



ASSEMBLÉE NATIONALE

13ème législature

femmes enceintes

Question écrite n° 98365

Texte de la question

M. Christian Vanneste interroge Mme la secrétaire d'État auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé, sur le rôle des médicaments antalgiques pris par les femmes pendant leur grossesse et s'avérant être une cause de cryptorchidie pour l'enfant à naître. Une étude récente de la revue *Human reproduction* démontre en effet qu'une prise simultanée de deux antalgiques pendant plus de 15 jours multiplie par 22 le risque d'avoir un garçon atteint. Or la cryptorchidie est un facteur de risque à la fois d'infertilité masculine, mais aussi de cancer. Il souhaiterait savoir ce que pense le Gouvernement de cette étude.

Texte de la réponse

Les résultats publiés dans deux articles (Kristensen et al., et Jensen et al.), des récents travaux menés au Danemark, en Finlande et en France, tendant à mettre en lumière la possibilité d'un rôle néfaste des médicaments antalgiques, pris par la mère pendant la grossesse, sur les malformations génitales masculines, ont fait l'objet d'une évaluation par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), destinée à déterminer la nécessité de mettre en place des mesures de minimisation des risques. À cet égard, quelques précisions relatives à l'interprétation de ces résultats doivent être apportées. L'article de Kristensen et al., présente les résultats de deux études précliniques et de deux études pharmacoépidémiologiques. Concernant en premier lieu, les résultats des deux études précliniques cherchant à démontrer l'hypothèse d'un effet anti-androgène du paracétamol, il doit être précisé, qu'en l'état, les résultats ne montrent pas d'effet anti-androgène pertinent et même s'ils montrent partiellement un effet du paracétamol, celui-ci ne peut pas être confirmé compte tenu des conditions opératoires de l'étude (répétition d'étude, nombre d'animaux insuffisants) et dont les conséquences fonctionnelles en terme de fertilité n'ont pas été examinées (absence de surveillance à long terme et d'accouplement des portées à l'âge adulte). Ainsi, l'ensemble de ces données expérimentales ne permet pas de conclure à un effet anti-androgène lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines, action pharmacologique commune à l'aspirine et à l'ibuprofène, et dans une autre mesure au paracétamol (l'inhibition est exprimée dans des tissus différents). Aussi, une liste de questions a-t-elle été posée par l'AFSSAPS aux auteurs de ces publications afin de clarifier certains points techniques, et notamment la réalisation d'une étude expérimentale in vivo complémentaire incluant un nombre plus important d'animaux, un groupe témoin positif et une évaluation fonctionnelle des capacités de reproduction des nouveau-nés après leur puberté. Par ailleurs, il peut être ajouté que les études antérieures expérimentales ou épidémiologiques disponibles dans la littérature scientifique ne montrent pas d'effet malformatif du paracétamol, son utilisation étant possible chez la femme enceinte. En revanche, l'ibuprofène et l'aspirine, compte tenu de leur action inhibitrice des prostaglandines différentes de celle du paracétamol, sont contre-indiqués à partir du 3e trimestre de grossesse du fait de risque d'atteinte grave du fœtus. S'agissant, en second lieu, des deux études pharmacoépidémiologiques (deux cohortes prospectives, l'une conduite en Finlande et l'autre au Danemark), il doit tout d'abord être précisé que les résultats de la cohorte danoise (sélection d'une partie seulement de la cohorte pour laquelle les données étaient recueillies uniquement par téléphone) suggèrent que l'exposition à l'aspirine au cours du 1er et du 2nd trimestre de grossesse et à l'ibuprofène au cours du 2nd trimestre de grossesse serait associée à un risque de

donner naissance à un garçon présentant une cryptorchidie. Une tendance similaire a été observée pour le paracétamol mais celle-ci n'est pas démontrée. Enfin, un risque de cryptorchidie a été montré en cas de consommation simultanée de plus d'un analgésique au cours du 2nd trimestre de grossesse ainsi que pour une exposition de plus de 2 semaines à l'aspirine et au paracétamol au cours des deux premiers trimestres de grossesse. Par ailleurs, il y a lieu de souligner qu'aucune association entre la consommation d'analgésiques et la cryptorchidie n'a été mise en évidence au sein de la cohorte finlandaise. Concernant ensuite l'étude publiée dans l'article de Jensen et al. (étude conduite au Danemark à partir des données de la cohorte danoise des naissances), il peut être précisé que les résultats de cette cohorte montrent qu'une exposition à l'ibuprofène ou G l'aspirine n'est pas associée à un risque de cryptorchidie. Seule une association entre la consommation de paracétamol pendant le 1er et le 2nd trimestre de grossesse et le risque de cryptorchidie a été suggérée. De plus, une exposition cumulée au paracétamol pendant plus de quatre semaines au cours de la période de masculinisation (c'est-à-dire pendant les semaines gestationnelles 8 à 14) serait associée à une augmentation du risque de cryptorchidie. Dès lors, il ressort de l'analyse de ces études que les résultats des deux études de cohorte danoises ne sont pas concordants en ce qui concerne l'aspirine et l'ibuprofène alors même que la première cohorte (Kristensen) est un sous-groupe de la seconde (Jensen). A contrario, concernant l'augmentation du risque de cryptorchidie au décours d'une exposition au paracétamol à long terme (deux semaines) des résultats cohérents ont été observés. Toutefois, plusieurs limites ont été identifiées dans ces études notamment du fait des petits effectifs pour la cohorte danoise de Kristensen, du manque de précision quant à la définition de la prise prolongée d'analgésiques (prise continue ou intermittente), de la non-prise en compte dans l'analyse de certains facteurs de confusion potentiels (autres pathologies, antécédents familiaux, âge gestationnel, etc.). De la même manière, les facteurs de risques environnementaux n'ont pas été appréhendés nonobstant leur impact potentiel important, notamment au Danemark du fait d'un taux de prévalence de cryptorchidie à la naissance observé élevé dans ce pays (9 % contre 2 % en Finlande ou France). Par ailleurs, des différences entre les études au niveau des méthodes de recueil des cas, les critères de jugement et l'exposition ont été constatées dans ces études. Dès lors, les données de ces deux études ne permettent pas d'établir que l'exposition in utero aux analgésiques est associée à un risque de cryptorchidie. Pour autant, l'association entre l'exposition au paracétamol pendant le 2nd trimestre de grossesse et la cryptorchidie ne peut être exclue, notamment en cas d'exposition prolongée (deux semaines). Des données expérimentales ainsi que l'établissement d'une plausibilité biologique sont donc nécessaires. Aussi, à ce stade, eu égard aux données disponibles et au profil pharmacologique des analgésiques, il a été conclu par l'AFSSAPS que ce signal devait être davantage étudié avant de décider de mettre en place ou non des mesures de minimisation des risques. Dans ce contexte, l'AFSSAPS a transmis un rapport au groupe de travail pharmacovigilance (PhVWP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ainsi qu'au Danemark, qui a également rédigé un rapport relatif à ces deux publications. Ce dossier qui a été présenté au PhVWP en décembre 2010 est actuellement en cours d'évaluation à l'EMA. Une liste de questions, élaborée par la France et le Danemark, a été adressée aux signataires de l'article. Ce dossier sera donc à nouveau discuter, d'ici trois mois, plus précisément lorsque les auteurs de ces publications auront apporté leurs réponses à l'ensemble des questions qui leur ont été adressées par les autorités sanitaires. Enfin, il peut être souligné qu'une communication par l'EMA, relayée au niveau national par les services de l'AFSSAPS, accompagnera la fin de cette évaluation.

Données clés

Auteur : [M. Christian Vanneste](#)

Circonscription : Nord (10^e circonscription) - Union pour un Mouvement Populaire

Type de question : Question écrite

Numéro de la question : 98365

Rubrique : Femmes

Ministère interrogé : Santé

Ministère attributaire : Santé

Date(s) clé(s)

Question publiée le : 25 janvier 2011, page 649

Réponse publiée le : 19 avril 2011, page 4033