

Peut-il y avoir un lien entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le TDAH chez les enfants?

(question de la presse quotidienne)

1

Commentaire de la presse

Deux études récentes, l'une menée au Danemark (Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20) et l'autre en Norvège (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;42:1702-13) montrent des effets négatifs considérables chez les enfants à naître de mères ayant reçu du paracétamol sur prescription médicale pendant leur grossesse (une prescription qui n'est manifestement pas rare chez les femmes enceintes). Ces études montrent un impact sur la santé physique et mentale de ces enfants. Elles révèlent notamment des effets néfastes sur le développement moteur général ainsi que sur le comportement de communication. Par ailleurs, ces enfants présentent un risque plus élevé de souffrir d'asthme et de problèmes de fertilité et sont également plus souvent atteints d'un TDAH.

Réponse de l'ASPP

Les travaux cités sont en fait des études épidémiologiques et non des essais cliniques prospectifs réalisés avec des médicaments. Ils montrent qu'après une exposition de longue durée in utero, le risque de trouble neurologique du développement (exposition ≥ 28 jours) ou de développement d'un déficit de l'attention ou d'un trouble hypercinétique (TDAH et pathologies apparentées) (exposition 2-5 semaines) est plus élevé chez l'enfant.

Il n'y a en revanche pas de risque accru lors d'une utilisation de courte durée (< 2 semaines), telle que celle qui en est faite habituellement pour les indications du quotidien: fièvres, douleurs aiguës, etc.

La pertinence des résultats de ces travaux est limitée pour les raisons suivantes:

- Aucune dose précise n'est indiquée.
- Il manque des données précises sur la durée de l'administration, le nombre de séquences et la durée totale de traitement.
- Aucune valeur seuil n'est indiquée pour la dose et la durée d'administration.
- Des informations importantes telles que les médicaments concomitants et les comorbidités des femmes enceintes ne sont pas indiquées.
- Les données ont été collectées au cours de 3 entretiens téléphoniques très éloignés dans le temps, ce qui correspond à une analyse rétrospective s'accompagnant d'un risque de perte de réalité ou d'un lien prétendument causal. Il n'est pas dit si les femmes interrogées ont noté les prises de médicament ou si elles les ont indiquées de mémoire.
- Ces deux études ont adapté leurs résultats selon les facteurs parasites applicables (appelés «confounders», tels que l'alcool, la nicotine, la dépression, les autres affections psychiques, l'IMC, etc.), mais ces facteurs sont différents dans les deux travaux.
- Quelle est la conséquence clinique de l'augmentation du risque?

2

Commentaire de la presse

Il est intéressant de noter que les boîtes de paracétamol 1 gramme délivrées sur ordonnance présentent dans leur notice des mises en garde différentes à la rubrique «Grossesse/allaitement»: l'information professionnelle indique ce qui suit: «L'utilisation de Dafalgan durant la grossesse et l'allaitement se fera avec prudence.» L'information patient indique quant à elle la chose suivante: «Le paracétamol est un principe actif qui peut être utilisé, à la posologie indiquée, à court terme durant la grossesse. Bien que le paracétamol passe en très faible quantité dans le lait maternel, la mère peut allaiter.»

Les présentations disponibles sans ordonnance portent la mise en garde générale indiquant, comme pour tous les médicaments contre la fièvre et la douleur disponibles sans ordonnance, que la prise sans prescription médicale ne doit pas dépasser 5 jours, ou 3 jours en cas de fièvre. En cas de grossesse et d'allaitement, il est indiqué de renoncer dans la mesure du possible à la prise de ce médicament.

Question de la presse

Quelle est la position de la SSGO à ce sujet? Faudrait-il par exemple délivrer toutes les boîtes de paracétamol uniquement sur ordonnance, comme le demandent désormais les médecins en Allemagne? Faudrait-il limiter voire proscrire la délivrance aux femmes enceintes? Ou faudrait-il réduire (encore) la taille des boîtes?

Réponse de l'ASPP au commentaire et à la question

- Les bases données sont insuffisantes pour justifier une généralisation de la délivrance sur prescription médicale.
- Il est certainement regrettable que les textes varient aussi bien entre les différents médicaments et les différents dosages qu'entre l'information professionnelle et l'information patient. La formulation de ces textes devrait être uniformisée.
- La mise en garde générale indiquant, comme pour tous les médicaments contre la fièvre et la douleur disponibles sans ordonnance, que la prise sans prescription médicale ne doit pas dépasser 5 jours ou 3 jours en cas de fièvre est indispensable pour toutes les utilisations (quel que soit le dosage ou l'indication). Une utilisation prolongée tombe ainsi automatiquement sous le statut d'utilisation «off-label».
- Pour plus de précision, il faudrait intégrer le point sur l'utilisation à long terme dans la section «Grossesse/allaitement» aussi bien de l'information professionnelle que de l'information patient, par exemple sous cette forme: **«Le paracétamol est un principe actif qui peut être utilisé, à la posologie indiquée, à court terme durant la grossesse. Une utilisation continue à long terme (> 1 semaine) ainsi que des utilisations répétées doivent cependant être évitées, sauf consultation médicale préalable. Des études épidémiologiques menées sur l'Homme indiquent que les prises de paracétamol à long terme (pendant des semaines ou des mois) durant la grossesse peuvent augmenter le risque de trouble du développement neurologique ou de trouble du comportement chez l'enfant à naître. Pendant la période d'allaitement, la prise continue doit également être limitée à une courte durée (1 semaine max.)»** Il faut cependant attendre les résultats d'autres études prospectives pour émettre un avis définitif sur la question.
- Le statut actuel en Suisse, à savoir les boîtes de petite taille et de doses individuelles plus basses (boîte de 10 comprimés à 500 mg, liste D, par ex.) en vente libre (statut OTC) et les doses plus élevées/boîtes plus grandes (liste B) r

emises sur ordonnance, place déjà le paracétamol dans une situation analogue aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en ce qui concerne les risques. Une nouvelle réduction de la taille des boîtes serait irresponsable par rapport aux AINS. Dans ce type de prescription/utilisation d'un médicament, il est impératif de toujours évaluer le rapport bénéfice/risque et de prendre en compte les alternatives possibles. Dans ce cas, les AINS durant la grossesse sont une alternative problématique pour plusieurs raisons: ils sont entre autres beaucoup moins bien tolérés que le paracétamol, ce qui est un inconvénient important, en particulier chez les femmes enceintes. Ils présentent de plus un risque accru de défauts cardiaques et orofaciaux ainsi que de gastroschisis durant la phase de formation des organes. Enfin, pris au 3^e trimestre de grossesse, ils entraînent souvent une fermeture du canal de Botal même après une utilisation à court terme. Ces risques sont plus graves que ceux actuellement connus pour le paracétamol. Généraliser la délivrance du paracétamol uniquement sur prescription reviendrait à favoriser une plus grande utilisation des AINS avec les risques connus que cela implique, ce qui serait irresponsable et disproportionné.

3

Question de la presse

Etant donné les résultats des études évoquées, Dafalgan remplit-il finalement toujours le critère de l'adéquation selon les critères EAE?

Réponse de l'ASPP

- Efficace – Le paracétamol est efficace même lors d'une utilisation de courte durée en cas de douleurs légères telles que maux de tête, maux de dents, douleurs articulaires et ligamentaires, douleurs dorsales, douleurs après une blessure et douleurs en lien avec une infection grippale, ou encore pour le traitement symptomatique de la fièvre.
- Approprié – Le rapport bénéfice/risque demeure avantageux en comparaison avec les autres antalgiques non opiacés (AINS notamment).
- Economique – Le paracétamol est l'antalgique le moins cher du marché.

Observations finales

L'éditorial (Cooper M et al., JAMA Pediatr 2014;168:306-7) relatif à l'étude de Liew Z et al. citée en introduction se termine par les remarques suivantes (transposées en français selon le sens): «Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence et ne pas modifier la pratique quotidienne. Ils soulignent cependant à quel point il est important de ne pas considérer la sécurité d'emploi comme garantie lorsqu'il s'agit d'un médicament pris pendant la grossesse. Les résultats offrent par ailleurs une plateforme pour d'autres analyses qui pourraient expliquer un lien potentiel entre le paracétamol et un développement neurologique anormal.»

Association Suisse de Pharmacologie Périnatale, ASPP

Pour la direction:
 Prof. Irene Hösl
 Prof. Ursula von Mandach

17.11.14