

Risque néonatal des médicaments pris à la fin de la grossesse

Élisabeth Autret-Leca^{1,2}, Hawaré Cissoko¹ et Annie Pierre Jonville-Béra¹

1 CHRU de Tours, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Tours, France

2 Université François Rabelais de Tours, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Tours, France

Texte reçu le 28 septembre 2010 ; accepté le 20 juin 2011

Mots clés :

exposition fœtale aux médicaments ; effet indésirable médicamenteux ; nouveau-né ; fin de grossesse

Résumé –

Les conséquences de l'exposition fœtale aux médicaments varient selon le type de médicament et la durée de cette exposition qui est la somme de la durée de prise plus cinq demi-vies. Les décisions qui découlent de l'évaluation du risque sont un compromis entre une banalisation du risque et une prudence excessive. Nous avons séparé la gestion des risques des médicaments prescrits pour une pathologie liée à la grossesse (corticoïdes, antibiotiques) de ceux prescrits pour une pathologie chronique souvent antérieure à la grossesse (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, benzodiazépines, antiépileptiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes de la rénine angiotensine, bêtabloquants). Nous avons également exposé les éléments à prendre en compte pour le choix optimal d'un médicament en fin de grossesse et/ou le conseil adapté en cas de prise : le médicament lui-même (effets pharmacologiques, cinétique chez le nouveau-né, marqueurs de toxicité), la quantité reçue et les données de la littérature sur des manifestations néonatales attribuables au médicament.

Keywords:

foetal drug exposure; drug side effect; neonate; end of pregnancy

Abstract –

Neonatal Risks of Drugs Exposure at the End of Pregnancy. Foetal drugs exposure consequences depend according to the drug involved and to the length of the exposure which is the sum of length of treatment and of drug elimination (5 half life). Decisions are based upon risk evaluation and are a compromise between a risk banalisation and an excess of care. We described risks management for drugs used for a disease due to the pregnancy (glucocorticoids, antibiotics) then for drugs used for a chronic disease often preceding the pregnancy (non steroidal anti-inflammatory, serotonin recapture inhibitors, benzodiazepines, antiepileptics, conversion enzyme inhibitors/renine angiotensin antagonists, betablockers). We also present the elements to take in account for the best drug choice at the end of pregnancy and/or for an adapted advice if the drug has been already taken: the drug itself (pharmacological effects, kinetics in neonate, toxicity marker, risk detection tool), drug amount possibly received by the neonate and literature data about neonatal manifestations due to the drug.

1. Introduction

On estime entre 6 et 16 le nombre moyen de médicaments prescrits à une femme enceinte pendant sa grossesse. Il s'agit essentiellement des vitamines, du fer, des analgésiques et des antiémétiques.^[1-6] Ce nombre est plus faible en fin de grossesse, estimé par notre équipe à 2,1 médicaments par femme.^[7] Le risque lié à l'exposition fœtale aux médicaments en fin de grossesse est très différent du risque de malformations lié à une exposition médicamenteuse en début de grossesse. Ce risque dépend du médicament et de la durée d'exposition. L'exposition fœtale au

médicament est plus prolongée que la durée de prise à laquelle il faut ajouter cinq fois la demi-vie du médicament. Ainsi, un fœtus peut être exposé en fin de grossesse à un médicament pris bien avant si ce médicament a une demi-vie longue. De même le nouveau-né restera exposé au médicament pris par sa mère tant qu'il ne l'aura pas éliminé par ses propres moyens après la section du cordon. Les décisions éventuelles qui découlent de l'évaluation du risque néonatal de l'exposition en fin de grossesse doivent être un compromis entre une minimisation du risque et une prudence excessive qui conduit parfois à demander une surveillance de l'enfant en milieu pédiatrique donc à une éventuelle séparation

mère/nouveau-né qui n'est jamais souhaitable. On conçoit dès lors que le dialogue entre le néonatalogiste, le médecin qui suit la mère et le pharmacologue clinicien soit parfois nécessaire pour que tous les éléments, incluant l'éventuel projet d'allaitement, soient pris en compte de façon optimale.

Notre travail s'est intéressé aux risques néonataux de l'exposition aux médicaments en fin de grossesse, alors que le risque malformatif n'existe plus. Bien que la plupart des médicaments puissent être pris par une femme enceinte, nous nous limiterons aux plus prescrits qui sont également ceux pour lesquels on dispose de plus de données. Nous avons séparé les médicaments prescrits pour des pathologies liées à la grossesse et ceux prescrits pour des pathologies antérieures à la grossesse. Nous exposons ensuite une réflexion sur la conduite à tenir dans les situations pour lesquelles les données sont rares ou absentes.

2. Les médicaments indiqués dans des pathologies liées à la grossesse

Ces médicaments sont les mieux évalués car ils ont souvent été l'objet d'essais d'efficacité qui fournissent également des données de tolérance pertinentes et facilitent le suivi des enfants à long terme.

- Les corticoïdes sont utilisés en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP) pour accélérer la maturation pulmonaire. La prise de corticoïdes dans les 24 heures précédant l'accouchement entraîne une réduction du syndrome de détresse respiratoire, des décès et des hémorragies intraventriculaires, chez les prématurés d'âge gestationnel compris entre 28 et 32 semaines.^[8-10] Cet effet positif persistant 8 jours, a conduit à renouveler l'administration de corticoïde lorsque l'accouchement n'avait pas eu lieu.^[9,10] Cette répétition des doses n'est bénéfique que pour une MAP à un âge gestationnel inférieur à 28 semaines mais elle majore les risques de réduction du périmètre crânien, d'insuffisance surrénale, d'hémorragies intraventriculaires et de chorio amnionite.^[11,12] L'attitude qui en découle est donc de donner au maximum 2 doses de corticoïde. De même en termes de choix du corticoïde la bétaméthasone (12 mg IM/dose) est préférée à la dexaméthasone. En effet, dans une cohorte rétrospective la dexaméthasone a été plus souvent associée à un effet délétère sur le neurodéveloppement que la bétaméthasone.^[13] En particulier, la fréquence des leucomalacies périventriculaires était plus élevée chez les enfants exposés *in utero* à la dexaméthasone (11 %), que chez ceux non exposés aux corticoïdes (8,4 %) ou exposés à la bétaméthasone (4,4 %).
- La MAP pouvant être liée à une infection materno-fœtale, des antibiotiques sont souvent prescrits dans cette situation.

Dans un essai thérapeutique comparant, dans la MAP sans signe d'infection, entre 24 et 32 semaines d'âge gestationnel ($n = 6000$), l'érythromycine, l'amoxicilline/acide clavulanique, l'association des deux antibiotiques ou un placebo, l'érythromycine en monothérapie a réduit le critère composite de jugement (décès, atteinte cérébrale, pathologie pulmonaire). Chez les 75 % d'enfants qui ont pu être évalués à 7 ans il n'y avait plus de différence entre les groupes lorsque la MAP s'était accompagnée d'une rupture des membranes (essai Oracle 1).^[14] En revanche, lorsque la MAP n'était pas accompagnée d'une rupture des membranes (Oracle 2),^[15] la fréquence des paralysies cérébrales était plus élevée dans les groupes traités par antibiothérapie que dans le groupe placebo. Ces résultats ont conduit à ne plus recommander une antibiothérapie systématique en cas de MAP sans rupture des membranes en l'absence d'infection prouvée.^[16]

3. Le retentissement néonatal des médicaments indiqués dans des pathologies antérieures à la grossesse

Le retentissement néonatal des médicaments indiqués dans des pathologies antérieures à la grossesse est l'objet soit de petites séries, soit au mieux d'études cas témoins dont le niveau de preuve est moindre que celui des essais randomisés.

- L'exposition fœtale à un antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS) en fin de grossesse expose le nouveau-né à des manifestations qu'il est souvent difficile d'attribuer à un syndrome « d'imprégnation par l'IRS » ou de sevrage au médicament.^[17-20] Il associe à des degrés divers, une hypotonie, une agitation et des trémulations. L'exposition à un IRS semble également un facteur de risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec persistance de la circulation fœtale. En effet, l'exposition à un IRS après la 20^e semaine d'aménorrhée était présente chez 3,7 % des 377 nouveau-nés ayant une HTAP *versus* 0,7 % des 836 nouveau-nés sans HTAP (RR = 6,1 [2,2-17]).^[21] L'exposition à un IRS a également été associée à un allongement de l'espace QT. En effet, chez 55 nouveau-nés dont la mère avait été traitée en fin de grossesse par un IRS, l'espace QT moyen était plus long que celui de 52 nouveaux nés témoins non exposés à un IRS (409 ± 42 ms *vs* 392 ± 29 ms) et supérieur à 460 ms (maximum 543 ms) dans 5 cas (10 %).^[22] Alors que les hémorragies sont bien documentées chez l'adulte traité, une hémorragie cérébrale a été exceptionnellement rapportée^[23,24] chez un nouveau-né après exposition fin de grossesse à un IRS (paroxétine, citalopram). Enfin, des petites séries n'ont pas mis en

- évidence de retentissement sur le neuro développement (quotient intellectuel, langage, cognition) à 33 mois (n = 55 enfants) et 28 mois (n = 40 enfants).^[25,26] Si un IRS est poursuivi jusqu'au terme, et *a fortiori* si la mère allaite, une surveillance du nouveau-né (poids, comportement) à la maternité est donc souhaitable.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner au 3^e trimestre de la grossesse une constriction du canal artériel pouvant provoquer une mort fœtale (risque d'autant plus grand que la prise est proche du terme) et/ou une insuffisance cardiaque droite fœtale avec HTAP. Ils sont également responsables d'une toxicité rénale (insuffisance rénale parfois compliquée d'oligoamnios) qui ne peut s'exprimer qu'après le début de la diurèse fœtale (12^e semaine). Environ une quarantaine de cas (dont 21 HTAP, 13 insuffisances rénales, et 5 fermetures du canal artériel) dont 8 décès (fœtus, nouveau-né) ont été soit publiés,^[27,28] soit notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRVP) après exposition au 3^e trimestre à un AINS. En dehors de ces cas isolés, d'autres données confirment le risque des AINS. Dans une série de femmes traitées par indométacine entre 25 et 35 semaines d'âge gestationnel (AG) pour une MAP, une constriction du canal artériel a été objectivée chez 70 % des fœtus à 31 semaines d'âge gestationnel.^[29] Dans un essai chez 39 femmes comparant l'indométacine au placebo dans le traitement d'une MAP entre 23 et 30 semaines d'âge gestationnel,^[30] il a été constaté chez les fœtus exposés à l'indométacine une constriction du canal artériel (11 % vs 0 % chez ceux exposés au placebo) et un accroissement de la mortalité néonatale (32 % vs 15 %). Paradoxalement, dans deux études cas témoins, le canal artériel persistant a été plus fréquent en cas d'exposition à l'indométacine.^[31,32] Le risque d'HTAP était associée aux AINS dans une étude cas/témoins dans laquelle la proportion d'exposition aux AINS en fin de grossesse était de 6,6 % chez les 103 cas d'HTAP et chez 2 % des 298 témoins sans HTAP (RR = 3,6 [1,2-11]).^[33] En revanche, la proportion d'exposition à un AINS après la 20^e semaine d'aménorrhée n'était pas différente entre les 377 nouveau-nés avec hypertension artérielle pulmonaire et les 836 témoins (9,8 % vs 10,4 % ; RR = 0,8 [0,5-1,3]).^[21] Par ailleurs, dans une autre étude, un AINS a été identifié dans le méconium de 47 % des 40 nouveau-nés porteurs d'une HTAP contre 6 % dans celui des 61 nouveau-nés sans HTAP.^[34] Ces données justifient pleinement la contre indication (en dehors des indications obstétricales) de tous les AINS, y compris l'aspirine (> 500 mg/j) et les coxibs, à partir de la 24^e semaine d'aménorrhée, quelle que soit la voie d'administration (y compris cutanée) et la dose (y compris une prise unique) et la mise en garde des femmes enceintes contre l'automédication.
 - L'exposition fœtale au cours du 2^e et 3^e trimestres à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à un antagoniste de la rénine angiotensine (Ara II) peut être à l'origine d'une insuffisance rénale *in utero* ou néonatale parfois irréversible conduisant à un oligoamnios, voire un anamnios facteur d'hypoplasie pulmonaire.^[35,36] Ces effets indésirables, en cohérence avec le mécanisme d'action de ces médicaments, ont conduit à contre-indiquer formellement ces antihypertenseurs à partir du 3^e mois de grossesse.^[37,38]
 - Chez le nouveau-né de mère traitée en fin de grossesse par un bêtabloquant, l'action bêtabloquante se manifeste par une bradycardie, une hypoglycémie, une hypotension artérielle et exceptionnellement, en cas de posologie élevée, par une insuffisance cardiaque. Dans une étude rétrospective chez 44 nouveau-nés exposés à un bêtabloquant en fin de grossesse, au moins une de ces manifestations était présente chez 11 d'entre eux 27 %, en particulier l'hypoglycémie et la bradycardie présentes respectivement chez 11 et 6 nouveau-nés.^[39] Elles justifient la surveillance de la fréquence cardiaque, de la glycémie et de la pression artérielle pendant les 3 à 5 premiers jours de vie.^[39]
 - L'exposition en fin de grossesse à une benzodiazépine se manifeste par les effets de ces médicaments dont l'expression néonatale est particulière : hypotonie, somnolence, troubles de la succion et, à posologie élevée, hypothermie et dépression respiratoire avec arrêt respiratoire. Un syndrome de sevrage néonatal fait d'agitation, de trémulations et d'hyperexcitabilité voire de convulsions, est également possible, son délai de survenue étant fonction de la demi-vie d'élimination du médicament.^[40] Dans une cohorte rétrospective portant sur 64 nouveau-nés exposés, des manifestations compatibles avec le rôle des benzodiazépines étaient présentes dans 51 % des cas, en particulier une oxygène dépendance (19 %) et une dépression respiratoire nécessitant une ventilation assistée (4,5 %). Il est cohérent, pour limiter la durée de ces risques, en particulier de dépression respiratoire, d'arrêter si cela est possible la benzodiazépine quelques jours avant l'accouchement ou de la substituer par l'oxazépam dépourvu de métabolites actifs et dont la demi-vie est plus courte. Si la benzodiazépine est poursuivie jusqu'au terme, le comportement et la respiration doivent être surveillés pendant une durée fonction de la demi-vie de la benzodiazépine extrapolée chez le nouveau-né. Cette surveillance par un scope apnée, nécessite souvent un transfert en néonatalogie donc une séparation mère enfant, souvent mal acceptée par la mère et les soignants, donc peu réalisée.^[40]
 - La plupart des antiépileptiques, en particulier les plus anciens (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), entraînent une sédation, des difficultés de succion et une hypotonie justifiant

une surveillance du comportement du nouveau-né. La sédation est plus rarement décrite avec les antiépileptiques plus récents.^[41] Ainsi, de rares cas isolés de détresse respiratoire et de syndrome de sevrage ont été rapportés avec la lamotrigine^[42] et l'oxcarbazépine. Des cas isolés de détresse respiratoire, de troubles de la succion, de petits poids de naissance, d'acidose métabolique et de tremblements ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés au topiramate, en monothérapie en fin de grossesse. Par ailleurs, le topiramate pouvant entraîner chez le patient traité somnolence, agitation et anorexie, ces manifestations sont à rechercher chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse. Les inducteurs enzymatiques (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne) peuvent être à l'origine d'un syndrome hémorragique précoce par déficit en vitamine K et d'une hypocalcémie par déficit en vitamine D. Ils justifient une supplémentation de la mère en vitamine K1 (10 à 20 mg par jour pendant les 15 jours précédant l'accouchement) et en vitamine D2 (1 000 U par jour pendant le dernier trimestre) et chez le nouveau-né une augmentation de la dose de vitamine K1 (0,5 à 1 mg IM [intra musculaire] ou IV [intra veineuse]) par rapport à celle habituellement prescrite. Le valproate de sodium est assez peu sédatif mais déconseillé pendant la grossesse en raison d'une augmentation des difficultés scolaires en rapport avec une diminution des fonctions verbales rapportée chez les enfants exposés *in utero*.^[43,44] Chez le nouveau-né de mère traitée, il peut entraîner une thrombopénie, une diminution de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de coagulation et une hypoglycémie. Chez la mère, on mesurera les plaquettes, le fibrinogène et le temps de céphaline activée (TCA) avant l'accouchement et chez le nouveau-né les plaquettes, le fibrinogène, le TCA et la glycémie.

4. Les médicaments indiqués dans des pathologies aiguës ou des symptômes ponctuels survenant en fin de grossesse

Presque tous les médicaments visant des pathologies aiguës ou des symptômes ponctuels sont concernés : antalgiques, antiallergiques, antibiotiques, etc. Les données de la littérature sur leur risque chez le nouveau-né, émanent souvent d'études sur le passage transplacentaire et de cas isolés de nouveau-nés ayant eu des manifestations cliniques attribuées au médicament. Ces données sont disponibles auprès des centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament qui ont, en outre, accès à la base nationale de pharmacovigilance qu'ils alimentent ainsi qu'à une base plus spécialement adaptée à la gestion de l'exposition fœtale aux médicaments. En l'absence de données « solides »

pour répondre à la question posée (choix optimal d'un médicament en fin de grossesse et/ou conseil de surveillance néonatale adapté), force est de recourir au raisonnement de pharmacologie clinique. L'analyse du risque s'appuie alors sur la connaissance des effets indésirables du médicament et ses éventuelles particularités d'expression en période néonatale. La durée du risque s'appuiera sur la quantité du médicament supposée reçue par le nouveau-né *via* le placenta puis *via* le lait si l'allaitement est envisagé et sur sa cinétique d'élimination chez le nouveau-né. Le conseil d'un centre régional de pharmacovigilance sera d'arrêter le médicament avant la naissance ou de le substituer par un autre moins à risque, mais dans tous les cas de décrire le risque, de dire sa durée prévisible en période post natale et de proposer la conduite à tenir tant en salle de travail que dans les premiers jours de vie. Dans cette démarche, l'existence de marqueurs de toxicité et la possibilité de dépistage du risque sont des éléments importants à prendre en compte. Ainsi, la surveillance néonatale sera facilitée si on dispose de marqueurs de toxicité (bradycardie des bêtabloquants) et de possibilité de dépistage par des outils de mesure faciles à utiliser et non invasifs (fréquence cardiaque et glycémie pour les bêtabloquants). À cet égard, la sédation engendrée par de nombreux médicaments qui entraîne souvent une dépression respiratoire à laquelle le nouveau né est particulièrement sensible, n'est pas facile à surveiller dans une simple maternité, car elle nécessite un enregistrement permanent de la respiration pour dépister une apnée prolongée.

Les manifestations néonatales qui traduisent la présence du médicament et ses effets pharmacologiques (tableau dit « d'imprégnation ») sont celles observées chez un patient traité mais avec parfois une expression particulière chez le nouveau-né. À titre d'exemple, les médicaments ayant des effets sédatifs (antalgiques, morphiniques, benzodiazépines, certains psychotropes, antihistaminiques, etc.) se manifesteront volontiers chez le nouveau-né par des troubles de la succion et une dépression respiratoire voire des apnées, les anticholinergiques (neuroleptiques) par un iléus méconial, les bêtabloquants par des hypoglycémies. De même l'exposition en fin de grossesse à un AINS, parfois en automédication pour des douleurs, expose le nouveau-né à une toxicité rénale et digestive comme chez l'adulte à laquelle s'ajoute le risque, très rare, de fermeture du canal artériel avant la naissance et d'HTAP qui ne s'observent que chez le nouveau-né. Ces effets pharmacologiques sont dose dépendants et se manifestent plus souvent si le médicament a une marge thérapeutique étroite. Ils sont « attendus » car en lien avec les propriétés pharmacologiques et à ce titre non évitables. Mais leur bonne connaissance permet de prévoir un accueil adapté du nouveau-né et de dépister et traiter ces éventuels effets indésirables. Les effets indésirables non liés au mécanisme d'action du médicament, inattendus et dose indépendants, comme les toxidermies, sont exceptionnels en période néonatale. Enfin,

aucun médicament n'est réellement sans danger puisque même le paracétamol, dont la relation bénéfice-risque est bien établie tout au long de la grossesse, vient d'être mis en cause, dans l'augmentation du risque de bronchite asthmatiforme.^[45]

La durée des manifestations néonatales, d'où découle celle de la surveillance néonatale, est corrélée à la quantité de médicament que le nouveau-né reçoit et à sa durée d'élimination. Dans l'estimation de la quantité de médicament que le nouveau-né peut recevoir on prend en compte celle transmise *via* le placenta (risque inévitable) mais également celle reçue *via* l'éventuel allaitement maternel (risque évitable par contre-indication d'allaiter). L'évolution dans les premiers jours de vie de la quantité reçue, donc celle du risque peut être estimée au besoin par un service de pharmacologie clinique/centre régional de pharmacovigilance. Une particularité pharmacogénétique doit également être envisagée pour expliquer certains effets indésirables comme le décès possible par surdosage en codéine d'un enfant allaité par une mère qui métabolisait de façon ultrarapide la codéine en morphine.^[46] La durée d'élimination du médicament est estimée par l'évolution des concentrations plasmatiques chez le nouveau-né. De façon générale, les concentrations plasmatiques fœtales d'un médicament sont proches de celles de sa mère au moment de l'accouchement, sauf pour les exceptionnels médicaments de poids moléculaire élevé qui ne traversent pas le placenta (héparine, insuline, ...). Dès la section du cordon ombilical, les concentrations plasmatiques vont décroître chez le nouveau-né selon une vitesse d'élimination qui ne dépend plus que de ses propres capacités d'élimination (hépatique et rénale). Or, ces capacités sont très diminuées pendant les premiers jours de vie. Ainsi, un médicament dont la demi-vie est de 24 heures chez l'adulte (une benzodiazépine par exemple) aura une demi-vie de 4 à 5 jours chez le nouveau-né ce qui laisse prévoir un temps de décroissance des concentrations plasmatiques donc une exposition néonatale (5 demi-vies) extrêmement prolongée. Si l'enfant n'est pas allaité, les concentrations ne feront que décroître. Si l'enfant est allaité alors que sa mère est toujours traitée, les concentrations vont décroître moins vite en raison de l'apport du médicament par le lait puis se stabiliser à un niveau variable qui va dépendre de la relation entre la quantité de médicament apporté quotidiennement par le lait et la quantité éliminée par l'enfant. La longue demi-vie chez le nouveau-né de la plupart des médicaments, rend compte également de la rareté des manifestations du sevrage observées à l'arrêt du médicament maternel (corticoïdes en particulier).

5. Conclusion

L'exposition fœtale aux médicaments est fréquente. Les données sur le retentissement néonatal sont plus rares que celles qui

portent sur le risque malformatif. Le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'il figure dans le dictionnaire Vidal®, oblige souvent à la prudence ou à une précaution excessive au motif de l'absence de données. Le rôle du pharmacologue qui s'intéresse à ce problème, en particulier des CRPV, est de réunir les informations pharmacologiques disponibles (mécanisme action, cinétique mère/nouveau-né, particularités de réponse nouveau-né, etc...) et les connaissances en néonatalogie afin de trouver le meilleur compromis pour limiter la séparation mère/enfant sans prendre de risque pour le nouveau-né.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128-36
2. Mikou S, Buire AC, Trenque T. Automédication chez la femme enceinte. *Thérapie* 2008; 63: 415-8
3. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, *et al.* Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 839-46
4. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, *et al.* Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81 975 mothers from the UK general practice research database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 555-64
5. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, *et al.* Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006; 113: 559-68
6. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, *et al.* Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 653-60
7. Jonville AP, Lionnet C, Swar A, *et al.* Consommation médicamenteuse en fin de grossesse. *Thérapie* 1991; 46: 379-82
8. Stomes AD. Prenatal corticosteroids-Early gain, long-term questions. *N Engl J Med* 2007; 357: 1248-50
9. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, *et al.* Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331: 665-8
10. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331: 662-4
11. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, *et al.* Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357: 1190-8
12. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, *et al.* Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357: 1179-89
13. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, *et al.* Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-6
14. Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; 372: 1310-8
15. Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008; 372: 1319-27
16. Russell AR, Steer PJ. Antibiotics in preterm labour-the ORACLE speaks. *Lancet* 2008; 372: 1276-8

17. Cissoko H, Swortfiguer D, Giraudeau B, *et al.* Exposition aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) en fin de grossesse : retentissement néonatal. *Arch Pediatr* 2005; 12: 1081-4
18. 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
19. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482-7
20. Knoppert DC, Nimkar R, Principi T, *et al.* Paroxetine toxicity in a newborn after *in utero* exposure: clinical symptoms correlate with serum levels. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 5-7
21. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, *et al.* Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579-87
22. Dubnov-Raz G, Juurlind DN, Fogelman R, *et al.* Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. *Pediatrics* 2008; 122: e710-5
23. Duijvestijn CM, Kalmeijer MD, Passier ALM, *et al.* Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxetine. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 581-2
24. Salvia-Roiges MD, Garcia L, Goncè-Mellgren A, *et al.* Neonatal convulsions and subarachnoid hemorrhage after *in utero* exposure to paroxetine. *Rev Neurol* 2003; 36: 724-6
25. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, *et al.* Neurodevelopment of children exposed *in utero* to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258-62
26. Gentile S. SSRIs in pregnancy and lactation: emphasis on neurodevelopmental outcome. *Drugs* 2005; 19: 623-33
27. Cuzzolin L, Dal Cerè M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf* 2001; 24: 9-18
28. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, *et al.* *In utero* exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 232-4
29. Vermillion, Stephen T, Scardo, *et al.* The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynaecol* 1997; 177: 256-9
30. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, *et al.* The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 467-73
31. Souter D, Harding J, McCowan L, *et al.* Antenatal indomethacin – Adverse fetal effects confirmed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 11-6
32. Norton EM, Merrill J, Cooper BAB, *et al.* Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602-7
33. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, *et al.* Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996; 97: 658-63
34. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, *et al.* Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519-23
35. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 123-30
36. 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
37. Lip GY, Churchill D, Beevers M, *et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997; 350: 1446-7
38. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, *et al.* Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 241-2
39. Cissoko H, Jonville-Béra AP, Swortfiguer D, *et al.* Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. *Arch Pediatr* 2005; 12: 543-7
40. 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
41. Tomson T. Which drug for the pregnant woman with epilepsy? *N Engl J Med* 2009; 360: 1667-9
42. 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
43. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy. Pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006; 29: 1-21
44. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-605
45. Persky V, Piokowski J, Hernandez E, *et al.* Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 271-8
46. Koren G, Cairns J, Chitayat D, *et al.* Pharmacogenetic of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704

Correspondance et offprints : *Élisabeth Autret-Leca*, Service de Pharmacologie Clinique, CHRU de Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9, France.
E-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr