



# Antalgie médicamenteuse et grossesse

Rev Med Suisse 2012; 8: 1389-94

A. C. Pereira  
Miozzari  
S. Senhaji  
V. Rollason  
Gumprecht  
C. Jungo Nançoz  
C. Luthy  
V. Piguet

## Pain medication during pregnancy

To treat pain that does not respond to non-pharmacological approaches in a pregnant woman represents a challenge for the primary care physician. He is often the first health professional to be consulted and finds himself confronted to not only one but two patients: the mother and the fetus. His knowledge on pain treatment and the practical approach that he is used to, will have to be adapted to this new equation. He will have to weigh the benefit for the mother against the risk for the fetus, while creating a true relationship with his patient.

Although only a few drugs are considered compatible with pregnancy, the data available from the literature allow nowadays to better understand the nature of the risk when exposing the fetus to a given drug and to elaborate evidence-based recommendations.

Traiter la douleur résistant aux approches non médicamenteuses chez une femme enceinte représente un défi pour le médecin de premier recours. En effet, ce dernier est souvent le premier professionnel sollicité et les données de l'équation qu'il doit résoudre sont nombreuses puisqu'il se retrouve face à deux patients, la mère et le fœtus! Les connaissances théoriques sur le traitement antalgique et leur application pratique devront être adaptées à cette nouvelle équation et le praticien doit ainsi mettre en balance le bénéfice maternel et le risque fœtal liés à sa prescription tout en assurant un véritable partenariat avec sa patiente.

Même si peu de médicaments sont considérés comme compatibles avec la grossesse, les données de la littérature permettent aujourd'hui de mieux apprécier la nature du risque d'une exposition du fœtus à une molécule donnée et d'étayer des recommandations thérapeutiques fondées sur des preuves.

## INTRODUCTION

Lorsque les méthodes non médicamenteuses ne suffisent pas, le médecin de premier recours est confronté à la question de l'antalgie à proposer chez une femme enceinte. Même si la femme en âge de procréer est souvent en bonne santé, elle peut présenter au cours de sa grossesse une pathologie nécessitant une prise en charge antalgique. La problématique peut être aiguë, nécessitant alors une réponse rapide et le plus souvent de courte durée. Cependant, les douleurs peuvent prendre un caractère chronique et nécessiter un traitement à plus long terme. La patiente peut également souffrir d'une maladie préexistante à la grossesse impliquant des douleurs chroniques. Dans ces cas de figure, le médecin se retrouve face à l'obligation de traiter de manière efficace la douleur de la mère tout en préservant le fœtus d'une éventuelle toxicité médicamenteuse. Cet article a pour but d'aider les médecins de premier recours dans le choix de la prescription antalgique médicamenteuse chez la femme enceinte.

## PHARMACOLOGIE ET GROSSESSE

La prescription médicamenteuse chez la femme enceinte et ses conséquences potentielles sur le fœtus doivent être envisagées en fonction des modifications pharmacocinétiques propres à la grossesse (tableau 1) et du risque de tératogénicité du médicament impliqué.

La tératogénicité représente une constellation d'anomalies observées chez le fœtus comprenant la mort fœtale, les malformations anatomiques, des effets physiologiques ou métaboliques sur le fœtus, un retard de croissance et une naissance prématurée. Des conséquences sur l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine et sur le développement de l'enfant sont aussi possibles. Elle peut être consécutive à l'exposition à un médicament, mais aussi à d'autres agents tératogènes comme l'exposition à des agents infectieux (par exemple: rubéole), toxiques (par exemple: alcool), aux radiations, ou dans le cadre d'un déficit vita-



**Tableau 1. Modifications de la pharmacocinétique chez la femme enceinte**

Pharmacocinétique	Modifications chez la femme enceinte	Quels effets cliniques?
Absorption	<ul style="list-style-type: none"><li>Augmentation du pH gastrique par diminution de la sécrétion acide</li><li>Réduction de la motricité intestinale</li></ul>	Peu de répercussions cliniques
Distribution	<ul style="list-style-type: none"><li>Augmentation du volume de distribution</li><li>Diminution de la concentration de l'albumine (70-80% des valeurs normales)</li></ul>	Augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"><li>Diminution de l'activité des CYP1A2 et 2C19</li><li>Augmentation de l'activité des CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 principalement</li><li>Augmentation de l'activité des UGT1A4 et UGT2B7</li></ul>	Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit
Élimination	<ul style="list-style-type: none"><li>Augmentation de la filtration glomérulaire d'environ 50% dès le premier trimestre, puis diminution dans les trois dernières semaines</li><li>Probable augmentation de la sécrétion tubulaire aux deuxième et troisième trimestres</li></ul>	Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit

(Adapté de: Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet 2005;44: 989-1008).

minique (par exemple: acide folique et anomalies du tube neural). Rappelons que le risque spontané malformatif dans la population générale est de l'ordre de 3 à 5%.

Le risque tératogène lié à un médicament dépend de plusieurs paramètres (tableau 2). Le plus déterminant de ces paramètres est la période d'exposition. Si l'exposition à un agent tératogène durant les dix-sept premiers jours post-conceptionnels conduit à un effet «tout ou rien», autrement dit poursuite d'un développement normal ou avortement spontané, les anomalies congénitales majeures sont majoritairement retrouvées lors de l'exposition à l'agent tératogène pendant la période de sensibilité maximale de l'embryon, soit du 17<sup>e</sup> au 40<sup>e</sup> jours post-conceptionnels. Au-delà de cette période, l'exposition conduit le plus souvent à des anomalies mineures ou à des défauts fonctionnels.

La posologie et la durée du traitement définissent une dose totale qui, en dépassant une dose seuil (rarement connue), augmente le risque de tératogénicité. Les propriétés physico-chimiques du médicament permettant un passage placentaire facilité sont aussi à prendre en considéra-

**Tableau 2. Paramètres définissant le risque de tératogénicité lié à une molécule**

- Période d'exposition
- Posologie et durée du traitement (dose totale)
- Propriétés physico-chimiques de la molécule
- Pouvoir intrinsèque de la molécule

tion. Enfin, le pouvoir tératogène intrinsèque de la molécule se définit en fonction des tests précliniques effectués chez l'animal et, chez l'homme, d'études de cohortes prospectives et de cas-contrôles rétrospectifs, les études cliniques prospectives randomisées contrôlées étant quasi inexistantes. Les rapports de cas spontanés et les revues systématiques de la littérature sont également utilisés, ainsi que les informations provenant des différents centres de tératovigilance (tableau 3).

**Tableau 3. Ressources disponibles sur les risques tératogènes liés aux médicaments**

- Compendium suisse des médicaments
- Briggs G, Freeman R, Sumner Y. Drugs in pregnancy and lactation – 9th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011.
- Médecins gynéco-obstétriciens référents des patientes
- Centre suisse de tératovigilance (STIS), Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, CHUV, 1011 Lausanne – [www.chuv.ch/pcl/pcl\\_home.htm](http://www.chuv.ch/pcl/pcl_home.htm)
- Service de pharmacologie et toxicologie cliniques – HUG, 1211 Genève 14 – [http://pharmacoclin.hug-ge.ch/activites\\_clinique/pharma\\_mission.html](http://pharmacoclin.hug-ge.ch/activites_clinique/pharma_mission.html)
- Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT): [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)
- «Reprotox» Micromedex Healthcare series: [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com) (abonnement payant)
- Recherche Medline

## EN PRATIQUE

Des principes théoriques énoncés plus haut découlent certains principes pratiques de prescription médicamenteuse chez la femme enceinte (tableau 4). Une première règle générale consiste à ne prescrire que les molécules pour lesquelles les données scientifiques permettent de rassurer quant au risque tératogène. Il convient également de favoriser une monothérapie à la dose efficace la plus faible afin de limiter l'accumulation des risques et de diminuer la dose totale d'exposition. Il est également conseillé de privilégier le choix d'une molécule à courte demi-vie et de réévaluer régulièrement la posologie ainsi que l'indication thérapeutique. Finalement, la période de la grossesse doit être prise en considération dans l'évaluation des risques et des bénéfices.

En pratique clinique toutefois, il faut bien reconnaître que la tâche du praticien est rendue particulièrement ardue par le fait que la démonstration scientifique de l'innocuité d'un médicament sur le fœtus n'existe que pour très peu de molécules. A l'opposé, certaines molécules possèdent un risque tératogène avéré et sont formellement contre-indiquées (par exemple: les rétinoïdes). Actuellement, les recommandations internationales utilisent la no-

**Tableau 4. Principes pratiques de prescription médicamenteuse chez la femme enceinte**

- Favoriser la monothérapie médicamenteuse
- Choisir la plus faible dose efficace
- Choisir une molécule à courte demi-vie
- Évaluer la balance entre le bénéfice maternel et le risque fœtal en fonction de la période de grossesse et des données scientifiques à disposition
- Réévaluer régulièrement la poursuite et la posologie du traitement selon la réponse clinique



tion de compatibilité ou non-compatibilité du médicament avec la grossesse. L'introduction d'un traitement chez une femme enceinte doit donc être réfléchi en fonction de la période de la grossesse, de la qualité des données concernant l'emploi de la molécule en question chez la femme enceinte, de la probabilité statistique du risque, de la sévérité de celui-ci et de la balance entre le bénéfice maternel et le risque pour le fœtus.

## QUELLE MOLÉCULE POUR QUELLE DOULEUR?

(tableau 5)

Afin de renforcer l'efficacité de l'antalgie proposée, il est important de prendre en compte le mécanisme physiopathologique de la douleur, nociceptif ou neurogène.

Chez la femme enceinte, la gestion de la douleur aiguë est souvent plus aisée, car elle est le plus fréquemment d'origine nociceptive. La douleur aiguë se définit comme une situation d'urgence, nécessitant une réponse antalgique rapide qui, le plus souvent, sera de courte durée, avec des implications fœtales moindres. Dans la majorité des cas, la poursuite du traitement ne sera pas nécessaire si la pathologie de base a pu être traitée.

Le traitement de la douleur chronique implique quant à elle une exposition prolongée du fœtus à une molécule donnée. Le rapport entre les bénéfices et les risques apportés par ce traitement doit alors être évalué.

## Paracétamol

Le paracétamol est considéré comme compatible avec la grossesse, du premier au troisième trimestres. Les données scientifiques animales et humaines à disposition, associées au long recul de son utilisation permettent de conclure à l'absence de risque tératogène ou d'autres complications liées à la grossesse, même en cas de prise prolongée.<sup>1,2</sup> Certaines études évoquent une association entre l'utilisation de paracétamol chez la femme enceinte et un risque augmenté d'asthme chez l'enfant exposé ainsi qu'un risque de cryptorchidie augmenté chez le nouveau-né mâle.<sup>2,3</sup> Pour l'heure, l'analyse des données disponibles ne permet pas de retenir de manière probante ces associations.

## Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)/ aspirine

Les AINS classiques tels le diclofénac, l'ibuprofène, l'acide méfénamique ou le naproxène sont des inhibiteurs non sélectifs de la cyclooxygénase (COX-1 et COX-2). De nombreuses études humaines basées sur des cohortes populationnelles et des cas-contrôles n'ont pas mis en évidence de risque tératogène avéré lors de leur utilisation au premier trimestre.<sup>4</sup> D'autres ont associé l'emploi des AINS à un risque de défaut du septum ventriculaire, de fentes palatines et de gastroschisis ainsi que d'avortement spontané, le risque absolu restant néanmoins faible.<sup>1,5</sup> En revanche,

**Tableau 5. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez la femme enceinte**

Le choix de la molécule doit prendre en compte: 1. La période de la grossesse, 2. Le caractère de la douleur, 3. L'intensité de la douleur.  
AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

	Période de la grossesse	
	Au premier trimestre Le risque est tératogène (malformatif) et/ou embryotoxique (abortif)	Aux deuxième et troisième trimestres Le risque est une fœtotoxicité
<b>Intensité</b>	<b>Douleur aiguë</b>	
<b>Légère à modérée</b>	Le paracétamol est la molécule de choix pendant toute la grossesse; il peut être prescrit jusqu'à 1 g 4 x/jour maximum	
<b>Intense</b>	La morphine: pas d'évidence de risque tératogène avéré lors de son utilisation au premier trimestre	La morphine, mais attention à un traitement prolongé à posologie élevée proche du terme: risque de syndrome de sevrage et de dépression respiratoire chez le nouveau-né
	<b>Douleur chronique</b>	
<b>Légère à modérée</b>	Le paracétamol est la molécule de choix pendant toute la grossesse; il peut être prescrit jusqu'à 1 g 4 x/jour maximum	
	Les AINS classiques tels le diclofénac, l'ibuprofène, l'acide méfénamique ou le naproxène: pas d'évidence de risque tératogène avéré lors de leur utilisation au premier trimestre	Tous les AINS, y compris l'aspirine, quelle que soit la voie d'administration, sont formellement contre-indiqués à partir de la 24 <sup>e</sup> semaine d'aménorrhée en raison de leur fœtotoxicité
	L'aspirine à dose antalgique doit être évitée, car des risques sont décrits pendant toute la grossesse	
	Les opioïdes faibles peuvent être utilisés – privilégier la codéine	Les opioïdes faibles peuvent être utilisés – privilégier la codéine; attention à un traitement prolongé à posologie élevée proche du terme: risque de syndrome de sevrage et de dépression respiratoire chez le nouveau-né
<b>Intense</b>	Les opioïdes forts: la morphine, l'oxycodone et la buprénorphine sont les opioïdes forts couramment utilisés dans le cadre des douleurs chroniques sans risque tératogène avéré	Les opioïdes forts (la morphine, l'oxycodone et la buprénorphine) peuvent être utilisés, mais un traitement prolongé à haute posologie, proche du terme, peut conduire à un syndrome de sevrage et à une dépression respiratoire chez le nouveau-né
<b>Neurogène</b>	Premier choix: amitriptyline, antidépresseur tricyclique: sa large utilisation pendant la grossesse depuis de nombreuses années sans évidence pour un risque malformatif avéré fait conclure à une relative sécurité d'emploi	



les propriétés inhibitrices de la synthèse des prostaglandines des AINS provoquent une fermeture du canal artériel du fœtus in utero conduisant à des complications sévères (comme l'hypertension pulmonaire non réversible du nouveau-né), voire fatales, raison pour laquelle les AINS sont contre-indiqués dès la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Et n'oublions pas que les AINS peuvent entraîner au troisième trimestre une insuffisance rénale et une oligurie fœtales. De plus, ces molécules inhibent le travail et prolongent la grossesse à la fois chez l'animal et la femme.<sup>1</sup>

Concernant les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase (par exemple: le célécoxib), les rares études animales à disposition évoquent une augmentation significative de variations squelettiques. Néanmoins, la pertinence clinique de cette anomalie n'est pas établie et les données humaines font encore défaut.<sup>1</sup>

L'aspirine n'est habituellement pas utilisée comme antalgique dans les douleurs chroniques. Si aucune morbidité fœtale et du nouveau-né n'a été mise en évidence à faible dose (< 325 mg/jour), des risques existent pendant toute la grossesse aux doses antalgiques efficaces.<sup>1,5</sup>

### Opioides faibles

Bien que les données chez l'homme soient très limitées, le tramadol ne représente pas de risque tératogène avéré. Les études animales ne rapportent pas d'effet tératogène à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme.<sup>1</sup> Chez la femme, un risque augmenté d'avortements spontanés a toutefois été associé à la prise de tramadol à doses usuelles en début de grossesse.<sup>6</sup>

Les données humaines sur l'utilisation de la codéine sont plus nombreuses et rassurantes, bien qu'il existe des données contradictoires concernant une possible augmentation de risque de défauts congénitaux provenant d'études présentant de nombreux facteurs confondants.<sup>1</sup> Une étude récente incluant une large cohorte n'a pas mis en évidence de risque augmenté de malformation. Par contre, les auteurs recommandent de limiter l'utilisation en fin de grossesse devant une association entre son emploi et une augmentation de césariennes en urgence et d'hémorragies du post-partum.<sup>7</sup> Une autre étude récemment publiée a montré une association entre le risque augmenté de «défauts cardiaques congénitaux», ceux-ci comprenant plusieurs anomalies structurelles de sévérité variable, et la prise d'opioïdes faibles en début de grossesse. Il est néanmoins rappelé que, même si ce risque est augmenté, il reste dans l'absolu très infime, de l'ordre de 0,06%.<sup>8</sup>

En cas de traitement au troisième trimestre et comme pour tous les opiacés, les opioïdes faibles peuvent entraîner un syndrome de sevrage (irritabilité, trémulations, troubles du tonus) et une dépression respiratoire chez le nouveau-né.<sup>1</sup>

### Opioides forts

Concernant la morphine, il n'y a pas de preuve de tératogénicité chez le rat exposé à des doses 35 fois supérieures aux doses thérapeutiques chez l'humain. Une association avec un risque d'hernie inguinale a été évoquée sur la base d'une étude rétrospective de 50282 grossesses, dont 448 exposées à la morphine, mais sa signification sta-

tistique reste incertaine.<sup>1</sup> L'exposition à l'oxycodone chez l'animal à des doses 4 à 60 fois supérieures aux doses maximales humaines n'a pas révélé de tératogénicité.<sup>1</sup> Les données dont on dispose sur l'utilisation de la buprénorphine pendant la grossesse proviennent essentiellement du domaine de la toxicodépendance où la substance est utilisée à but substitutif et ces données sont rassurantes.<sup>9</sup> Le tapentadol est un nouvel opioïde fort dont l'avantage réside dans une double action antalgique de la molécule mère via un effet agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  et un effet inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. Les données humaines restent encore trop peu nombreuses chez la femme enceinte pour le recommander.<sup>1,10</sup>

Une diminution progressive de la posologie de tous les opioïdes forts pendant le dernier mois de grossesse est indiquée afin de réduire les risques de syndrome de sevrage et de dépression respiratoire chez le nouveau-né.<sup>1</sup>

### Antiépileptiques

Les antiépileptiques recommandés dans les douleurs neurogènes sont principalement la prégabaline et la gabapentine. Concernant la gabapentine, les données animales suggèrent un risque embryotoxique et les données humaines sont actuellement limitées et contradictoires quant à un éventuel risque malformatif. Etant souvent utilisée avec d'autres antiépileptiques, les données actuelles concernent généralement une exposition à plusieurs molécules prises de manière simultanée et des études complémentaires concernant son risque tératogène en monothérapie font défaut.<sup>1,11</sup> Enfin, il n'existe pas encore de donnée humaine concernant la prégabaline. Les données animales suggèrent un risque modéré, raisons pour lesquelles son utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte.<sup>1,11</sup>

### Antidépresseurs

Ce sont les antidépresseurs de la famille des tricycliques qui sont classiquement utilisés dans le cadre du traitement des douleurs neurogènes, notamment l'amitriptyline. Plus récemment, la venlafaxine et la duloxétine (inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine – IRNS) ont également montré leur efficacité.<sup>12</sup>

Bien que quelques rapports de cas suggèrent une association entre l'amitriptyline et des malformations congénitales, l'expérience acquise depuis de nombreuses années durant la grossesse, sans évidence pour un risque malformatif avéré, fait conclure à une relative sécurité d'emploi.<sup>1</sup> Chez l'homme, la venlafaxine a été associée à des risques d'avortements spontanés, de petits poids de naissance et de prématurité.<sup>1</sup> Une association avec un risque augmenté d'hypertension pulmonaire permanente chez le nouveau-né, exposé à partir de la vingtième semaine d'aménorrhée, a été mise en évidence, mais le risque absolu reste néanmoins faible (< 1%) et de plus récentes études font douter de l'imputabilité des IRNS et ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) dans cette association.<sup>13</sup> Un risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse est également présent.<sup>14</sup>

Il existe peu de données humaines concernant la duloxétine, molécule plus récemment mise sur le marché, mais



les risques sont supposés similaires en raison d'un effet de classe.<sup>1</sup> Les conséquences potentielles des INRS sur le développement neurocomportemental restent à étudier.<sup>1</sup>

## CONCLUSION

Le traitement de la douleur, aiguë ou chronique, chez la femme enceinte doit être une priorité. Bien que non discutées ici, car dépassant le cadre de notre propos, n'oublions pas que les mesures antalgiques non pharmacologiques (physiothérapie, acupuncture, relaxation, massages...) constituent des ressources utiles qui doivent être proposées en première intention ou en traitement adjuvant d'une antalgie médicamenteuse. Lorsque ces méthodes ne suffisent pas, le choix du médecin de premier recours doit se baser sur une molécule indiquée dans le contexte clinique, prescrite si possible en monothérapie et à la plus faible dose efficace avec une réévaluation régulière de la prescription et réunissant les caractéristiques de profil de risque le plus bas pour le fœtus. Ces caractéristiques doivent se baser sur les évidences scientifiques à disposition et doivent également être adaptées à la période de la grossesse. Ce choix doit obligatoirement se faire en partenariat avec la future mère, informée des bénéfices et des risques attendus. ■

## Implications pratiques

- > Lorsque les méthodes non médicamenteuses ne suffisent pas à traiter la douleur chez la femme enceinte, le choix du médecin de premier recours doit se baser sur une molécule indiquée dans le contexte clinique, prescrite si possible en monothérapie et à la plus faible dose efficace avec une réévaluation régulière de la prescription
- > L'introduction d'un traitement médicamenteux chez une femme enceinte doit être réfléchi en fonction de la période de grossesse, de la qualité des données concernant l'emploi de la molécule en question chez la femme enceinte, de la probabilité statistique du risque, de la sévérité de celui-ci et de la balance entre le bénéfice maternel et le risque pour le fœtus

## Adresse

**Dr Anne Catherine Pereira Miozzari**  
Service de médecine et de premier recours  
Département de médecine communautaire  
Salim Senhaji  
**Drs Victoria Rollason Gumprecht et Valérie Piguet**  
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques  
**Dr Carol Jungo Nançoz**  
Département de gynécologie et obstétrique  
**Dr Christophe Luthy**  
Service de médecine interne et réhabilitation  
**Dr Valérie Piguet**  
Centre multidisciplinaire d'évaluation  
et de traitement de la douleur  
HUG, 1211 Genève 14  
anne.pereira@hcuge.ch  
salim.senhaji@hcuge.ch  
victoria.rollason@hcuge.ch  
carol.jungo@hcuge.ch  
christophe.luthy@hcuge.ch  
valerie.piguet@hcuge.ch

## Bibliographie

- 1 \*\* Briggs G, Freeman R, Sumner Y. Drugs in pregnancy and lactation – 9th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011.
- 2 Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:482-9.
- 3 Kristensen DM, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011;26:235-44.
- 4 van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: A prospective cohort study. *PLoS One* 2011;6:e22174.
- 5 \* Østensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:571-80.
- 6 \* Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:163-7.
- 7 Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: Results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1253-61.
- 8 Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. National birth defects prevention study. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:314.e1-11.
- 9 Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S; Groupe d'Etudes Grossesse et Addictions (GEGA). Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:250-7.
- 10 Hartrick CT, Rodriguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: A treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:283-6.
- 11 \* Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305:1996-2002.
- 12 \* Renaud S, Besson M, Cedraschi C, et al. Douleurs neuropathiques chroniques – Recommandations du groupe de travail (Special Interest Group, SIG) de la Société Suisse pour l'Etude de la Douleur (SSED). *Forum Med Suisse* 2011;11(Suppl. 57).
- 13 Occhiogrosso M, Omran SS, Altemus M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: Lessons from clinical and translational studies. *Am J Psychiatry* 2012;169:134-40.
- 14 \* Patil AS, Kuller JA, Rhee EH. Antidepressants in pregnancy: A review of commonly prescribed medications. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:777-87.

\* à lire

\*\* à lire absolument