

La parturiente: que peut-on lui administrer ?

Valentina Faitot, Nadia Merbai, Hawa Keïta-Meyer*

Service d'Anesthésie, CHU Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes

*Auteur correspondant : hawa.keita@lmr.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'analgésie de la parturiente repose essentiellement sur l'analgésie péridurale (APD) associant de faibles concentrations d'anesthésiques locaux (AL), un opioïde liposoluble et éventuellement d'autres adjuvants comme la clonidine.
- Le rémifentanil utilisé en PCA est l'opioïde de choix pour l'analgésie IV en alternative à l'APD. Son efficacité analgésique est inférieure à celle obtenue avec la péridurale même si celle-ci est cliniquement significative et satisfaisante surtout à la première phase du travail.
- L'intérêt du protoxyde d'azote pour l'analgésie obstétricale est controversé dans la mesure où les études ont apporté des résultats contrastés sur son efficacité et ses effets secondaires.
- La stratégie de l'analgésie chez la femme enceinte devra prendre en compte pour les différentes molécules et techniques les risques abortifs, tératogènes, fœtotoxiques, néonataux et pour le postpartum essentiellement les risques pour l'allaitement.
- L'analgésie locorégionale doit être privilégiée chaque fois que possible.
- Le paracétamol est la molécule à utiliser en première ligne quel que soit le terme de la grossesse.
- Les AINS sont à éviter avant le sixième mois de grossesse et contre-indiqués après en raison du risque de fermeture prématurée ou de sténose du canal artériel et du risque d'insuffisance rénale fœtale.
- Pour le néfopam et le tramadol, il existe peu de données publiées chez la femme enceinte, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Il est recommandé d'utiliser des antalgiques mieux connus chez la femme enceinte.
- La codéine et la morphine peuvent être administrées aux doses usuelles pendant la grossesse, sans majoration des risques. Si ces agents sont administrés à une date proche de l'accouchement, l'équipe qui prendra en charge le nouveau-né doit être prévenue.
- La plupart des antalgiques utilisés dans le cadre de l'analgésie du postpartum (paracétamol, AINS, codéine et morphine) sont compatibles avec l'allaitement. Le manque de données sur le tramadol et le néfopam conduit à préférer l'utilisation d'antalgiques mieux étudiés au cours de l'allaitement.

INTRODUCTION

L'analgésie de la parturiente, est aujourd'hui très largement basée sur l'analgésie périmédullaire et plus particulièrement la péridurale (APD) [1]. Cette technique est incontestablement la technique d'analgésie obstétricale la plus efficace. Les protocoles actuels reposent sur de l'utilisation de faibles concentrations d'anesthésiques locaux (AL), grâce à l'adjonction d'un opiacé et éventuellement d'autres adjuvants comme la clonidine. Les alternatives à cette stratégie pour l'analgésie obstétricale sont essentiellement représentées par l'administration parentérale d'opioïdes et l'inhalation d'agent comme le protoxyde d'azote.

La question des antalgiques compatibles en perpartum se pose également pour l'analgésie en postpartum, que ce soit après un accouchement par voie basse dans le cadre de la prise en charge des douleurs après épisiotomie ou d'autres traumatismes périnéaux, ou après accouchement par césarienne dans le cadre de l'analgésie postopératoire.

Dans ce contexte, se posent bien évidemment des questions sur les agents administrés pour l'analgésie. Ont-ils des effets indésirables périnataux fœtaux ou maternels ? Qu'en est-il de l'allaitement ? Ce texte a pour objectif de faire le point sur ces questions et de proposer quelques éléments de réponse même si les données sont limitées pour certaines molécules et situations. Il faut rappeler, qu'en termes de conséquences néonatales, aucune donnée ne suggère un effet direct des faibles doses d'AL et d'opioïdes administrées en APD.

PROBLÈMES SPÉCIFIQUES DE L'ANALGÉSIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Comme la plupart des drogues administrées pendant la grossesse, les antalgiques peuvent franchir la barrière placentaire et passer dans la circulation fœtale. On retiendra que le ratio concentration sérique fœtale/concentration sérique maternelle des drogues dépend : de la taille, du degré de liposolubilité, de la proportion de fraction libre de la drogue, du débit placentaire materno-fœtale et du stade de développement du fœtus.[2 3].

En fonction du stade de la grossesse, il sera important d'identifier pour les différentes molécules, la sécurité en termes de risques :

- de fausses couches ;
- tératogènes liés aux prises médicamenteuses lors du premier trimestre, entre 4 et 10 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- fœtotoxiques, qui concernent principalement la deuxième partie de la grossesse, entre environ 10 et 36 SA, avec possible atteinte fonctionnelle des organes ;
- néonataux, qui se situent dans les semaines voire les jours qui précèdent ou suivent l'accouchement ;
- et le risque pour l'allaitement.

Il faut noter que le risque malformatif de base de toute grossesse est de 2 % à 3 % et que la littérature est relativement pauvre et apporte peu de réponses claires sur la sécurité des différentes molécules.

Les antalgiques seront classés en :

- antalgiques non morphiniques : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et néfopam ;
- antalgiques morphiniques : codéine, tramadol et morphine ;
- antihyperalgésiques : kétamine, gabapentinoïdes.

Les effets des AINS inhibiteurs sélectifs des COX 2 durant la grossesse n'ont pas été aussi bien examinés que ceux des AINS non sélectifs. En l'absence de données suffisantes, les mêmes précautions sont de mise pour les 2 catégories d'AINS.

Des informations sur l'utilisation de nombreux médicaments au cours de la grossesse et notamment des antalgiques sont disponibles sur le site du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) : <http://www.lecrat.org> ou sur le site de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) : <http://www.ansm.fr>

ALTERNATIVES À L'ANALGÉSIE PÉRIDURALE

Analgesie intraveineuse par opioïdes

L'analgésie intraveineuse par opioïdes est une alternative à l'analgésie périmédullaire en cas de contre-indication ou d'impossibilité à la réalisation de celle-ci. Cependant, tous les opioïdes ont des effets indésirables dose-dépendants maternels et fœtaux. Les effets secondaires maternels incluent les nausées, vomissements, dysphorie, ralentissement de la vidange gastrique et dépression respiratoire. Ces agents passent tous la barrière placentaire et sont responsables d'un ralentissement du RCF et d'une réduction de sa variabilité in utero [4]. Le risque de dépression respiratoire néonatal dépend de la nature et de la dose de l'opioïde, ainsi que du délai d'administration à la mère par rapport à la naissance. Comparée à une administration par les soignants (infirmières, sages-femmes), l'analgésie autocontrôlée par la patiente (PCA) a en plus de permettre un contrôle de la douleur par la patiente, l'avantage de réduire les doses nécessaires et ainsi limiter les effets indésirables. Le rémifentanil en raison de ses propriétés pharmacologiques, a un avantage théorique sur les autres opioïdes pour une utilisation en PCA. Son délai d'action court (approximativement 30 à 60 s [5]) avec un pic d'action à 2,5 min [6], est un avantage pour l'analgésie obstétricale. Le moment de l'administration de chaque bolus est très important et un bolus délivré au début de la contraction utérine (qui dure environ 70 s) peut induire une analgésie pour la contraction suivante [7]. Le métabolisme rapide du rémifentanil par les estérases plasmatiques est un autre avantage et le rend moins à risque pour le nouveau-né. Il a un métabolisme et une distribution rapide chez le fœtus [8]. Dans les études dont on dispose, aucune n'a mis en évidence une augmentation des anomalies du RCF liée à l'utilisation du rémifentanil. Les scores d'Apgar et les gaz du sang au cordon sont dans la norme et pour aucun des nouveau-nés, le recours à la naloxone n'a été nécessaire [9]. Ce sont surtout les effets indésirables maternels qui vont limiter l'utilisation du rémifentanil (sédation, hypoventilation, désaturation, nausées, vomissements). Le risque de désaturation est prévenu par une supplémentation systématique en oxygène [9]. Si la sédation est rapportée, elle est rarement excessive. Les nausées et vomissements qui sont des effets secondaires fréquents des opioïdes ont une incidence qui varie selon les auteurs de 0 % jusqu'à 60 % avec le rémifentanil [9]. En termes d'efficacité analgésique, on retiendra que le rémifentanil produit une analgésie cliniquement significative, mais incomplète car satisfaisante surtout à la première phase du

travail, avec un taux de conversion en analgésie périmédullaire < 10 % [9]. S'il ne fait pas de doute que l'analgésie par PCA rémifentanil est moins efficace que celle obtenue avec l'APD, la douleur devient cependant plus acceptable avec le rémifentanil en raison des effets sédatifs et euphoriques qu'il peut induire chez les parturientes [10]. Pour la programmation de la PCA rémifentanil, des protocoles avec ou sans débit continu ont été décrits [9]. Des bolus de 0,2 à 1 µg/kg avec des périodes d'interdiction de 1 à 5 min évalués [11-14]. Le protocole optimum pour la PCA rémifentanil dans le cadre de l'analgésie obstétricale n'est pas clairement identifié.

Protoxyde d'azote

L'inhalation de protoxyde d'azote pour l'analgésie obstétricale est une technique rependue à travers le monde. Des mélanges équimolaires, 50 % N₂O et 50 % O₂ sont commercialisés (Entonox[®], Meopa[®], Kalinox[®]...). L'intérêt de l'utilisation du protoxyde d'azote est controversé dans la mesure où les études ont apporté des résultats contrastés sur son efficacité et ses effets secondaires [15 16]. Il est important de rappeler qu'au niveau maternel, le risque d'hypoxie peut être augmenté par l'administration concomitante de protoxyde d'azote et d'opioïdes en systémique.

Si chez l'homme, aucune malformation imputable au N₂O n'a été rapportée à ce jour, malgré le nombre considérable de patientes exposées, cet agent a un passage placentaire et son administration intermittente au cours du travail obstétrical expose le cerveau fœtal à terme à des concentrations subanesthésiques. À l'heure actuelle, les conséquences neurocomportementales d'une exposition prolongée au N₂O pendant le travail ne sont pas clairement identifiées. Dans la mesure où les difficultés d'apprentissage se manifestent plus tardivement au cours de la vie, il est difficile d'appréhender les effets délétères du N₂O, ceux d'autant qu'il n'existe pas de données concluantes sur ces effets comportementaux à partir d'étude chez l'homme. On ne peut donc actuellement pas favoriser ou au contraire déconseiller l'utilisation du N₂O au cours du travail au regard des hypothétiques effets à long terme d'une administration périnatale.

ANALGÉSIE AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT

Antalgiques non morphiniques [17]

Paracétamol

- Antalgique de choix tout au long de la grossesse en raison de la sécurité qu'il offre : pas d'augmentation du risque de fausses couches, pas d'effets tératogènes et aucun cas de fœtotoxicité rapporté après utilisation aux doses thérapeutiques [18 19].
- *À utiliser en première ligne.*

AINS

- Augmentation significative du risque abortif lors d'une prise régulière (plus d'une semaine) ou au voisinage de la conception [20 21].
- Risque tératogène non confirmé chez l'homme [22].

- Risque fœtotoxique et néonatal, à partir du début du sixième mois de grossesse (24 SA) se traduisant par la fermeture prématurée ou la sténose du canal artériel avec HTAP, ou par une insuffisance rénale fœtale avec oligurie.
- Récemment, une association entre l'augmentation du risque de cryptorchidie et la prise d'AINS (Ibuprofen), de paracétamol ou d'aspirine au deuxième trimestre de la grossesse été rapportée dans la littérature [23]. Le mécanisme causal serait un effet antiandrogénique lié à l'inhibition des prostaglandines [24].
- ***À éviter si possible, même ponctuellement jusqu'au début du 6e mois. Au-delà du 6e mois de grossesse, contre-indication formelle[18].***

Néfopam

- Il n'y a pas de donnée publiée chez la femme enceinte, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.
- ***Préférer l'utilisation d'antalgiques mieux connus chez la femme enceinte comme le paracétamol ou les paliers 2 comme la codéine (cf. infra) [18].***

Antalgiques morphiniques

Codéine

- Pas d'augmentation du risque de fausses couches
- Résultats contradictoires sur le risque de malformations courantes comme les fentes labiopalatines ou les malformations cardiaques.
- Fréquence des malformations fœtales chez les femmes ayant pris de la codéine en début de grossesse comparable à celle observée dans la population générale [19].
- Pas de toxicité fœtale reconnue.
- Risque néonatal décrit en cas de prise de codéine en fin de grossesse, souvent pour des doses suprathérapeutiques dans le cadre d'une toxicomanie. Doses ingérées variant de 50 mg à 520 mg/j (soit plus de 4 fois la dose thérapeutique recommandée) pour une durée minimale de prise de 10 jours. On observe chez le nouveau-né un syndrome de sevrage associant : diarrhée, irritabilité, mauvaise succion, tremblements et agitations. Ces signes surviennent dans les trois jours qui suivent la naissance [19]
- ***Utilisation possible de la codéine à posologie usuelle quelque soit le terme de la grossesse.***

Tramadol

- Le tramadol n'est pas tératogène chez l'animal [18].
- Pas d'étude avec des collectifs importants de femmes exposées au tramadol pendant leur grossesse disponible.
- Une étude récente, prospective type cas-contrôle avec un petit collectif (146 femmes exposées au tramadol en début de grossesse et 292 femmes contrôles) n'a pas mis en évidence de différence pour les malformations mais a montré une augmentation significative des fausses couches dans le groupe tramadol (14,4 % vs 3,4 %, $p < 0,005$) [25].
- Comme pour les autres opioïdes faibles, utilisés aux doses suprathérapeutiques, il peut être responsable d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Cependant, en raison des

effets du (+)-tramadol sur l'inhibition de la recapture de sérotonine, les symptômes du sevrage en lien avec le syndrome sérotoninergique comme les hallucinations, la tachycardie, l'hyperthermie, l'hyperreflexia et le coma sont moins présents [26].

- ***Préférer l'utilisation d'antalgiques mieux connus chez la femme enceinte comme la codéine quel que soit le terme mais plus particulièrement au 1^{er} trimestre de la grossesse*** [18].

Morphine

- Pas d'augmentation du risque de fausses couches.
- En cas d'administration prolongée et/ou importante, le risque est celui d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né voire un syndrome de sevrage associant tremblements, irritabilité, diarrhée, vomissements et parfois convulsions.
- ***Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse. Si traitement à proximité de l'accouchement, prévenir l'équipe qui prendra en charge le nouveau-né.***

Antihyperalgésiques

Kétamine

- Pas de donnée disponible sur le risque néonatal de doses analgésiques.
- La question de l'impact des antagonistes NMDA sur le cerveau en développement reste posée même si les doses utilisées à visée antihyperalgésique sont faibles.

Gabapentine

- Pas de risque malformatif
- ***Utilisation possible quelque soit le terme de la grossesse. Prévenir les intervenants en charge du nouveau-né en cas de poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement.***

Prégabaline

- Données peu nombreuses chez la femme enceinte, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.
- Pas de risque tératogène chez l'animal
- ***Préférer l'utilisation d'autres agents comme la gabapentine pour une utilisation au cours de la grossesse. Prévenir les intervenants en charge du nouveau-né en cas de poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement.***

Allaitement

Plus un agent aura une acidité importante, une faible liposolubilité et une forte fixation aux protéines, moins son passage sera important dans le lait maternel. En plus de ces éléments, la durée d'administration de l'agent, les changements de composition et de volume du lait dans les premiers jours de lactation et les quantités ingérées par le nouveau-né seront également importants à prendre en compte pour les risques d'une exposition néonatale. On considère que pour une drogue sans toxicité significative pour un enfant, une dose relative chez le nouveau-né < 10 % de la dose maternelle est en théorie sans risque pour un enfant à terme nourrit au sein et ceux malgré la possible immaturité de certaines voies métaboliques [24].

Antalgiques non morphiniques [17]

Paracétamol

- Compatible avec l'allaitement.
- **À prescrire en 1^{ère} intention.**

AINS

- Leur concentration dans le lait maternel est faible en raison de leur relative acidité (ex. kétoralac pKa 3,5 et indométhacine 4,5), une faible liposolubilité et une forte fixation aux protéines (> 90 %) [24].
- Des traces de naproxène, piroxicam, ibuprofène et diclofénac ont été retrouvées dans le lait maternel, sans conséquence pour les nouveau-nés [22].
- Les femmes allaitant un enfant avec un ictère représentent une contre-indication aux AINS (risque de majoration de l'ictère par déplacement de la bilirubine). De même, en raison de leurs effets inhibiteurs sur les COX-1 et COX-2, les AINS non sélectifs ne devraient pas être pris par les mères allaitant des enfants présentant une thrombocytopénie ou une dysfonction plaquettaire. Les AINS COX-2 sélectifs, pourraient être préférés dans ces situations en raison de l'absence ou d'une moindre inhibition des plaquettes [24].
- ***En dehors de l'ictère, de la thrombopénie ou de la dysfonction plaquettaire chez le nouveau-né, et sur une courte période, on considère la prise d'AINS comme compatible avec l'allaitement [24 27].***

Néfopam

- Une étude clinique incluant 5 femmes allaitantes, est disponible sur l'excrétion du néfopam dans le lait maternel. Elle retrouve une quantité faible dans le lait, correspondant à moins de 3 % de la dose maternelle (60 mg/4h sur un sucre)[28].
- ***Préférer l'utilisation d'antalgiques mieux connus au cours de l'allaitement comme le paracétamol ou les paliers 2 comme la codéine (cf infra) [18 24]***

Antalgiques morphiniques [19]

Codéine

- Passe faiblement dans le lait et le lien avec des effets indésirables chez le nourrisson (hypotonie, somnolence, apnées, bradycardie) reste incertain.
- Il est important de sensibiliser la mère à une surveillance du nouveau-né : somnolence, constipation.
- ***Prise de 60 mg de codéine à raison de 4 fois par 24 h sur quelques jours compatibles avec l'allaitement d'un enfant en bonne santé. Contre-indiqué si le nourrisson a une maladie respiratoire.***

Tramadol

- La dose relative moyenne chez le nouveau-né allaité par une mère prenant du tramadol per os est de 2,24 % pour le tramadol et 0,64 % pour son métabolite M1, ce qui fait un total de

2,88 % de la dose maternelle. Cette valeur est inférieure aux 10 % admis comme seuil de risque pour le nouveau-né. Pas de différence observée entre les enfants dont les mères étaient traitées par tramadol et des enfants non exposés [29].

- *L'utilisation du tramadol, sur une courte période au cours de l'allaitement ne semble ne pas avoir d'effets indésirables chez le nouveau-né à terme et en bonne santé, néanmoins les données étant limitées, préférer l'utilisation d'antalgiques mieux connus au cours de l'allaitement comme le paracétamol ou les paliers 2 comme la codéine [18 26]*

Morphine

- Concentrations négligeables de la morphine et de ses métabolites dans le lait maternel, notamment lors de l'utilisation en PCA[30].

- *Compatible avec l'allaitement. Prudence si le nourrisson a une maladie respiratoire [18].*

Gabapentine

- Quantité faible dans le lait maternel (1 %-4 % de la dose maternelle)

- Concentrations plasmatiques retrouvées chez les enfants allaités indétectables ou très faibles

- Pas d'événement particulier chez les enfants allaités

- *Utilisation possible en cours d'allaitement [18].*

Prégabaline

- Pas de donnée pertinente sur prégabaline et allaitement.

- *Éviter d'allaiter en cas de traitement maternel par prégabaline [18].*

CONCLUSION

Les données actuellement disponibles sur risques abortifs, tératogènes, fœtotoxiques et néonataux des différents antalgiques, indiquent que le paracétamol est la molécule à utiliser en première ligne quelque soit le terme de la grossesse. Les AINS sont à éviter avant le sixième mois de grossesse et sont contre-indiqués après en raison du risque de fermeture prématurée ou de sténose du canal artériel avec HTAP et du risque d'insuffisance rénale fœtale avec oligurie. Une association entre prise d'AINS, de paracétamol ou d'aspirine au deuxième trimestre et risque de cryptorchidie a récemment été rapportée.

Pour le néfopam et le tramadol, aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Cependant, il est recommandé d'utiliser des antalgiques mieux connus chez la femme enceinte.

La codéine et la morphine peuvent être administrées aux doses usuelles pendant la grossesse, sans majoration des risques.

Pour la kétamine, il n'y a pas de donnée disponible sur le risque néonatal de doses analgésiques. L'utilisation de la gabapentine est possible quelque soit le terme de la grossesse. Les données étant moins nombreuses pour la prégabaline, on lui préférera la gabapentine dans ce contexte.

L'analgésie du perpartum repose essentiellement sur l'APD. Celle-ci associe de faibles concentrations d'AL, un opioïde liposoluble et éventuellement d'autres adjuvants comme la clonidine.

Le rémifentanil utilisé en PCA est une alternative à l'APD. Son efficacité analgésique est inférieure à celle obtenue avec la péridurale même si celle-ci est cliniquement significative et satisfaisante surtout à la première phase du travail.

L'intérêt du protoxyde d'azote pour l'analgésie obstétricale est controversé dans la mesure où les études ont apporté des résultats contrastés sur son efficacité et ses effets secondaires.

La plupart des antalgiques utilisés dans le cadre de l'analgésie du postpartum (paracétamol, AINS, codéine et morphine) sont compatibles avec l'allaitement. Leur passage dans le lait maternel est faible et < 10 % de la dose maternelle. Le manque de données sur le tramadol et le néfopam conduit à préférer l'utilisation d'antalgiques mieux étudiés au cours de l'allaitement.

RÉFÉRENCES

1. Vilain A. La situation périnatale en France en 2010 - Premiers résultats de l'enquête nationale. In Études et résultats DREES n° 775, octobre. 2011
2. Bogaert MC, Thiery M. Pharmacokinetics and pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983;16:229-35
3. Bassily M, Ghabrial H, Smallwood RA, et al. Determinants of placental drug transfer: studies in the isolated perfused human placenta. J Pharma Sci 1995;84:1054-60
4. Hill JB, Alexander JM, Sharma SK, et al. A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate. Obstet Gynecol 2003;102:333-7
5. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. Drugs 2005;65:1793-823
6. Babenco HD, Conard PF, Gross JB. The pharmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. Anesthesiology 2000;92:393-8
7. Hill D. The use of remifentanil in obstetrics. Anesthesiol Clin 2008;26:169-82
8. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. Anesthesiology 1998;88:1467-74
9. Hinova A, Fernando R. Systemic remifentanil for labor analgesia. Anesth Analg 2009;109:1925-9
10. Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, et al. Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. Acta Anaesthesiol Scand 2008;52:249-55
11. Balki M. Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. Canadian journal of anesthesia 2007;54:626-33
12. Blair JM, Hill DA, Fee JP. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. Br J Anaesth 2001;87:415-20
13. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, et al. A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. Anesth Analg 2000;91:606-8
14. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, et al. Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. Br J Anaesth 2005;95:504-9

15. Clyburn P. The use of Entonox for labour pain should be abandoned. *Int J Obstet Anesth* 2001;10:27-9
16. Rooks JP. Nitrous oxide for pain in labor--why not in the United States? *Birth* 2007;34:3-5
17. Keïta H, Dahmani S. Les antalgiques non morphiniques: quelle spécificité chez la femme enceinte? *JEPU* 2004:395-403
18. <http://www.lecrat.org>. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. CRAT-Hôpital Armand - Trousseau - Paris
19. Rédaction de la revue Prescrire. Antalgiques et grossesse. *La Revue Prescrire* 2000;203:125-38
20. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-70
21. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70
22. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-9
23. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, 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
24. Bloor M, Paech M. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg* 2013;116:1063-75.
25. Gouraud A, Beyens MN, Boyer M, et al. First trimester exposure to tramadol: a prospective comparative study. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;1s1:24
26. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:163-7
27. Committee on Drugs American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50
28. Liu DTY, J.M. S, Donnell D. Nefopam excretion in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:99-101
29. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:661-6|.
30. Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ, et al. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002;94:184-7