminophène au cours de la dernière semaine avant l'accouchement (500 à 2500 mg par jour pendant deux à quatre jours), sans toutefois d'échographies permettant d'évaluer le lien temporel. Dans les neuf autres cas, des facteurs de confusion parfois majeurs (notamment l'exposition concomitante à des AINS dans six cas) empêchent d'isoler l'effet de l'acétaminophène et de juger d'un possible lien causal.

Tout en reconnaissant les limites de leurs analyses, les chercheurs concluent que la prise d'acétaminophène au troisième trimestre ne semble pas associée à des effets hémodynamiques ou rénaux significatifs pour le fœtus et le nouveau-né.

Comment concilier les résultats de ces deux recherches?

Il existe encore peu de données portant spécifiquement sur les conséquences possibles de l'acétaminophène pris au troisième trimestre sur le canal artériel fœtal. Les notifications de cas nous apprennent que l'exposition à l'acétaminophène a pu être associée à la constriction *in utero* du canal artériel dans certaines circonstances : un risque supplémentaire au risque de base n'est donc pas exclu. Cependant, l'étude de cohortes réalisée par l'équipe allemande indique que ce risque, s'il existe réellement, reste très faible, car il n'a pas pu être observé dans une cohorte de plus de 600 femmes traitées au troisième trimestre.

Les données animales ainsi que les données colligées chez les nouveau-nés prématurés traités avec l'acétaminophène après la naissance pour fermer un canal artériel persistant pointent vers un effet dose-réponse et durée-réponse qui devra certainement être mieux exploré¹⁷⁻¹⁹. La voie d'administration, les traitements concomitants, les conditions de santé sous-jacentes et le stade de la grossesse sont au nombre des facteurs qui devront être pris en considération dans les futures études. Finalement, on peut avancer l'hypothèse de facteurs de vulnérabilité ou de circonstances particulières qui pourraient également prédisposer certains fœtus à une constriction du canal artériel (par exemple : variations génétiques du

métabolisme maternel ou fœtal des prostaglandines ou de l'acétaminophène), des hypothèses proposées ici mais qui n'ont pas encore fait l'objet d'investigations.

Conclusion

Les données présentées dans cet article sont les toutes premières à évaluer les effets cardiovasculaires potentiels de l'acétaminophène pris au troisième trimestre de la grossesse. Elles montrent que le risque de constriction prématurée du canal artériel fœtal associé à cette exposition est très faible, s'il existe réellement. L'état des connaissances, le recul clinique considérable que l'on a sur l'acétaminophène utilisé à la fin de la grossesse et le fait que les solutions de remplacement, comme les AINS et les opiacés, comportent des risques bien documentés nous permettent de continuer à considérer l'acétaminophène comme le médicament de première intention pour le traitement des conditions douloureuses et de la fièvre durant la grossesse, y compris au troisième trimestre.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Références

1. Werler M, Mitchell A, Hernandez-Diaz S, Honein M. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:771-7.
2. Jensen M, Rebordosa C, Thulstrup A, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP et coll. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiol* 2010;21:779-85.
3. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen R, Knudsen GP, Magnus P, Susser E et coll. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics* 2017;140:e20163840.
4. Liew Z, Bach C, Asarnow R, Ritz B, Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol* 2016;2009-17.
5. Avella-Garcia C, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galán IR et coll. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987-96.
6. Morin C, Villeneuve E, Prot-Labarthe S, Martin B. Douleur. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C, éditeurs. Grossesse et allaitement : Guide thérapeutique. 2^e éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013. p. 883-918.
7. Desai R, Huybrechts K, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Paterno E, Kaltenbach K et coll. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2102.
8. Black E, Khor K, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaille T et coll. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract* 2019;19:875-99.
9. Koren G, Florescu A, Costei A, 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* 2006;40:824-9.
10. Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD010061.
11. Ferguson J. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Cong Heart Dis* 2018;14:52-6.
12. Anderson B. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Ped Anesthesia* 2008;18:915-21.
13. Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharm* 2018;85:245-51.
14. Zielinsky P, Busato S. Prenatal effects of maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy upon fetal ductus arteriosus. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2013;99:256-74.
15. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf* 2008;31:21-37.
16. Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzsich S, Meixner K, Beck E et coll. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG* 2019;126:1560-7.
17. Tanaka S, Hori S, Satoh H, Sawada Y. Prediction of fetal ductus arteriosus constriction by systemic and local dermatological formulations of NSAIDs based on PK/PD analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:782-94.
18. Bin-Nun A, Fink D, Mimouni FB, Algur N, Hammerman C. Paracetamol serum concentrations in neonates treated enterally for ductal closure: A Pilot Study. *J Pediatr* 2018;198:304-7.
19. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N et coll. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Ped Research* 2014;76:238-44.