



E. AUTRET-LECCA<sup>1, 2</sup>, H. CISSOKO<sup>1</sup>,  
L. BENSOUA-GRIMALDI<sup>1, 2</sup>,  
A.P. JONVILLE-BERA<sup>1</sup>

L'évaluation du risque médicamenteux se fait soit avant l'exposition au médicament, soit alors que cette exposition a déjà eu lieu. L'analyse optimale du risque nécessite une bonne connaissance du calendrier du développement intra-utérin, de la pharmacologie en général et néonatale, et un accès aux données actualisées de la science à ce sujet. La période d'exposition au médicament (durée de prise du médicament + 5 demi-vies) est déterminante.

Le moment le plus "à risque" va du 13<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour de grossesse, ce qui correspond à la période où la grossesse peut être encore ignorée. Très peu de médicaments justifient de discuter une interruption de grossesse (dérivés du rétinol, thalidomide...) et très peu sont sûrement sans danger (amoxicilline, paracétamol). Pour la plupart des médicaments, les informations étant limitées, il est prudent de choisir à l'intérieur d'une classe celui pour lequel les données sont les plus nombreuses et non les plus récentes.

Le non respect du RCP engage la responsabilité du prescripteur et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance peuvent aider au meilleur choix médicamenteux pour le couple mère/fœtus.

1 CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, TOURS.  
2 Université François Rabelais, TOURS.  
Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament,  
Service de Pharmacologie, TOURS.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## Evaluation du risque médicamenteux chez la femme en âge de procréer

La prise de médicaments est constante au cours de la grossesse [1]. Il s'agit en particulier d'antibiotiques, de médicaments à visée gynécologique, de psychotropes et d'anti-asthmatiques, mais tous les médicaments peuvent être concernés. La plupart des médicaments pris par la mère passent dans la circulation fœtale à l'exception des molécules de poids moléculaire élevé comme l'insuline ou l'héparine. Le risque fœtal de tout médicament, qui suscite une vive inquiétude du corps médical et des patientes, est donc possible, mais doit être évalué à l'aune des données actuelles de la science. Le médecin prescripteur du médicament, ou celui qui suit la grossesse, a souvent recours pour évaluer ce risque au Centre Régional de Pharmacovigilance, dont c'est une des missions essentielles en tant que centre d'information sur le médicament.

L'activité de conseil en matière de "médicaments et grossesse" étant une part importante en termes de volume d'activité (environ 500 questions annuelles) et privilégiée en termes de compétence du Centre de Pharmacovigilance de Tours dont un médecin est dédié à 80 % à l'activité "médicaments/grossesse et allaitement", nous avons souhaité faire part des réflexions qui permettent de résoudre au mieux la plupart des questions qui nous sont posées. L'analyse précise du risque a pour objectif permanent d'éviter des angoisses injustifiées et des prescriptions dont le rapport bénéfice/risque est trop faible pour le couple mère/futur enfant, mais aussi d'éviter des décisions excessives visant plus à protéger le prescripteur que la grossesse.

### ■ EVALUATION DU RISQUE PENDANT LA GROSSESSE

#### 1. – Trois situations rencontrées

En pratique, l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse se présente dans trois situations.

>>> La première correspond à une question posée **avant l'exposition au médicament** ou avant la grossesse chez une femme traitée pour une maladie chronique (risque d'un antiépileptique, antidépresseur, anti-arythmique...).

Cette démarche “préventive” laisse au médecin, éventuellement aidé par un Centre Régional de Pharmacovigilance, le temps de la réflexion après avoir rassemblé toutes les informations disponibles. Seront ainsi proposés : le médicament pour lequel les données expérimentales et cliniques sont les plus rassurantes, les éléments de surveillance à programmer chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, et la surveillance des organes cibles en cas de risque malformatif plus ou moins étayé.

>>> La seconde situation est une démarche **diagnostique rétrospective** entreprise devant un enfant porteur de malformations ou ayant des manifestations néonatales. Se pose alors la question de leur lien possible avec un médicament pris pendant la grossesse.

>>> La troisième situation, la plus fréquente et la plus difficile, est l'évaluation des risques pour un enfant à venir qui est ou a été exposé à un ou plusieurs médicaments **en début de grossesse, au moment le plus “à risque”**. Le Centre Régional de Pharmacovigilance basera son avis sur l'ensemble des éléments cités dans la démarche préventive, mais aussi sur la possibilité de dépistage anténatal.

## 2. – Evaluation du risque fœtal

L'évaluation du risque fœtal des médicaments repose sur les données expérimentales et cliniques qui concernent plus souvent la tératogénèse que les effets fonctionnels néonataux et, exceptionnellement, le retentissement à long terme chez l'enfant exposé in utero. En pratique, très peu de médicaments justifient de discuter une interruption de grossesse.

### >>> L'expérimentation animale

Les données expérimentales sont toujours disponibles puisque l'étude de la tératogénèse est obligatoire dans deux espèces animales (un rongeur et un non rongeur) pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Leur intérêt est important lorsque l'on ne dispose pas encore de données chez l'Homme. L'absence d'effet tératogène chez l'animal est rassurante, mais pas totalement extrapolable à l'espèce humaine.

Habituellement, un effet tératogène est commun à une classe pharmacologique (rétinoïdes, thalidomide...), rendant particulièrement prudent vis-à-vis de tout nouveau médicament structurellement proche d'une classe à risque (lénalidomide [Revlimid] proche du thalidomide). A l'inverse, une classe médicamenteuse réputée non tératogène peut, un jour, s'enri-

chir d'un nouveau médicament tératogène. Les informations essentielles concernant les données animales sont résumées aux rubriques “sécurité préclinique” et éventuellement “grossesse” du résumé des caractéristiques du produit.

### >>> Les données humaines

Les données humaines, absentes au moment de la commercialisation (les femmes en âge de procréer étant exclues des essais), s'enrichissent avec l'exposition plus ou moins volontaire de femmes enceintes au nouveau médicament. Ainsi, le nombre de grossesses exposées augmente parallèlement au recul de la commercialisation. Les cas isolés de nouveau-nés porteurs de malformations ont valeur d'alerte, ce d'autant qu'il existe une similitude troublante sur l'organe cible ou une concordance avec les données animales, ce qui incite à une surveillance particulière, à condition que la période d'exposition soit chronologiquement compatible avec le type d'anomalie observée. Les études de pharmacoépidémiologie permettent de confirmer ou d'infirmer ces alertes et d'en quantifier le risque éventuel, mais elles sont rares.

Ainsi, des études cas/témoins qui comparent l'exposition médicamenteuse dans une population de nouveau-nés porteurs d'un syndrome malformatif à celle de témoins (indemnes de ce syndrome malformatif) ont permis d'établir le lien entre les adénocarcinomes du vagin et la consommation de diéthylstilbestrol (Distilbène) par la mère [2]. Les registres qui recueillent systématiquement tous les cas de malformations ont établi le lien entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'acide valproïque (Dépakine) [3]. Les études de cohorte qui comparent l'évolution des grossesses de femmes exposées à un médicament à celle de femmes non exposées sont plus rares, car leur durée et leur coût sont les plus élevés.

Le risque fœtal d'un médicament dépend essentiellement de la période d'exposition et du médicament. L'analyse optimale du risque nécessite donc une bonne connaissance du calendrier du développement intra-utérin, de la pharmacologie en générale et néonatale en particulier, mais aussi de l'accès aux données actualisées de la science à ce sujet.

## ■ RISQUES LIÉS A LA PERIODE D'EXPOSITION

La période d'exposition au médicament est déterminante. Elle peut être beaucoup plus longue que la période de prise du médicament, puisqu'il faut lui ajouter la durée d'élimination du médicament (cinq fois sa demi-vie). Elle peut concerner le

début d'une grossesse alors que le médicament a été pris avant la conception si sa demi-vie est longue (ex. : isotrétinoïne). Schématiquement, on distingue 4 périodes au cours desquelles l'exposition à un médicament aura des conséquences très différentes.

### 1. – De la conception au 12<sup>e</sup> jour de grossesse, date de fin d'implantation

Les échanges entre le futur embryon et sa mère sont alors relativement pauvres et on peut penser que les conséquences de l'exposition à un médicament sont faibles. En cas d'exposition avant le début de l'implantation, on parle de la loi du "tout ou rien" (mort embryonnaire ou absence d'effet), établie en expérimentation animale avec les radiations ionisantes mais non démontrée avec les substances chimiques.

### 2. – Du 13<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour de grossesse

C'est celle de l'organogenèse. Elle se déroule selon un calendrier précis pour chaque organe. C'est au cours de cette période que les risques de malformations sont les plus importants. Cette période à risque maximum correspond à celle où la femme et le médecin peuvent encore ignorer la grossesse. Il faut donc penser, lors de la prescription, en termes de femme susceptible d'être enceinte plutôt qu'en termes de femme enceinte, et en termes de durée d'exposition médicamenteuse plutôt qu'en termes de durée de prise de médicament.

### 3. – Du 56<sup>e</sup> jour de grossesse à l'accouchement

C'est la période fœtale au cours de laquelle la morphogenèse est pratiquement achevée et où ont lieu la croissance et la maturation des organes en place. Une exposition médicamenteuse peut entraver la croissance ou la maturation d'un ou plusieurs organes (système nerveux central, organes génitaux, reins), entraîner des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives, ou être responsable d'une cancérogenèse à distance. La découverte de certains de ces troubles est quelquefois difficilement attribuée à l'exposition médicamenteuse, car elle peut être décalée par rapport à la naissance, allant de quelques mois pour le développement psychomoteur à plusieurs années pour les effets carcinogènes.

### 4. – En cas de traitement prolongé jusqu'à la naissance

Le nouveau-né peut manifester les effets liés à la présence du médicament (tableau d'imprégnation) qui peuvent persister pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Cette

durée, importante à prévoir pour une prise en charge optimale du nouveau-né, est fonction du temps d'élimination du médicament par le nouveau-né chez lequel la demi-vie des médicaments est plus longue que chez l'adulte. La longue demi-vie chez le nouveau-né de la plupart des médicaments rend compte également de la rareté des manifestations du sevrage observées en néonatalogie alors même que la grossesse représente un sevrage brutal quasi expérimental si la mère prend des médicaments de façon chronique.

## ■ RISQUES LIÉS AUX MÉDICAMENTS

### 1. – Les risques de malformations

Trois groupes de médicaments peuvent être distingués au plan de leur pouvoir tératogène qui, dans tous les cas, ne s'exprimera que si l'exposition a lieu pendant la période de développement du ou des organes cibles de cette tératogenèse.

- **Les médicaments non tératogènes** sont ceux dont on est certain, au vu des données (études épidémiologiques de grande taille) et du recul d'utilisation, qu'ils ne font courir aucun risque malformatif. Ils sont peu nombreux (ex. : amoxicilline, paracétamol).

- **Les médicaments dont la tératogénicité est certaine** sont ceux avec lesquels l'incidence des malformations fœtales est supérieure à l'incidence spontanée des malformations et touche un ou des organes cibles précis. La fréquence des malformations sépare les tératogènes puissants et les autres. Les tératogènes puissants (dérivés du rétinol, thalidomide...) avec lesquels l'incidence des malformations est très élevée (> 20 %) sont exceptionnels (**tableau I**), car cette constatation au cours des études de tératogenèse conduit souvent à arrêter le développement d'un médicament. Leur utilisation est formellement contre-indiquée non seulement chez la femme enceinte mais également chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace.

L'incidence des malformations observées avec les tératogènes peu puissants est de l'ordre de 2 à 5 % pour un ou plusieurs organes cibles. Ces données sont à interpréter en sachant que, globalement, 2 à 4 % des enfants naissent avec une malformation mineure ou majeure dont l'étiologie est inconnue dans 70 % des cas et médicamenteuse dans 4 à 5 % des cas. Les tératogènes peu puissants (acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, lithium, AVK) (**tableau II**) sont beaucoup plus nombreux que les puissants. La décision de les prescrire

Médicaments	Malformations les plus fréquentes	Conduite à tenir
Thalidomide* (Thalidomide Laphal) [12]	Malformations du squelette (membres). Malformations cardiaques.	Contre-indication absolue pendant la grossesse.
Isotrétinoïne (Roaccutane, Curacné Gé, Procuta Gé) [13]	Malformations du système nerveux central et de l'oreille externe. Malformations cardiaques.	Exposition en début de grossesse : discussion d'interruption de grossesse.
Acitrétine (Soriatane) [14]	Malformations du squelette.	Femme en âge de procréer : – prescription et surveillance particulière (cf. RCP), – contraception rigoureuse pendant toute la durée du traitement puis après son arrêt (2 mois pour l'isotrétinoïne, 2 ans pour l'acitrétine et 1 mois pour le thalidomide).

\* On peut en rapprocher son métabolite, le lévulomide (Revlimid) qui vient d'être commercialisé (moins tératogène chez l'animal et sans donnée chez l'Homme).

Tableau I : Médicaments à risque tératogène très élevé.

Médicaments	Malformations les plus fréquentes	Conduite à tenir
Lithium (Theralithe) [15]	Malformations cardiaques (cœur et gros vaisseaux) 7 à 8 %. Maladie d'Ebstein 0,1 % à 0,2 %	Fenêtre thérapeutique conseillée jusqu'au 56 <sup>e</sup> jour de grossesse. Echographie axée sur le cœur ≥ 18 semaines d'aménorrhée.
Valproate de sodium (Dépakine, Dépakote, Dépamide) [3]	Anomalie de fermeture du tube neural (2 à 3 %), dysmorphie faciale, fente faciale, craniosténose, malformations cardiaques, urogénitales et des membres.	Supplémentation par acide folique (5 mg/j) 1 mois avant la conception et 2 mois après. Echographie axée sur le tube neural.
Carbamazépine (Tégréto), oxcarbazépine (Trileptal) [16]	Anomalie de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), fente faciale, malformations cardiaques.	Supplémentation par acide folique (5 mg/j) 1 mois avant la conception et 2 mois après. Echographie axée sur le tube neural.
Lamotrigine (Lamictal)	Suspicion de fente labio-palatine.	Echographie axée sur la face.
Phénytoïne (Dihydan, Dilantin) [17]	Malformations canio-faciales et des phalanges: 1,5 %.	Echographie axée sur les organes cibles.
Warfarine, coumadine, phénindione [18, 19]	Atteinte des os du nez (hypoplasie ou absence) et des phalanges (hypoplasie). Ponctuation des épiphyses. Perte embryonnaire ou fœtale.	Déconseillé chez la femme enceinte. Substituer par HBPM. Echographie du massif facial, du squelette, du cerveau.
Antithyroïdiens – carbimazole – propylthiouracil [20, 21]	Aplasia cuir chevelu (carbimazole) Goitre fœtal et néonatal.	Echographie axée sur la thyroïde et pour carbimazole sur la voûte crânienne.
Cyclophosphamide	Malformations membres, face et craniosténose.	Echographie axée sur membres, face et crâne.
Danazol et autres androgènes	Masculinisation du fœtus féminin.	Contre-indication après 8 semaines d'aménorrhée. Echographie axée sur les organes génitaux.
Diéthylstilbestrol	Cancer du vagin et autres atteintes génito-urinaires chez les enfants de fœtus exposés.	Contre-indication absolue pendant la grossesse.
Misoprostol (Cytotec) [22]	Syndrome de Mœbius.	Contre-indication en l'absence de contraception associée.
Méthotrexate [23]	Malformations système nerveux central et membres.	Contraception pendant traitement et 3 mois après son arrêt. Contre-indication pendant la grossesse.
Paroxetine (Déroxat) [24, 25]	Suspicion de malformations cardiaques	Echographie axée sur le cœur
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion [26]	Suspicion de malformations cardiaques et neurologiques.	Echographie axée sur le cœur et le SNC ; contre-indication formelle à partir du 2 <sup>e</sup> trimestre.

Tableau II : Médicaments à risque tératogène faible (liste non exhaustive).

dépend du bénéfice thérapeutique attendu pour la mère, des risques des traitements alternatifs, des connaissances actualisées et des possibilités de diagnostic anténatal.

● **Pour la plupart des médicaments, les informations sont limitées.** On sait qu'ils n'ont pas ou peu d'effet tératogène chez l'animal mais on manque d'études et de recul sur leur

utilisation dans l'espèce humaine [4-8]. On doit prendre en compte avant de les prescrire la période et la durée d'exposition, la pathologie motivant la prescription et le rapport bénéfice/risque attendu.

On peut en rapprocher certaines classes de médicaments qui sont très peu utilisées pendant la grossesse en raison d'alternatives plus adaptées mais qui seraient relativement peu à risque. Ainsi, parmi les antidiabétiques oraux [9], auxquels on préfère l'insuline chez la femme enceinte, la metformine n'est pas tératogène chez l'animal, les sulfamides hypoglycémiant ont un risque tératogène très faible chez l'animal et chez l'Homme et on ne dispose que de très peu de données avec les glitazones.

Les statines sont contre-indiquées en cas de grossesse en raison du risque théorique d'anomalie du système nerveux central lié à la réduction de la synthèse du cholestérol [10]. Une publication [10] rapporte une fréquence élevée de malformations du système nerveux central et des membres chez les fœtus de mère traitée par certaines statines. Cependant, une étude prospective de petite taille n'a pas confirmé ces données [11]. La prescription d'une statine pose de toute façon peu de problèmes, puisqu'en dehors de l'hypercholestérolémie sévère, l'arrêt d'un hypolipémiant pendant la grossesse a peu d'effet sur le couple mère/enfant.

## 2. – Les manifestations néonatales autres

En dehors du risque de malformations, les manifestations néonatales liées aux médicaments dépendent de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs effets indésirables dont l'expression est souvent un peu particulière chez le nouveau-né (*tableau III*). Leur durée est liée à la demi-vie du médicament chez le nouveau-né. Il convient de les envisager avant l'accouchement pour prévoir le niveau de surveillance néonatale nécessaire.

Les conséquences sur le développement à long terme de l'exposition in utero à un médicament sont beaucoup plus difficiles à étudier que la présence de malformation. Ainsi, ce n'est que récemment qu'a été mis en évidence le retard de développement verbal des enfants exposés in utero à l'acide valproïque. L'outil dont dispose le prescripteur pour apprécier le risque lié à un médicament est le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui figure dans le dictionnaire Vidal. Ses informations sont issues de l'Auto-risation de Mise sur le Marché (AMM).

- ▶ Penser en termes de femme enceinte mais aussi de femme susceptible d'être enceinte.
- ▶ Penser en termes de durée d'exposition (durée de prise + 5 demi-vies) et non de durée de prise de médicament.
- ▶ Le moment le plus "à risque" va du 13<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour de grossesse, ce qui correspond à la période où la grossesse peut être ignorée.
- ▶ Très peu de médicaments justifient de discuter une interruption de grossesse.
- ▶ Pour la plupart des médicaments, les informations sont limitées et le non respect RCP engagerait la responsabilité du prescripteur en cas de problème.
- ▶ Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont la compétence et les outils pour aider au meilleur choix médicamenteux pour le couple mère/fœtus pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer.

## 3. – L'outil de référence: le RCP

Dans le RCP, dont le non respect engage la responsabilité du prescripteur, l'information est libellée comme suit :

- l'utilisation du médicament est contre-indiquée durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace en raison d'un risque malformatif ou fœtotoxique prouvé dans l'espèce humaine,
- l'utilisation du médicament est déconseillée durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace en raison d'une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique, mais elle n'est pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes,
- l'utilisation du médicament est à éviter par prudence durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles sont rassurantes mais encore parcellaires,
- l'utilisation du médicament est envisageable durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles sont globalement rassurantes et doivent être enrichies,
- l'utilisation du médicament est possible durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles sont rassurantes.

## 4. – Autres référentiels

Ces informations ne prennent pas en compte le bénéfice attendu pour la mère et peu la période d'exposition (dont on a dit l'importance) sauf si le risque est clairement identifié. Par ailleurs, le livret "médicaments et grossesse" récemment mis en ligne sur le site de l'AFSSAPS (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/grossess/indgrmed.htm>) aide le prescripteur à choisir la meilleure alternative dans la classe ou une autre classe plus sûre en termes d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité (sont actuellement en ligne

Médicaments	Malformations néonatales	Conduite à tenir
Anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris anti-Cox [27, 28]	Fermeture du canal artériel : mort in utero, insuffisance cardiaque droite, hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance rénale, oligo-amnios. Hémorragie.	Contre-indication formelle au-delà de 24 semaines d'aménorrhée. Prévention de l'automédication.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [29, 30]	Dysgénésie rénale, oligo-amnios, anamnios, insuffisance rénale transitoire ou définitive. Anomalie d'ossification des os du crâne.	Contre-indication à partir du 2 <sup>e</sup> trimestre. Relais le plus tôt possible par une autre classe d'antihypertenseur.
Antiépileptiques inducteurs enzymatiques [31-34] : phénobarbital carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne.	Sédation, difficultés de succion, hypotonie (surtout avec phénobarbital). Syndrome de sevrage (phénobarbital). En raison d'un effet inducteur enzymatique : syndrome hémorragique précoce (déficit en vitamine K) ; hypocalcémie (déficit en vitamine D)	– Mère : vitamine K1 : 10 à 20 mg/j pendant les 15 jours précédant l'accouchement ; vit D2 : 1 000 U/j pendant le dernier trimestre. – Nouveau-né : vitamine K1 0,5 à 1 mg IM ou IV.
Valproate de sodium [3, 31, 35]	Thrombopénie, diminution de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de coagulation, hypoglycémie syndrome de sevrage (irritabilité, vomissements, convulsions). Retard de développement, en particulier baisse QI verbal.	– Mère : dosage des plaquettes, fibrinogène, TCA avant l'accouchement. Eviter un accouchement traumatique. – Nouveau-né : dosage plaquettes, fibrinogène, TCA. Surveillance glycémique.
Neuroleptiques [36, 37]	Signes atropiniques (tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distension abdominale, iléus méconial). Manifestations extrapyramidales. Troubles glycémiques avec les neuroleptiques "atypiques".	Nouveau-né : surveillance neurologique et digestive ; surveillance glycémique si neuroleptique "atypique".
Antidépresseurs Imipraminiques [36]	Imprégnation atropinique (tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distension abdominale, ileus méconial. Détresse respiratoire si forte posologie.	Nouveau-né : surveillance neurologique et digestive.
Tétracyclines	Anomalies des dents et des os	Contre-indiquée à partir du 2 <sup>e</sup> trimestre.
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine [38-41]	Hyperexcitabilité, agitation, tremblements, troubles de la succion, du sommeil, du tonus.	Nouveau-né : surveillance du comportement.
Benzodiazépines [42]	Troubles de la succion, somnolence, hypotonie, Apnée si posologie importante Rarement : syndrome de sevrage	- Mère : préférer oxazépam (Séresta) à demi-vie intermédiaire. - Nouveau-né : accueil par pédiatre et si forte posologie, surveillance en néonatalogie.
Bêtabloquants [43]	Hypoglycémie, bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque si forte posologie.	Accueil du nouveau-né par un pédiatre et surveillance (glycémie, pression artérielle, fréquence cardiaque).
Lithium [44]	Diabète insipide, hypothyroïdie avec ou sans goitre, troubles du rythme et de la fréquence cardiaque	Bilan thyroïdien, ECG.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; PA : pression artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire.

**Tableau III :** Médicaments à risque fœtal et/ou néonatal (liste non exhaustive).

les anti-infectieux et les psychotropes). Ces informations nécessitent souvent d'être complétées par des données plus adaptées à chaque grossesse, d'être plus précises et plus actualisées.

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (*tableau IV*) disposent d'ouvrages de référence, d'une veille bibliographique et surtout d'une base de données d'exposition aux médicaments pendant la grossesse, commune à la plupart d'entre eux. Ils ont la compétence pharmacologique qu'ils ont appris à analyser à l'aune du calendrier du développement fœtal et néonatal. Ces éléments les autorisent à aider au

meilleur choix médicamenteux pour le couple mère/fœtus pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer.

## ■ CONCLUSION

Le moment le plus "à risque" est le début de grossesse et correspond à la période où la femme et le médecin peuvent encore ignorer la grossesse. Il est prudent de choisir à l'intérieur d'une classe de médicaments celui pour lequel les données sont les plus nombreuses, car on ne sait presque rien du

	Départements dépendant du CRPV	Numéro de téléphone
Amiens	02, 60, 80	0322455410
Angers	49, 53, 72	0241354554
Besançon	25, 39, 70, 90	0381218399
Bordeaux	24, 33, 40, 47, 64, 971, 972, 973, 974	0556981607
Brest	29, 56	0298491817
Caen	14, 50, 61	0231064672
Clermont-Ferrand	03, 15, 43, 63	0473178233
Dijon	21, 58, 71, 89	0380293742
Grenoble	38	0476765145
Lille	59, 62	0320961818
Limoges	19, 23, 36, 87	0555056140
Lyon	01, 07, 26, 69, 73, 74	0472116997
Marseille	2A, 2B, 04, 13, 84	0491747560
Montpellier	11, 30, 34, 48, 66	0467336757
Nancy	54, 55, 57, 88	0383852760
Nantes	44, 85	0240084096
Nice	05, 06, 83	0492034708
Paris (Hôpital Européen Georges Pompidou)	75 (1°, 14°, 15°, 16°)*, 92	0156093988
Paris (Fernand Widal)	75 (2°, 9°, 10°, 17°, 18°, 19°)*, 78, 95	0140054334
Paris (Pitié-Salpêtrière)	75 (5°, 8°, 13°)*, 28	0142161679
Paris (Saint-Antoine)	75 (3°, 4°, 11°, 12°, 20°)*, 93	0143475469
Paris (Cochin-Saint Vincent de Paul)	75 (6°, 7°)*, 91	0140488213
Paris (Henri Mondor)	77, 94	0149814763
Poitiers	16, 17, 79, 86	0549444453
Reims	08, 10, 51, 52	0326787780
Rennes	22, 35	0299284363
Rouen	27, 76	0232889079
Saint-Etienne	42	0477127737
Strasbourg	67, 68	0388116480
Toulouse	09, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	0561255112
Tours	18, 37, 41, 45	0247473737

\* : arrondissements

**Tableau IV :** Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de France.

risque au moment de la commercialisation. C'est souvent en ne respectant pas ces règles que surviennent des expositions à des médicaments dont les conséquences sont mal connues. Le respect de l'éthique veut alors que ces données soient centralisées pour permettre d'en tirer profit pour des grossesses ultérieures. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance disposent d'outils et de compétences qui aident au meilleur choix médicamenteux pour le couple mère/fœtus. ■

## Bibliographie

1. KOREN G, PASTUSZAK A, ITO S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1128-36.
2. KAUFMAN RH, BINDER GL, GRAY PM, ADAM E. Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol*, 1977; 128: 51-8.
3. GENTON P, SEMAH F, TRINKA E. Valproic acid in epilepsy. Pregnancy-related issues. *Drug Saf*, 2006; 29: 1-21.
4. SABERS A, DAM M, A-ROGVI-HANSEN B *et al.* Epilepsy and pregnancy: Lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand*, 2004; 109: 9-13.
5. MONTOURIS G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav*, 2003; 4: 310-7.
6. DIAV-CITRIN O, PARK YF, VEERASUNTHARAM G *et al.* The safety of mesalazine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*, 1998; 114: 23-8.
7. JAIN A, VENKATARAMANAN R, FUNG JJ *et al.* Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation*, 1997; 64: 559-65.
8. BAR OZ B, HACKMAN R, EINARSON T, KOREN G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*, 2001; 71: 1051-5.

9. FEIG DS, BRIGGS GG, KOREN G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 1174-80.
10. EDISON RJ, MUENKE M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A*, 2004; 131: 287-98.
11. OFORI B, REY E, BERARD A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 64: 496-509.
12. LENZ W, KNAPP K. Thalidomide embryopathie. *Dtsch Med Wochenschr*, 1962; 87: 1232-42.
13. LAMMER EJ, CHEN DT, HOAR RM *et al*. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*, 1985; 313: 837-41.
14. ROSA FW, WILK AL, KELSEY FO. Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology*, 1986; 33: 355-64.
15. COHEN LS, FRIEDMAN JM, JEFFERSON JW, MARSHALL JOHNSON E, WEINER ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*, 1994; 271: 146-50.
16. ROSA FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*, 1991; 324: 674-7.
17. KIAER D, HORVATH-PUHO E, CHRISTENSEN J *et al*. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007; 16: 181-8.
18. JILMA B, KAMATH S, LIP GY. Antithrombotic therapy in special circumstances. I—pregnancy and cancer. *BMJ*, 2003; 326: 37-40.
19. WONG V, CHENG CH, CHAN KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet*, 1993; 45: 17-21.
20. VAN DIJKE CP, HEYDENDAEL RJ, DE KLEIN MJ. Methimazole, Carbimazole and congenital skin defects. *Ann Intern Med*, 1987; 106: 60-1.
21. JOHNSON E, LARSSON G, LJUNGGREN M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid women on methimazole. *Lancet*, 1997; 350: 1520.
22. PASTUSZAK AL, SCHULER L, SPECK-MARTINS CE *et al*. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1881-5.
23. LLOYD ME, CARR M, McELHATTON P, HALL GM, HUGHES RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med*, 1999; 92: 551-63.
24. RAHIMI R, NIKFAR S, ABDOLLAHI M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol*, 2006; 22: 571-5.
25. WOGELIUS P, NORGAAARD M, GISLUM M *et al*. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology*, 2006; 17: 701-4.
26. COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG *et al*. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2443-51.
27. ALANO MA, NGOUMNA E, OSTREA EM, GANESH KONDURI G. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*, 2001; 107: 519-23.
28. CUZZOLIN L, DAL CERE M, FANOS V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf*, 2001; 24: 9-18.
29. LIP GY, CHURCHILL D, BEEVERS M, AUCKETT A, BEEVERS DG. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet*, 1997; 350: 1446-7.
30. MARTINOVIC J, BENACHI A, LAURENT N, DAIKHA-DAHMANE F, GUBLER MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet*, 2001; 358: 241-2.
31. ADAB N, KINI U, VINTEN J *et al*. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75: 1575-83.
32. HOWE AM, OAKES DJ, WOODMAN PD, WEBSTER WS. Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborn exposed to anticonvulsants during pregnancy. *Epilepsia*, 1999; 40: 980-4.
33. DESSENS AB, COHEN-KETTENIS PT, MELLENBERGH GJ *et al*. Association of prenatal Phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr*, 2000; 89: 533-41.
34. SCOLNIK D, NULMAN I, ROVET J *et al*. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepin monotherapy. *JAMA*, 1994; 271: 767-70.
35. EBBESEN F, JOERGENSEN A, HOSETH E *et al*. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000; 83: F124-9.
36. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics*, 2000; 105: 880-7.
37. GENTILE S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*, 2004; 38: 1265-71.
38. CISSOKO H, SWORTFIGUER D, GIRAudeau B, JONVILLE-BERA AP, AUTRET-LECA E. Exposition aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) en fin de grossesse: retentissement néonatal. *Arch Pediatr*, 2005; 12: 1081-4.
39. MOSES-KOLKO EL, BOGEN D, PEREL J *et al*. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA*, 2005; 293: 2372-83.
40. NORDENG H, SPIGSET O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy. Effects on the infant. *Drug Saf*, 2005; 28: 565-81.
41. SANZ EJ, DE-LAS-CUEVAS C, KIURU A, BATE A, EDWARDS R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*, 2005; 365: 482-7.
42. SWORTFIGUER D, CISSOKO H, GIRAudeau B *et al*. Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. *Arch Pediatr*, 2005; 12: 1327-31.
43. CISSOKO H, JONVILLE-BERA AP, SWORTFIGUER D, GIRAudeau B, AUTRET-LECA E. Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. *Arch Pediatr*, 2005; 12: 543-47.
44. KOZMA C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet*, 2005; 132A: 441-4.