

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Louise Gaboriau

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2012

Automédication chez la femme enceinte :
Bilan des questions des professionnels de santé au Centre
Régional de Pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : Mme Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier
M. Olivier QUANCARD, Docteur en Pharmacie

Table des matières

REMERCIEMENTS	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLE DES MATIERES	2
INTRODUCTION	8
PARTIE 1 : LA GROSSESSE, UN ETAT PHYSIOLOGIQUE PARTICULIER.....	9
1 RAPPELS D'EMBRYOLOGIE : PHASES DE LA GESTATION	10
1.1 PERIODE PRE-IMPLANTATOIRE.....	10
1.2 PERIODE EMBRYONNAIRE	10
1.3 PERIODE FŒTALE.....	11
1.4 PERIODE NEO-NATALE.....	11
2 CALENDRIER DE L'ORGANOGENESE	11
2.1 DEVELOPPEMENT PRECOCE.....	11
2.2 LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL	12
2.2.1 <i>Origine du système nerveux central</i>	12
2.2.2 <i>Développement du cerveau</i>	12
2.3 LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE.....	14
2.3.1 <i>Développement du cœur</i>	14
2.3.2 <i>Développement des vaisseaux</i>	15
2.4 LE SYSTEME RESPIRATOIRE	15
2.4.1 <i>Le larynx</i>	16
2.4.2 <i>La trachée, les bronches et les poumons</i>	16
2.4.3 <i>La maturation pulmonaire</i>	16
2.5 LE SYSTEME GASTRO-INTESTINAL	18
2.5.1 <i>Les structures dérivant de l'intestin antérieur</i>	18
2.5.2 <i>Les structures dérivant de l'intestin moyen</i>	19
2.5.3 <i>Les structures dérivées de l'intestin postérieur</i>	20
2.6 LE SYSTEME URO-GENITAL	21
2.6.1 <i>L'appareil urinaire</i>	21
2.6.2 <i>L'appareil génital</i>	24
2.7 LE SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE	27
2.7.1 <i>L'appareil squelettique</i>	27
2.7.2 <i>L'appareil musculaire</i>	29
2.8 TETE ET COU.....	29
2.8.1 <i>L'appareil branchial</i>	30
2.8.2 <i>La thyroïde</i>	30
2.8.3 <i>La langue</i>	30
2.8.4 <i>La face</i>	31
2.8.5 <i>Le nez</i>	31
2.8.6 <i>Le palais</i>	31
2.8.7 <i>L'œil</i>	32
2.8.8 <i>L'oreille</i>	33
2.8.9 <i>Les dents</i>	35
2.9 LA PEAU ET LES PHANERES.....	35

2.9.1	La peau	35
2.9.2	Les poils.....	36
2.9.3	Les glandes mammaires.....	36
2.10	CROISSANCE GENERALE.....	36
3	PARTICULARITES CINETIQUES DE LA FEMME ENCEINTE	37
3.1	RESORPTION.....	37
3.2	DISTRIBUTION.....	38
3.3	METABOLISME ET ELIMINATION.....	38
3.4	ÉTUDES DES MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES DE LA GROSSESSE ET CONDUITE A TENIR.....	39
4	PHARMACOCINETIQUE FŒTALE ET PASSAGE TRANSPLACENTAIRE	40
4.1	FORMATION ET STRUCTURE DU PLACENTA.....	40
4.2	CARACTERISTIQUES DU PLACENTA.....	41
4.3	CIRCULATION PLACENTAIRE.....	41
4.3.1	Circulation maternelle.....	41
4.3.2	Circulation fœtale.....	42
4.4	ROLES DU PLACENTA	43
4.4.1	Fonction d'échanges.....	44
4.4.2	Fonction métabolique.....	46
4.4.3	Fonction endocrine.....	46
4.4.4	Fonction protectrice.....	48
4.5	TRANSFERTS PLACENTAIRES DES MEDICAMENTS.....	49
4.5.1	Généralités.....	49
4.5.2	Facteurs influençant le transfert placentaire par diffusion passive.....	49
4.5.2.1	Caractéristiques de la molécule.....	49
4.5.2.2	Facteurs placentaires : surface, épaisseur, vascularisation.....	50
5	TOXICITE EN FONCTION DU TERME	51
5.1	DEFINITIONS	51
5.1.1	Risque tératogène.....	51
5.1.2	Risque fœtal.....	51
5.2	CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS TERATOGENES ET FOETOTOXIQUES.....	52
5.2.1	Médicaments tératogènes.....	52
5.2.2	Médicaments foetotoxiques	54
5.3	MALFORMATIONS ET CONSEQUENCES CONNUES ET OBSERVEES AVEC DES MEDICAMENTS	54
5.3.1	Médicaments tératogènes.....	54
5.3.2	Médicaments à risque fœtal ou néonatal.....	55
6	EVALUATION DES RISQUES MEDICAMENTEUX CHEZ LA FEMME ENCEINTE ...	56
6.1	EXPERIMENTATION ANIMALE.....	57
6.2	EXPERIMENTATION HUMAINE.....	59
6.3	DES DONNEES RECUEILLIES AU RCP DU MEDICAMENT	61
6.4	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX DE L'ETUDE DES MEDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE	63
	PARTIE 2 : L'AUTOMEDICATION EN FRANCE	65
1	GENERALITES SUR L'AUTOMEDICATION.....	66
1.1	QU'EST-CE QUE L'AUTOMEDICATION ?	66
1.2	MEDICAMENTS CONCERNES.....	66
1.3	LES ACTEURS DE L'AUTOMEDICATION : ROLES ET RESPONSABILITES	69

1.4	BONNES PRATIQUES DE L'AUTOMEDICATION	70
1.5	BENEFICES ET RISQUES.....	71
1.6	QUELLES SONT LES SITUATIONS CLINIQUES ADAPTEES A L'AUTOMEDICATION ?	72
2	SITUATION DE L'AUTOMEDICATION EN FRANCE.....	76
2.1	LE MARCHE DE L'AUTOMEDICATION	76
2.1.1	<i>Historique de l'automédication dans le monde.....</i>	<i>76</i>
2.1.2	<i>Position de la France dans le marché Européen.....</i>	<i>76</i>
2.1.3	<i>Evolution du marché de l'automédication en France.....</i>	<i>77</i>
2.2	PRATIQUES DE L'AUTOMEDICATION.....	78
2.3	POURQUOI S'AUTOMEDIQUE-T-ON ?	80
2.4	LE LIBRE-ACCES EN FRANCE.....	81
2.4.1	<i>Mise en place du libre-accès.....</i>	<i>81</i>
2.4.2	<i>Enjeux de la mise en place du libre accès.....</i>	<i>82</i>
2.4.3	<i>Evaluation de la réforme</i>	<i>83</i>
2.4.3.1	Point de vue des pharmaciens	83
2.4.3.2	Evolution des pratiques des patients	83
2.5	LES ENJEUX DE L'AUTOMEDICATION	84
2.5.1	<i>Les déremboursements</i>	<i>84</i>
2.5.2	<i>Les « switches »</i>	<i>85</i>
3	L'AUTOMEDICATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	85
3.1	ETUDE SUR LA CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE PENDANT LA GROSSESSE.....	85
3.2	ETUDE SUR LES FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES DES FEMMES ENCEINTES QUI S'AUTOMEDIQUENT ..	86
3.3	ENQUETE SUR LES CONNAISSANCES DE FEMMES ENCEINTES QUI S'AUTOMEDIQUENT	87
3.4	ENQUETE SUR LA PRATIQUE DE L'AUTOMEDICATION PENDANT LA GROSSESSE	87
PARTIE 3 : CONTRIBUTION DE LA PHARMACOVIGILANCE DANS L'APPRECIATION DU RISQUE MEDICAMENTEUX PENDANT LA GROSSESSE		89
1	QU'EST-CE QUE LA PHARMACOVIGILANCE ?	90
1.1	DEFINITION	90
1.2	HISTORIQUE	90
1.3	ORGANISATION	91
1.4	CADRE D'ACTION	92
1.5	ROLES DES CRPV	92
1.6	LE CRPV DE NANTES ET LES « QUESTIONS-GROSSESSE »	93
1.7	QUESTION DU RISQUE MEDICAMENTEUX CHEZ LA FEMME ENCEINTE	94
2	RESULTATS DES DONNEES DU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE NANTES DE 1987 A 2010	95
2.1	METHODE	95
2.2	RESULTATS	95
2.2.1	<i>Types de questions</i>	<i>95</i>
2.2.2	<i>Praticiens.....</i>	<i>97</i>
2.2.3	<i>Classes thérapeutiques.....</i>	<i>98</i>
2.2.4	<i>Voie d'administration.....</i>	<i>100</i>
2.2.5	<i>Prise du produit.....</i>	<i>101</i>
2.2.6	<i>Issues des grossesses.....</i>	<i>102</i>
2.2.7	<i>Etude d'un échantillon de 97 femmes</i>	<i>103</i>

2.2.7.1	Âge	103
2.2.7.2	Période de prise du médicament.....	104
2.2.7.3	Démarche préventive ou non	104
2.2.7.4	Accouchement.....	105
2.2.7.5	Nouveau-né.....	106
2.3	DISCUSSION	106
PARTIE 4 : CONSEIL PHARMACEUTIQUE MEDICAMENTEUX A LA FEMME ENCEINTE		113
1	INTRODUCTION	114
2	DOULEUR ET FIEVRE	114
2.1	CLASSE THERAPEUTIQUE ET INDICATIONS.....	114
2.2	PARACETAMOL.....	114
2.3	CODEINE.....	116
2.4	IBUPROFENE.....	117
2.5	ASPIRINE®.....	118
2.6	CAFEINE	119
2.7	PHLOROGLUCINOL.....	120
3	TROUBLES DIGESTIFS	120
3.1	NAUSEES, VOMISSEMENTS	120
3.1.1	<i>Classe thérapeutique et indications.....</i>	<i>120</i>
3.1.2	<i>Métopimazine.....</i>	<i>120</i>
3.1.3	<i>Dimenhydrinate</i>	<i>121</i>
3.1.4	<i>Diphenhydramine.....</i>	<i>121</i>
3.1.5	<i>Doxylamine.....</i>	<i>122</i>
3.2	DIARRHEES.....	123
3.2.1	<i>Classes thérapeutiques et indications.....</i>	<i>123</i>
3.2.2	<i>Lopéramide</i>	<i>123</i>
3.2.3	<i>Diosmectite.....</i>	<i>124</i>
3.2.4	<i>Nifuroxazide.....</i>	<i>125</i>
3.2.5	<i>Probiotiques.....</i>	<i>125</i>
3.3	CONSTIPATION.....	126
3.3.1	<i>Classes thérapeutiques.....</i>	<i>126</i>
3.3.2	<i>Psyllium.....</i>	<i>126</i>
3.3.3	<i>Huile de paraffine.....</i>	<i>127</i>
3.3.4	<i>Lactulose.....</i>	<i>127</i>
3.3.5	<i>Macrogol.....</i>	<i>128</i>
3.3.6	<i>Bisacodyl.....</i>	<i>128</i>
3.3.7	<i>Sénés.....</i>	<i>129</i>
3.4	CRISE HEMORROÏDAIRE.....	129
3.4.1	<i>Classes thérapeutiques.....</i>	<i>129</i>
3.4.2	<i>Lidocaïne</i>	<i>130</i>
3.4.3	<i>Autres constituants.....</i>	<i>131</i>
3.5	GASTRALGIES	131
3.5.1	<i>Classes thérapeutiques et indications.....</i>	<i>131</i>
3.5.2	<i>Oméprazole</i>	<i>132</i>
3.5.3	<i>Pantoprazole.....</i>	<i>134</i>
3.5.4	<i>Sels de Magnésium.....</i>	<i>134</i>

3.5.5	Sels de Calcium	135
3.5.6	Sels d'aluminium.....	136
3.5.7	Alginate.....	137
3.5.8	Bicarbonate de sodium	138
3.6	TROUBLES DYSPEPTIQUES	138
3.6.1	Classes thérapeutiques et indications.....	138
3.6.2	Citrate de bétaine.....	139
3.6.3	Boldo (feuilles).....	139
3.6.4	Fumeterre (parties aériennes).....	140
3.6.5	Simeticone.....	140
3.6.6	Charbon actif.....	142
3.7	OXYUROSSES.....	142
3.7.1	Classes thérapeutiques et indications.....	142
3.7.2	Flubendazole.....	143
3.7.3	Pyrantel embonate ou pamoate	143
4	TROUBLES DE LA SPHERE ORL	143
4.1	RHUME	143
4.1.1	Classes thérapeutiques et indications.....	143
4.1.2	Pseudoéphédrine.....	144
4.1.3	Maléate de chlorphénamine ou maléate de chlorphéniramine	146
4.1.4	Tripolidine	146
4.1.5	Phéniramine.....	147
4.1.6	Diphénhydramine.....	148
4.2	ALLERGIES	148
4.2.1	Classes thérapeutiques et indications.....	148
4.2.2	Cétirizine.....	148
4.2.3	Loratadine	149
4.2.4	Cyproheptadine.....	150
4.2.5	Isothipendyl.....	151
4.2.6	Prométhazine	151
4.2.7	Bromphéniramine	152
4.2.8	Dexchlorphéniramine.....	153
4.3	PHARYNGITES	154
4.3.1	Classes thérapeutiques.....	154
4.3.2	Antiseptiques locaux	154
4.3.3	Anesthésiques locaux.....	156
4.3.4	Anti-inflammatoires locaux.....	156
4.3.5	Huile essentielle de menthe poivrée.....	157
5	TROUBLES DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES.....	159
5.1	TROUBLES DE LA SECRETION BRONCHIQUE ET DIFFICULTES D'EXPECTORATION	159
5.1.1	Classes thérapeutiques.....	159
5.1.2	Ambroxol	159
5.1.3	Acétylcystéine.....	159
5.1.4	Carbocistéine.....	160
5.2	TOUX SECHE ET TOUX D'IRRITATION	161
5.2.1	Classes thérapeutiques.....	161

5.2.2	<i>Codéine</i>	161
5.2.3	<i>Dextrométhorphane</i>	161
5.2.4	<i>Oxomémazine</i>	162
5.2.5	<i>Hélicidine®</i>	163
5.2.6	<i>Huile essentielle d'eucalyptus</i>	163
6	FICHES SYNTHETIQUES POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE	164
	CONCLUSION	169
	ANNEXES	171
	ANNEXE N°1 : PERIODES « CRITIQUES » DU DEVELOPPEMENT CHEZ L'HOMME (MOORE & PERSAUD, 1998)	171
	ANNEXE N°2 : ARBRE DECISIONNEL POUR L'AJOUT D'UNE CONTRE-INDICATION PENDANT LA GROSSESSE	172
	ANNEXE N°3 : ANALYSE DES QUESTIONS.....	173
	ANNEXE N°4 : ECHANTILLON DES CAS DE 2002 A 2010.....	184
	ANNEXE N°5 : PREMIER COURRIER DE RELANCE DANS LE CADRE DU SUIVI DES « QUESTIONS-GROSSESSE »	187
	ANNEXE N°6 : DEUXIEME COURRIER DE RELANCE DANS LE CADRE DU SUIVI DES « QUESTIONS-GROSSESSE »	188
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	189
	LISTE DES FIGURES.....	189
	LISTE DES TABLEAUX.....	190
	BIBLIOGRAPHIE	192

Introduction

La prise médicamenteuse au cours de la grossesse est souvent source d'inquiétude pour la patiente et pour le corps médical. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est une source d'informations prépondérante pour les professionnels de santé, mais qui reste relativement restrictive.

Le risque encouru varie selon la période de la grossesse. Il existe des périodes plus à risque pour chaque organe ou système du corps humain lors de sa vie *in utero*.

Le placenta, longtemps considéré comme une « barrière étanche », laisse en réalité passer la plupart des molécules, susceptibles d'entraîner une toxicité pour l'embryon ou le fœtus. D'une part les essais cliniques et les études épidémiologiques chez la femme enceinte sont peu nombreux car ils demeurent limités par l'éthique qui s'impose. D'autre part, l'innocuité d'une molécule est très souvent difficile à prouver, et nécessite du temps et un recul important. C'est pourquoi, la plupart des investigateurs recommandent la prudence en terme de prise médicamenteuse chez la femme enceinte.

Après une partie concernant la physiologie de la grossesse, nous nous attarderons sur l'automédication en général. Ensuite, un bilan des différentes questions posées au Centre Régional de Pharmacovigilance de 1987 à 2010, concernant une exposition à un médicament de prescription médicale facultative pendant la grossesse, a été dressé. A partir des classes de médicaments d'automédication retrouvées le plus souvent dans ces questions, une revue de la littérature sur chaque molécule permettra de constituer une synthèse du risque lié à la prise pendant la grossesse, en tenant compte des paramètres pharmacocinétiques de la molécule en question et des études pré-cliniques et cliniques publiées.

Partie 1 : La grossesse, un état physiologique particulier

1 Rappels d'embryologie : phases de la gestation

On distingue quatre périodes depuis la fécondation jusqu'à la naissance : la période préimplantatoire, la période embryonnaire, la période fœtale et la période néonatale. Chacune d'entre elles représente un risque différent lié à l'exposition médicamenteuse.

1.1 Période pré-implantatoire

Elle s'étend du 1^{er} au 12^{ème} jour après la conception. Lors de la 1^{ère} semaine de développement a lieu la segmentation, où l'ovule fécondé présente une série de divisions successives (mitoses). Ceci conduit à la formation d'un œuf de 8, 16, 32 puis 64 cellules, qui constitue le stade morula au 4^{ème} jour. Cette sphère pleine se différencie ensuite pour obtenir le stade blastocyste, 5 jours après la fécondation. Le blastocyste une fois constitué, s'enfouit dans l'endomètre de la cavité utérine : c'est la nidation. Ainsi à la fin de la 2^{ème} semaine, l'embryon se présente sous la forme d'un disque embryonnaire à 2 feuillets et les annexes embryonnaires se mettent en place. Pendant la segmentation, l'œuf fécondé effectue sa migration et atteint ainsi la cavité utérine à la fin de la 1^{ère} semaine. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Durant cette période, les échanges materno-fœtaux sont peu nombreux et la loi du « tout ou rien » (mort embryonnaire ou absence d'effet) n'a été validée qu'en expérimentation animale pendant les 5 premiers jours post-conceptionnels et avec des radiations ionisantes. Le retentissement d'un agent exogène médicamenteux (ou non) sur l'embryon semble représenter un risque faible.

1.2 Période embryonnaire

Cette phase de différenciation s'étend du 13^{ème} au 56^{ème} jour post-conceptionnel. Le blastocyste devient embryon et les annexes embryonnaires (placenta, cavité amniotique) se développent. Durant cette période cruciale, tous les organes se mettent en place selon une chronologie précise : il s'agit de l'organogénèse ou morphogénèse.

Il s'agit de la période où l'embryon est le plus vulnérable (risque d'atteinte morphologique maximal), alors que parfois ni la patiente, ni le médecin n'a connaissance de cette grossesse. Plusieurs facteurs influent ce risque : nature du médicament (propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques), période et durée d'exposition, posologie et particularités génétiques.

1.3 Période fœtale

Cette phase de croissance commence à la fin du 2^{ème} mois et se poursuit jusqu'au terme. Il s'agit d'une période de croissance du fœtus où les différents organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique.

Les médicaments exerceront leur action tant sur la mère que sur le fœtus (on observera les effets thérapeutiques et indésirables). La morphogénèse étant achevée, le risque d'atteinte morphologique au sens strict est quasi nul. On observera alors plutôt une atteinte de la croissance, une atteinte de la maturation histologique, des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives voire une cancérogénèse à distance.

1.4 Période néo-natale

Il faut aussi considérer la période néonatale, qui commence le jour de l'accouchement. En effet, en cas de traitement maternel prolongé jusqu'à l'accouchement, des effets liés à une imprégnation de l'enfant par la molécule ou liés à un syndrome de sevrage dû à l'arrêt brutal du médicament, peuvent être observés chez le nouveau-né. L'organisme maternel ne constituant plus l'organe épurateur du nouveau-né, ces molécules doivent être éliminées par le foie et les reins immatures du fœtus. Ainsi, on considère que la demi-vie d'élimination est 2 à 4 fois plus longue chez le nouveau-né (voire plus chez le prématuré), mais ces paramètres cinétiques, propres à chaque médicament, ne sont pas toujours connus.

(Bavoux, Elefant, Rey, & Pons, 2001)

2 Calendrier de l'organogénèse

2.1 Développement précoce

Au cours de la troisième semaine du développement de l'embryon, a lieu, la mise en place des trois feuillets de l'embryon, appelée gastrulation. Ces 3 feuillets sont l'ectoblaste (ou ectoderme), le mésoblaste (ou mésoderme) et l'entoblaste (ou endoderme). Le mésoderme est une structure de laquelle dérivent de nombreux organes. Entre le 19^{ème} et le 21^{ème} jour, il va se différencier en 3 parties : le mésoderme para-axial, le mésoderme intermédiaire et le mésoderme latéral. Le mésoderme para-axial est une plaque cellulaire qui se segmente, à

nouveau, en somites et somitomères. (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004) (Langman & Sadler, 2007)

2.2 Le Système nerveux central

2.2.1 *Origine du système nerveux central*

Le système nerveux central commence son développement à la 3^{ème} semaine, à partir de la plaque neurale. En quelques jours, la plaque neurale se creuse sur la ligne médiane pour former la gouttière neurale. Au fur et à mesure, les bords de la gouttière neurale se rejoignent au milieu et fusionnent pour former le tube neural au cours de la 4^{ème} semaine. À partir de celui-ci, dérivent les différentes structures du système nerveux central : la partie crâniale donne naissance au cerveau, la partie caudale, constitue la moelle épinière.

La fermeture du tube neural commence au niveau du 4^{ème} somite et se poursuit en direction crâniale et caudale, formant temporairement un neuropore antérieur et un neuropore postérieur, qui mettent en relation la cavité amniotique et la lumière du tube neural (Figure 1). Le neuropore antérieur se ferme au 25^{ème} jour, tandis que le neuropore postérieur se ferme au 27^{ème} jour. L'absence de fermeture du neuropore postérieur, constitue une malformation, appelée spina bifida. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

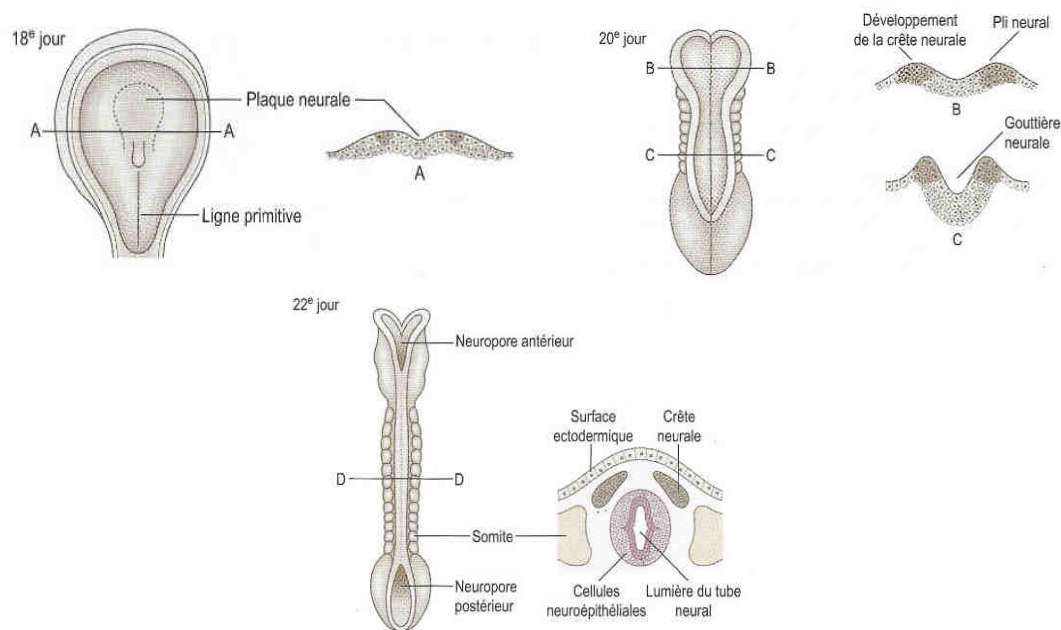


Figure 1 : Formation du tube neural (Mitchell & Sharma, 2005)

2.2.2 *Développement du cerveau*

Au cours de la 4^{ème} semaine, il se forme trois vésicules primitives à partir du tube neural. On distingue ainsi, le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale, séparés par trois courbures (Figure 2). (Fix & Dudek, 2004) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

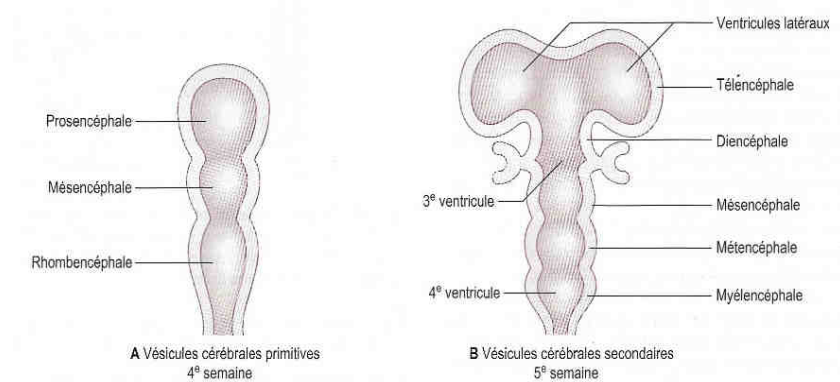


Figure 2 : Evolution des vésicules cérébrales primitives (Mitchell & Sharma, 2005)

Au cours de la 5^{ème} semaine, cinq vésicules secondaires se forment. Elles sont à l'origine des cinq régions principales du cerveau. De la 6^{ème} semaine au 2^{ème} mois, le développement des vésicules secondaires se poursuit formant les neurones et les cellules gliales. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Le cortex commence son développement au cours du 3^{ème} mois, et les différents lobes vont se former jusqu'à la naissance. Au 4^{ème} mois, le cortex cérébral est lisse. Les gyris (ou circonvolutions) primaires, séparées par des sillons apparaissent au 6^{ème} mois. Au 8^{ème} mois, le cerveau est dit gyrencéphalique. (Fix & Dudek, 2004) (Cochard, 2003) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Remarque : à la naissance, le poids de l'encéphale correspond à 25% de celui de l'adulte (Cochard, 2003)

Ainsi, à la fin du 2^{ème} mois, les ébauches des différentes parties du cerveau sont présentes et continueront de se développer tout au long de la période fœtale et même après la naissance.

Le développement du système nerveux est donc précoce et rapide. La mise en place des différentes structures est quasiment terminée à la fin de la 12^{ème} semaine. Cependant, la croissance et la maturation sont des étapes plus longues qui ne seront achevées qu'à l'âge adulte. (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

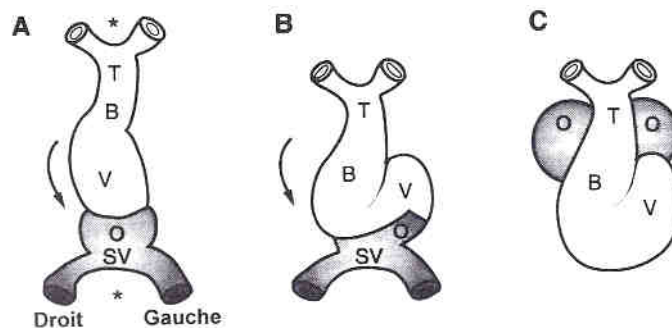
Dès la 9^{ème} semaine, la mise en place de l'appareil locomoteur et du système nerveux périphérique permet l'apparition des premiers mouvements actifs, nécessaires au développement harmonieux du fœtus.

2.3 Le système cardio-vasculaire

2.3.1 Développement du cœur

La formation d'un cœur asymétrique, cloisonné en 4 cavités et connecté au système vasculaire commence au cours de la 3^{ème} semaine et est achevée en 4 semaines.

Le cœur se développe à partir des tubes cardiaques primitifs, qui fusionnent au 22^{ème} jour pour former un tube cardiaque unique. Puis, à partir de ce tube, se développent des dilatations embryonnaires (tronc artériel, bulbe artériel, ventricule primitif, oreillette primitive et sinus veineux) à l'origine du cloisonnement du cœur entre le 27^{ème} et le 37^{ème} jour (Figure 3). Au cours de cette période, se forment le *septum primum* et le *septum secundum*, cloisons incomplètes qui laissent passer le sang entre les 2 oreillettes via une fente oblique, le foramen ovale. A la naissance, les 2 *septa* s'appliquent l'un contre l'autre lorsque la pression sanguine devient plus élevée dans l'oreillette gauche que dans l'oreillette droite, fermant ainsi, définitivement, la communication entre les oreillettes. (Langman & Sadler, 2007)



T : tronc artériel, B : bulbe artériel, V : ventricule primitif, O : oreillette primitive, SV : sinus veineux

Figure 3 : Développement des bourrelets endocardiques (3 stades successifs A, B, C) à partir du tube cardiaque primitif (Fix & Dudek, 2004)

A partir de la 5^{ème} semaine, quatre bourrelets endocardiques se développent, formant ainsi 2 canaux auriculo-ventriculaires, droit et gauche. A la fin de la 8^{ème} semaine, les valves cardiaques sont en place dans chaque orifice, valve mitrale à gauche et valve tricuspide à droite. En même temps, des bourrelets aortico-pulmonaires se forment et divisent le tronc artériel en aorte et artère pulmonaire.

Le cloisonnement des ventricules commence aussi au début de la 5^{ème} semaine, par croissance du tissu myocardique (portion musculaire) et par prolongation d'un septum (portion membraneuse). (Cochard, 2003)

2.3.2 Développement des vaisseaux

Le développement des gros vaisseaux se fait par vasculogénèse (naissance des vaisseaux par coalescence des angioblastes), le reste des vaisseaux est formé par angiogénèse (naissance de vaisseaux à partir de vaisseaux existants).

Les arcs branchiaux formés aux cours de la 4^{ème} et de la 5^{ème} semaine contiennent des arcs aortiques (6), qui se modifient ou régressent jusqu'à la 8^{ème} semaine, formant les différentes artères. (Fix & Dudek, 2004)

Au début de la 5^{ème} semaine, il existe 3 paires de veines : les veines vitellines (qui amènent le sang vers le cœur), les veines ombilicales (qui ramènent à l'embryon le sang oxygéné) et les veines cardinales (qui drainent le corps de l'embryon). Elles se rejoignent au niveau du sinus veineux. Différents remodelages ont lieu, en raison d'un shunt gauche-droite du sang veineux de l'oreillette droite. Le système des veines vitellines donnera le système porte, le système des veines cardinales donnera le système cave et le système des veines ombilicales disparaîtra à la naissance. A la 8^{ème} semaine les veines adultes seront présentes. (Fix & Dudek, 2004)

La circulation sanguine embryonnaire est en place à partir du 22^{ème} jour, et permet la survie de l'embryon qui ne peut plus se nourrir par simple diffusion.

2.4 Le système respiratoire

Le développement de l'appareil respiratoire, commence à la 4^{ème} semaine, avec l'apparition du diverticule respiratoire, une excroissance au niveau de la face ventrale de l'intestin antérieur. Au fur et à mesure de son développement, le diverticule respiratoire va se séparer de l'intestin antérieur, donnant ainsi naissance au niveau dorsal à l'œsophage, et au niveau ventral au bourgeon trachéo-bronchique (Figure 4). (Langman & Sadler, 2007)

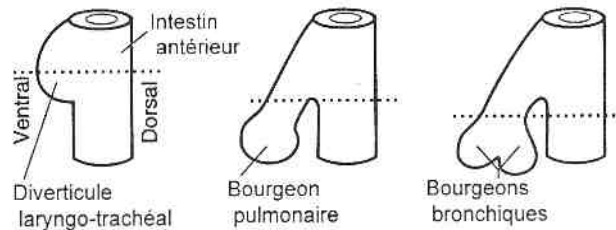


Figure 4 : Rapports du diverticule laryngo-trachéal et de l'intestin antérieur (Fix & Dudek, 2004)

2.4.1 Le larynx

Le développement du bourgeon trachéo-bronchique continue jusqu'à sa mise en relation avec le pharynx, via l'orifice laryngé. Celui-ci est, à 6 semaines, en forme de T, puis s'agrandit. Le cartilage et les muscles du larynx ont pour origine les arcs branchiaux, permettant de voir apparaître à 12 semaines, la forme définitive du larynx. (Langman & Sadler, 2007)

2.4.2 La trachée, les bronches et les poumons

Le diverticule respiratoire, après s'être séparé de l'intestin antérieur, va se développer et former une partie commune, la future trachée. Celle-ci se divise en 2 bourgeons bronchiques à 5 semaines. Puis, le bourgeon gauche se divise à nouveau en 2 bronches lobaires, tandis que celui de droite donne 3 bronches lobaires à 6 semaines. Ces bronches lobaires se subdivisent à nouveau. On voit apparaître au cours de la 8^{ème} semaine, les lobes des poumons définitifs. Ce développement latéral et caudal a lieu dans la cavité coelomique qui va bientôt se diviser en cavité thoracique et en cavité péritonéale. La cavité thoracique est séparée ensuite en une cavité péricardique et 2 cavités pleurales par les membranes pleuro-péricardiques. (Langman & Sadler, 2007)

Entre la 5^{ème} et la 17^{ème} semaine, des divisions successives sur le mode dichotomique vont avoir lieu à partir des bronches lobaires, on obtient alors les futures bronchioles. De nouvelles divisions se feront même après la naissance. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

2.4.3 La maturation pulmonaire

La maturation pulmonaire a lieu en différentes phases (Figure 5) :

- Phase glandulaire, de la 5^{ème} à la 17^{ème} semaine, qui correspond à la division des bronchioles, alors tapissées d'un épithélium cubique simple, ne permettant pas la respiration.
- Phase canalaire, de la 17^{ème} à la 25^{ème} semaine, au cours de laquelle les bronchioles se divisent à nouveau, formant les canaux alvéolaires.
- Phase du « sac terminal », à partir de la 25^{ème} semaine et jusqu'à la naissance, les cellules de l'épithélium cubique sont peu à peu remplacées par des cellules aplaties (ou pneumocytes I) qui pourront rentrer en relation avec les capillaires. De plus, les cellules qui sécrètent le surfactant se développent, ce sont les pneumocytes II (à 7 mois, les fœtus qui naissent prématurément peuvent survivre) (Langman & Sadler, 2007)
- Phase alvéolaire, à partir de la 29^{ème} semaine et jusqu'à 8 ans après la naissance, où l'on observe la maturation des sacs alvéolaires, l'accroissement du volume pulmonaire et l'augmentation du nombre de sacs alvéolaires.

(Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

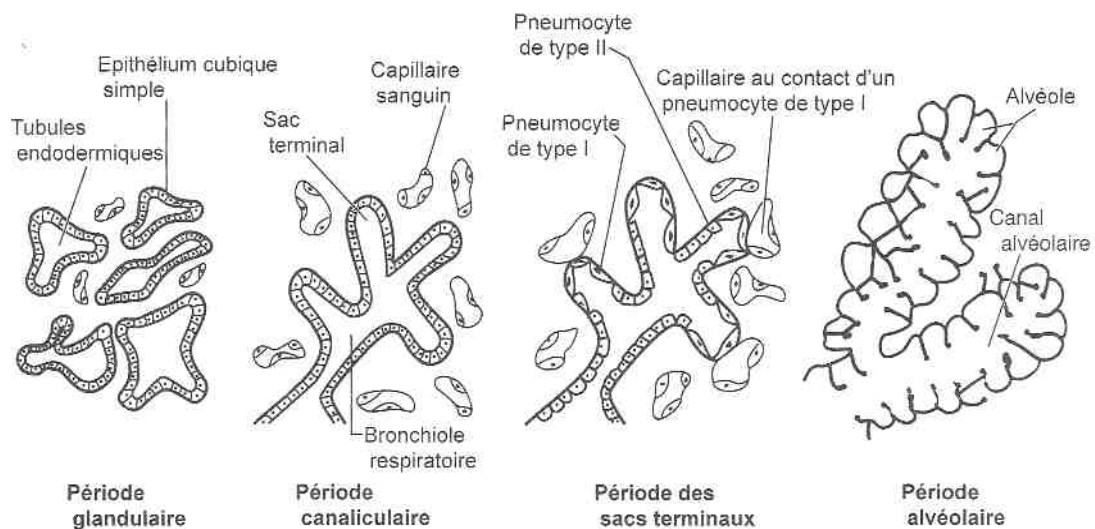


Figure 5 : Les phases de la maturation pulmonaire (Fix & Dudek, 2004)

A la naissance, les poumons contiennent du liquide, qui est rapidement éliminé et remplacé par de l'air. La respiration est possible grâce à la présence du surfactant qui lors de la première inspiration permet le déplissement des alvéoles.

2.5 Le système gastro-intestinal

L'appareil digestif se développe à partir de l'intestin primitif, à partir de la 5^{ème} semaine. Celui-ci est découpé en 3 parties, desquelles dérivent la totalité des structures de l'appareil digestif (tube digestif et glandes) (Figure 6) :

- L'intestin primitif antérieur ou intestin pharyngien, à l'origine de la cavité buccale, des poumons, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, d'une partie du duodénum, du foie, des voies biliaires et du pancréas.
- L'intestin primitif moyen, donne naissance à la partie terminale du duodénum, au jéjunum, à l'iléon, au caecum, à l'appendice et à une grande partie du colon.
- L'intestin primitif postérieur, à l'origine du reste du colon, du rectum et du canal anal.

(Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

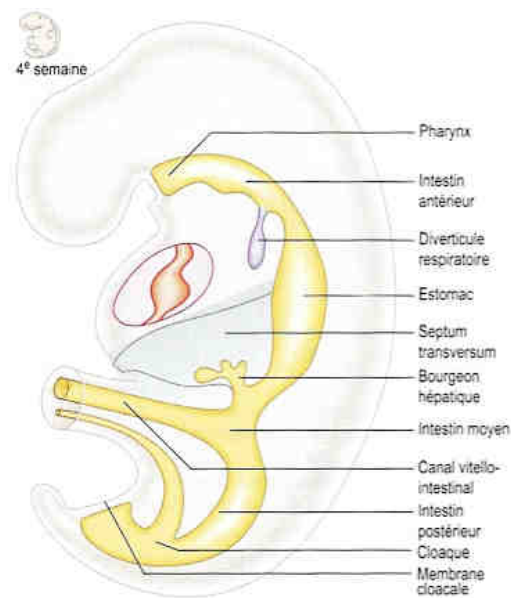


Figure 6 : Tube digestif chez l'embryon de 4 semaines (Mitchell & Sharma, 2005)

2.5.1 *Les structures dérivant de l'intestin antérieur*

L'œsophage est formé à la 4^{ème} semaine, lors de la séparation du diverticule respiratoire avec l'intestin antérieur. Il s'allonge par la suite grâce à la migration du cœur et des poumons. (Langman & Sadler, 2007)

L'estomac commence son développement dès la 4^{ème} semaine, avec l'apparition d'une dilatation de la partie moyenne de l'intestin antérieur. Cette ébauche de l'estomac se

développe de façon non-symétrique : en effet, la partie postérieure (à l'origine de la grande courbure) se développe plus rapidement que la partie antérieure (à l'origine de la petite courbure). De façon simultanée, l'estomac subit 2 rotations, l'une sur l'axe longitudinal, l'autre sur l'axe dorso-ventral pour arriver à sa position finale. D'autre part, à la 5^{ème} semaine, une ébauche de la rate se forme à partir du tissu entourant l'estomac. (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Le foie commence son développement au cours de la 4^{ème} semaine, à partir d'un bourgeon à l'extrémité de l'intestin antérieur. Il s'agit du diverticule hépatique, qui continue de se développer et augmente rapidement de taille. « A 10 semaines, le foie représente 10% du poids du corps (...) alors qu'à la naissance il ne représente que 5% ». (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004) En ce qui concerne les fonctions hépatiques, à la fin de la 4^{ème} semaine, la synthèse des cellules sanguines commence. Par ailleurs la sécrétion biliaire débute à la 12^{ème} semaine. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

La vésicule biliaire, prend son origine au niveau du diverticule hépatique, à partir duquel se forme une excroissance, à compter de la 4^{ème} semaine. On obtient alors une ébauche de la vésicule biliaire et du canal cystique, qui la relie au cholédoque. Elle sera ainsi fonctionnelle dès la 12^{ème} semaine pour déverser la bile dans le tube digestif. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Le pancréas se développe à partir de deux bourgeons, qui sont des excroissances de la partie distale de l'intestin antérieur. Le bourgeon dorsal, situé à l'opposé du diverticule hépatique, est présent au 26^{ème} jour. Le bourgeon ventral apparaît dans les jours qui suivent. Il est tout d'abord situé entre le cholédoque et le futur duodénum puis migre vers le bourgeon dorsal à la 5^{ème} semaine. Les deux bourgeons fusionnent provoquant, dans 90% des cas, la fusion des 2 canaux excréteurs, futur canal de Wirsung. Cette rotation entraîne tout le cholédoque qui vient former l'ampoule de Vater. (Fix & Dudek, 2004) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

La partie supérieure du duodénum se développe à partir d'une portion de l'intestin antérieur en amont du diverticule hépatique et d'une portion en aval. Suite au développement de l'estomac, il va ensuite prendre une forme de U. (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

2.5.2 Les structures dérivant de l'intestin moyen

L'intestin primitif moyen est en communication avec la vésicule vitelline par le canal vitellin. A la 6^{ème} semaine, l'allongement rapide de l'intestin moyen, entraîne son extériorisation de la cavité abdominale. Il se forme alors l'anse primitive intestinale, dans une hernie physiologique composée de 2 parties : crâniale (haut) et caudale (bas). Elle effectue alors une première rotation, tout en continuant son développement. De la partie crâniale dérive le tiers distal du duodénum, le jéjunum et l'iléon. La partie caudale donnera le segment terminal de l'iléon, le colon ascendant et le tiers proximal du colon transverse. A la 10^{ème} semaine, l'anse primitive est réintégrée dans la cavité abdominale dans un ordre défini. Lorsque l'ensemble de l'anse primitive a achevé sa rotation et sa réintégration, il se forme à partir du caecum, une évagination, future appendice. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

2.5.3 Les structures dérivées de l'intestin postérieur

L'intestin postérieur est en relation avec l'allantoïde et se termine par le cloaque au niveau de la membrane cloacale. Il va s'allonger pour former le tiers distal du colon transverse, le colon descendant, et le sigmoïde. Au cours de ce développement, le septum uro-rectal va cloisonner le cloaque en deux parties : le sinus urogénital primitif et le canal ano-rectal. À 7 semaines, le septum uro-rectal atteint la membrane cloacale, qui se divise alors en deux, la membrane anale et la membrane urogénitale. Le rectum et le sinus uro-génital sont séparés (Figure 7). La membrane anale se rompt ensuite et entrera en communication avec l'extérieur. (Langman & Sadler, 2007)

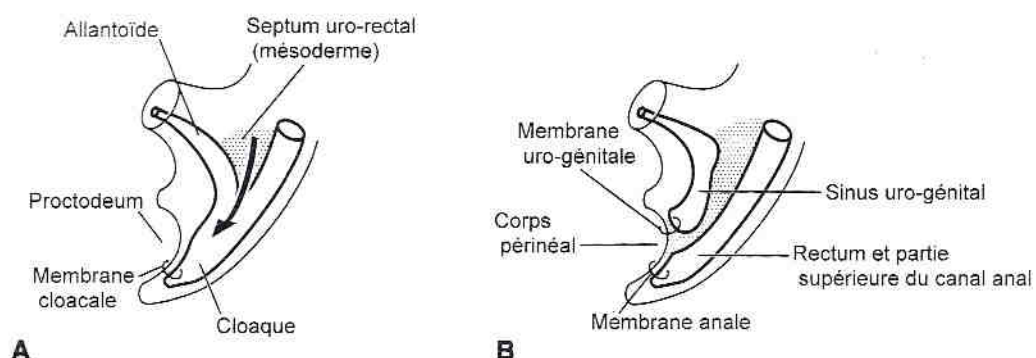


Figure 7 : Intestin postérieur à 4 semaines (A) et 7 semaines (B) (Fix & Dudek, 2004)

A partir de la 10^{ème} semaine, le fœtus déglutit le liquide amniotique (riche en facteurs de croissance, qui vont réguler l'histogénèse du tube digestif). L'ensemble des structures

digestives sera en place à la 22^{ème} semaine, mais certaines fonctions sécrétrices ne seront matures qu'à partir de la naissance.

2.6 Le système uro-génital

2.6.1 *L'appareil urinaire*

Les reins se développent à partir du cordon néphrotique, qui dérive du mésoderme, situé le long de la paroi postérieure de la cavité abdominale. Le cordon néphrogène va se développer en 3 parties : le pronéphros, le mésonéphros et le métanéphros. (Fix & Dudek, 2004)

- Le pronéphros est situé au niveau cervical. Il aura régressé totalement à la fin de la 4^{ème} semaine. (Langman & Sadler, 2007)
- Le mésonéphros est situé au niveau thoracique et lombaire. A la 4^{ème} semaine, les tubules excréteurs apparaissent et s'allongent. Il en dérive un glomérule interne et la capsule de Bowman. Il s'agit du corpuscule rénal. A l'autre extrémité du tubule se forme le canal de Wolff. A la fin du 2^{ème} mois, les tubules et glomérules ont disparu (Langman & Sadler, 2007) mais le canal de Wolff persiste. A la 5^{ème} semaine, une partie des cellules du mésonéphros, se différencie pour former une gonade indifférenciée. (cf. partie 5b) (Fix & Dudek, 2004) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)
- Le métanéphros est la partie la plus caudale du cordon néphrogène et est à l'origine du système excréteur du rein (Figure 8). A la 5^{ème} semaine, le métanéphros constitue une masse cellulaire indivisée, le blastème. Il forme aussi une excroissance du canal de Wolff, appelée bourgeon urétéral. Celui-ci va pénétrer dans le blastème, puis s'élargir pour former le bassinnet au début de la 6^{ème} semaine. A la fin de la 6^{ème} semaine, il se divise en deux branches pour former les futurs grands calices. (Langman & Sadler, 2007) Des divisions successives sur le mode dichotomique, vont à nouveau avoir lieu, jusqu'au 13^{ème} ordre, à partir de ces deux branches. Les divisions du 3^{ème} et 4^{ème} ordre donneront naissance aux petits calices. Au-delà, les divisions formeront les tubes collecteurs définitifs. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

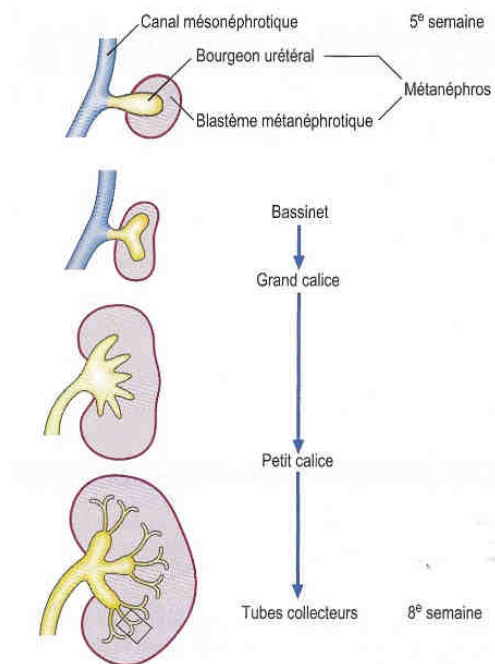


Figure 8 : Développement du métanéphros (Mitchell & Sharma, 2005)

Puis, commence la mise en place du système sécrétoire. Au contact des tubules formés, les cellules du blastème se densifient et forment une coiffe. A la 8^{ème} semaine, elles se fragmentent et se différencient pour former les vésicules métanéphrotiques à l'origine des néphrons. Chaque vésicule, s'allonge ensuite et prend une forme de « S ». La partie distale des vésicules, va entrer en communication avec le tube collecteur de l'appareil excréteur. La partie proximale s'invagine et donne naissance à la capsule de Bowman du glomérule. La partie médiane s'étire de nouveau, et forme ainsi le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal (Figure 9). Les néphrons vont ainsi continuer à se développer jusqu'à la naissance. Cependant les premiers néphrons seront fonctionnels vers la 8^{ème} semaine, permettant l'excrétion de l'urine à la 10^{ème} semaine. A ce stade, l'urine s'écoule dans le liquide amniotique.

Le rein fœtal est situé, au début, au niveau pelvien. Il débute son ascension à la 6^{ème} semaine, et atteint sa situation définitive juste en dessous des glandes surrénales, vers la 9^{ème} semaine. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

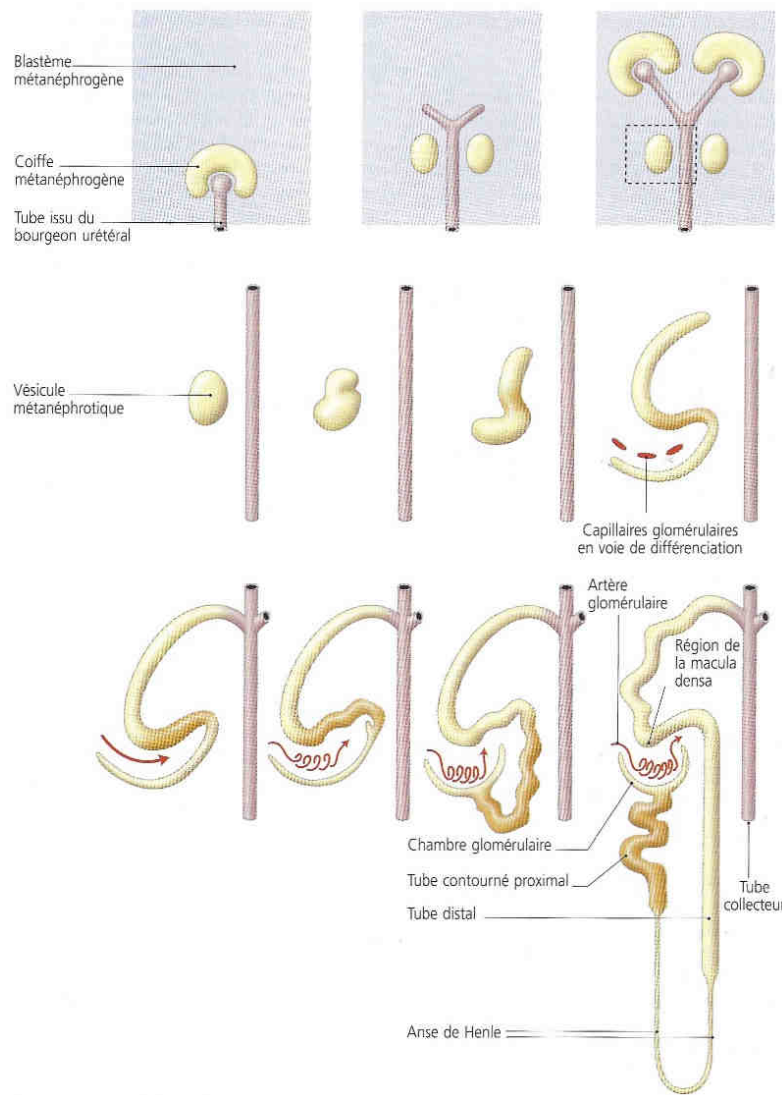


Figure 9 : Développement du néphron (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

La vessie et l'urètre dérivent de l'allantoïde. Le sinus urogénital primitif, issu de la division du cloaque à la 7^{ème} semaine, se sépare en deux : une partie supérieure urinaire (qui formera la vessie) et une partie inférieure à l'origine d'une partie de l'appareil génital et dont l'issue dépend du sexe. (Langman & Sadler, 2007) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Vers la 6^{ème} semaine, la portion moyenne de l'allantoïde se dilate pour donner naissance à la vessie. La partie distale régresse, laissant un cordon fibreux, qui connecte la vessie à l'ombilic, l'ouraqua. La partie proximale donne naissance à l'urètre (avec des différences selon le sexe). (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Les canaux de Wolff vont ensuite venir s'ouvrir dans la paroi de la vessie. Les uretères, évaginations de canaux de Wolff, s'abouchent également dans la paroi de la vessie. Lors de

l'ascension du rein, les uretères s'allongent. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

2.6.2 L'appareil génital

Jusqu'au milieu du 2^{ème} mois, l'appareil génital reste indifférencié. A ce stade, on observe 3 parties : les glandes génitales, les voies génitales et l'ébauche des organes génitaux externes, identiques selon le sexe. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Les gonades de l'embryon vont donc s'individualiser à partir de la 7^{ème} semaine. Elles dérivent d'une crête génitale. Les gonocytes primordiaux apparaissent à la 3^{ème} semaine au niveau de l'allantoïde. Ces cellules migrent et atteignent les crêtes génitales à la 6^{ème} semaine. Il se forme alors les cordons sexuels primitifs. C'est le stade de la gonade indifférenciée. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Les testicules se forment à partir des cordons sexuels primitifs. Ces derniers prolifèrent et forment les cordons testiculaires. Ils seront pleins jusqu'à la puberté où ils se creusent d'une lumière pour donner naissance aux tubes séminifères. Au niveau du hile de la gonade, les cordons formeront les canalicules du *rete testis*. A la 8^{ème} semaine, en surface se forme un tissu fibreux, l'albuginée, qui isole les cordons testiculaires de la surface. Au 4^{ème} mois, les cordons testiculaires prennent une forme de fer à cheval, ils comprennent les gonocytes et les cellules de Sertoli. Les cellules germinales (gonocytes) resteront au stade des spermatogonies jusqu'à la puberté. Les cellules de Leydig se forment du 4^{ème} au 6^{ème} mois, et dérivent du mésenchyme situé entre les cordons testiculaires. Le développement des testicules commence dans la cavité abdominale, et se poursuit durant sa migration jusque dans le scrotum. Leur migration débute au cours du 3^{ème} mois, suite à la croissance abdominale qui devient plus importante que la croissance pelvienne. D'autres facteurs ont également été mis en évidence, notamment la présence de testostérone à ce stade. Les testicules n'atteignent le scrotum qu'au 9^{ème} mois. (Fix & Dudek, 2004) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Les ovaires dérivent des cordons sexuels primitifs. Ils forment des amas cellulaires dans la région corticale de la gonade. A la 9^{ème} semaine, ces amas sont constitués de gonocytes, qui vont ensuite former les ovogonies. L'épithélium qui les entoure est à l'origine des cellules folliculaires. Du 5^{ème} au 7^{ème} mois, les ovogonies donnent des ovocytes de 1^{er} ordre, formant

avec les cellules folliculaires qui les entourent, les follicules primordiaux. La migration des ovaires au cours de leur formation est beaucoup moins importante que chez le fœtus mâle. En effet ils se développent dans la région lombaire et migrent dans la cavité pelvienne. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

A la 6^{ème} semaine, chez l'embryon indifférencié, deux types de canaux génitaux existent : les canaux de Wolff et les canaux de Müller. A ce stade, ils sont présents chez les deux sexes mais vont évoluer différemment selon le sexe. (Langman & Sadler, 2007) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Chez l'homme, les canaux de Müller régressent. Les canaux de Wolff persistent et seront à l'origine de l'épididyme, du canal déférent, de la vésicule séminale et du canal éjaculateur. Ce dernier s'abouche dans le sinus uro-génital. A partir du 3^{ème} mois, la prostate se développe à partir d'une prolifération du sinus uro-génital, au niveau de l'abouchement des canaux de Wolff. Une ébauche de la vésicule séminale apparaît à la 10^{ème} semaine à partir de ces mêmes canaux. Les glandes annexes (prostate et glande séminale) ainsi en place dès le début de la vie fœtale ne seront, cependant fonctionnelles qu'à partir de la puberté. Les tubes mésonéphrotiques (issus de la régression du mésonéphros) forment les canaux efférents qui permettent la communication entre le *rete testis* et le canal de Wolff (Figure 10). (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004). (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Chez la femme, les canaux de Wolff et les tubes mésonéphrotiques régressent. Aucune communication n'existe donc entre l'ovaire et les conduits génitaux féminins. Les voies génitales féminines dérivent donc uniquement des canaux de Müller. La partie crâniale, qui s'ouvre dans la cavité coelomique, forme le pavillon de la trompe de Fallope. La partie moyenne forme le reste de la trompe et la partie caudale fusionne avec son homologue latéral pour former l'utérus. La cavité utérine est ainsi formée au 3^{ème} mois. Le vagin dérive de la prolifération du sinus urogénital au niveau crânial. A partir du 3^{ème} mois, il se creuse, rejoignant les canaux de Müller fusionnés, au niveau du col de l'utérus (Figure 10). Il en persiste une membrane entre les deux, l'hymen. Suite à la formation du vagin, le canal vésico-urétral (issu de l'allantoïde) s'étire et forme un canal urinaire, l'urètre. Les glandes de Bartholin seront différenciées dès le 3^{ème} mois, mais ne seront fonctionnelles qu'à la puberté.

(Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

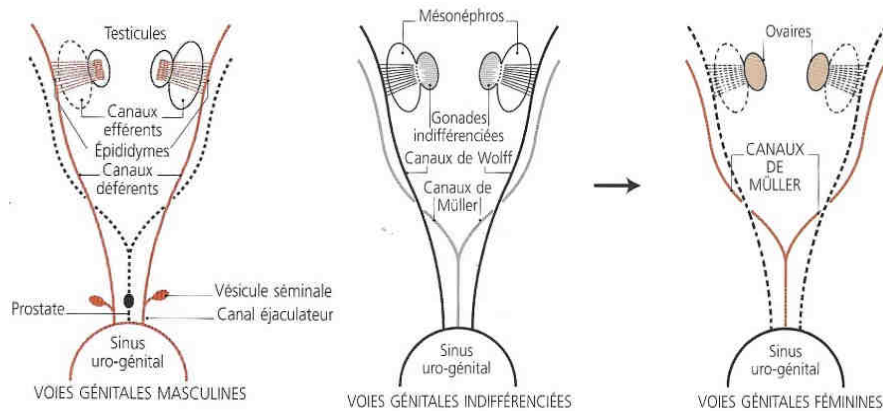


Figure 10 : Différenciation des voies génitales (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Au cours de la 3^{ème} semaine, il se forme au niveau de la membrane cloacale, de chaque côté, un pli cloacal. Ils sont réunis au niveau du tubercule génital. Au cours de la 6^{ème} semaine, lors de la division de la membrane cloacale, les plis sont également divisés, en plis génitaux (en avant) et en plis annaux (en arrière). Ensuite les bourrelets génitaux entourant les plis génitaux, vont apparaître. Ils sont à l'origine du scrotum chez l'homme et des grandes lèvres chez la femme (Figure 11 et 12).

Chez l'homme, a lieu, l'allongement du tubercule génital, à l'origine du pénis. Les bourrelets génitaux fusionnent eux aussi pour former le scrotum (Figure 11). (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

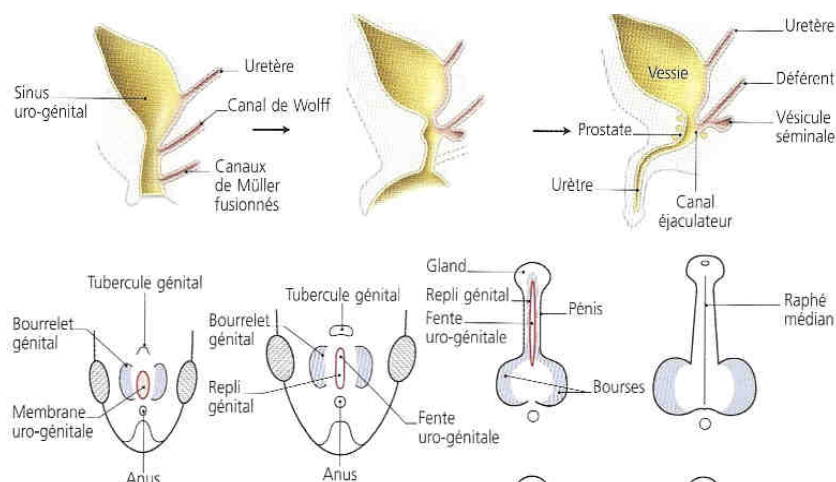


Figure 11 : Différenciation des organes génitaux masculins (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Chez la femme, la différenciation des organes génitaux externes est liée à la présence des œstrogènes. Le tubercule génital ne s'allonge que très peu et est à l'origine du clitoris. Les plis génitaux formeront les petites lèvres (Figure 12). (Langman & Sadler, 2007)

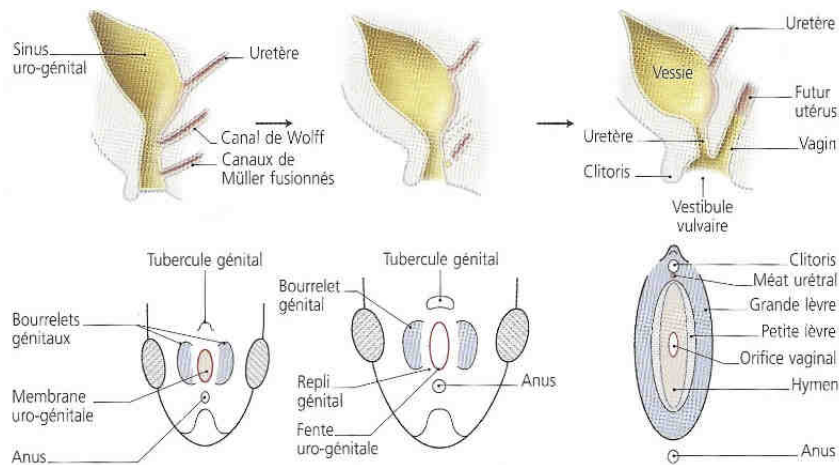


Figure 12 : Différenciation des organes génitaux féminins (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

2.7 Le système musculo-squelettique

2.7.1 L'appareil squelettique

Le squelette dérive de la crête neurale, du mésoderme latéral et du mésoderme para-axial.

Le mésoblaste para-axial est à l'origine des somitomères au niveau céphalique et des somites à partir de la région occipitale. Les somites se différencient, au cours de la 4^{ème} semaine, en dermatome (à l'origine du derme), en myotome (à l'origine des muscles squelettiques) et enfin en sclérotome (qui formeront les os et le cartilage). Les cellules du sclérotome vont ensuite former un tissu conjonctif embryonnaire (le mésenchyme). (Fix & Dudek, 2004) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Le mésoderme latéral est à l'origine du squelette des membres. A la fin de la 4^{ème} semaine, les cellules de la crête neurale formeront les os du crâne. Ce tissu donnera aussi naissance aux fibroblastes, aux chondroblastes ou aux ostéoblastes. (Fix & Dudek, 2004)

Deux types d'ossification existent : l'ossification membraneuse, pour les os plats et le crâne, qui se fait directement à partir du mésenchyme, et l'ossification endochondrale, pour les os longs, avec un passage par un stade cartilagineux. (Langman & Sadler, 2007)

Les vertèbres de la colonne vertébrale dérivent des sclérotomes. Au cours de la 4^{ème} semaine, les cellules du sclérotome migrent vers la notochorde¹ (en position médiane) afin de former la colonne mésoblastique faite de blocs de sclérotomes. A la 5^{ème} semaine, ces blocs se segmentent en deux zones (crâniale et caudale), et les corps vertébraux sont formés par une hémi-portion caudale et une hémi-portion crâniale sous-jacente. Le disque inter-vertébral dérive des cellules situées sous la partie crâniale et des restes de notochorde. A la fin du 2^{ème} mois, les corps vertébraux deviennent cartilagineux. Cette transformation cartilagineuse se poursuit dans tout le tissu vertébral. Au cours du 3^{ème} mois, l'ossification de type endochondrale commence avec l'apparition des centres primaires. Les centres secondaires ne seront présents qu'à la naissance, et l'ossification continuera jusqu'à la puberté. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Les côtes dérivent de processus latéraux situés sur les corps vertébraux. Leur ossification primaire commence au 2^{ème} mois.

Le sternum se développe à partir de deux ébauches cartilagineuses qui fusionnent au 3^{ème} mois. Simultanément, les côtes rejoignent la ligne médiane. L'ossification commence au 6^{ème} mois. (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Les membres commencent leur développement à partir de la 4^{ème} semaine. Au 26^{ème} jour, se forment les bourgeons des membres supérieurs, ceux des membres inférieurs apparaissent au 28^{ème} jour. Le développement des membres inférieurs aura donc lieu de façon similaire aux membres supérieurs, mais avec un ou deux jours de décalage. A la 6^{ème} semaine, à l'extrémité distale, on voit apparaître les palettes de membres. La formation des doigts (et des orteils) débute au 48^{ème} jour et s'achève au 56^{ème} jour où l'on observe une séparation complète des doigts. (Langman & Sadler, 2007)

A la 8^{ème} semaine, deux sillons circulaires apparaissent, dessinant les trois segments du membre. Ils effectueront ensuite une rotation, afin d'acquérir leur orientation définitive. L'ossification est de type endochondrale et débute vers la 12^{ème} semaine. (Langman & Sadler, 2007)

¹ Il s'agit d'un « cordon cellulaire mésodermique, déterminant l'axe primitif de l'embryon et dont les vestiges de l'adulte sont représentés par le *nucleus pulposus* du disque intervertébral. » (Garnier)

Le crâne peut être considéré en 2 parties : le neurocrâne, à l'arrière qui entoure le cerveau, et le viscérocrâne, à l'avant à l'origine de la face. (Langman & Sadler, 2007)

Le neurocrâne est constitué d'une partie membraneuse et d'une partie cartilagineuse. Le neurocrâne membraneux est composé d'os plats formant la voûte crânienne. La croissance et l'ossification des os commencent au cours de la période fœtale et se poursuit après la naissance, avec notamment la fermeture des fontanelles et sutures, afin de permettre le développement cérébral. Le neurocrâne cartilagineux représente les os de la base du crâne dont l'ossification est de type endochondrale. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

Le viscérocrâne dérive des arcs branchiaux. On distingue une partie membraneuse, qui donnera naissance au maxillaire, à l'os zygomatique, une partie du temporal, la mandibule, l'os palatin et le vomer. L'autre partie est cartilagineuse et est à l'origine des osselets de l'oreille moyenne et des cartilages laryngés. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

2.7.2 L'appareil musculaire

L'appareil musculaire se divise en trois types de muscles : les muscles du squelette, les muscles lisses et le muscle cardiaque. (Langman & Sadler, 2007)

Les muscles squelettiques ont pour origine les somites et les somitomères. Les somites se différencient en myotome à l'origine des muscles du tronc, du dos et des membres. A la fin du 3^{ème} mois, les myofibrilles sont présentes. Les muscles de la tête dérivent des somitomères 1 à 7. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

Le muscle cardiaque dérive du splanchnopleure, tissu qui entoure le tube cardiaque primitif. Les muscles lisses, pour la plupart, dérivent eux-aussi du splanchnopleure. En effet, les muscles de l'iris, des glandes mammaires et sudorales proviennent de l'ectoblaste. (Fix & Dudek, 2004)

2.8 Tête et cou

Le développement du crâne, de la face et du cou a lieu entre la 4^{ème} et la 10^{ème} semaine. Ainsi, à la fin de la période embryonnaire, l'embryon a acquis des caractéristiques humaines extérieures.

2.8.1 L'appareil branchial

L'appareil branchial se forme au cours de la 4^{ème} semaine de développement et est constitué de 5 arcs branchiaux, 4 poches pharyngiennes et 4 poches ectobranchiales (Figure 13). Chaque arc comprend le mésoderme somitomérique (qui se différencie en artère et en tissu musculaires) et les cellules des crêtes neurales (qui donneront naissance à un tissu osseux ou cartilagineux et un tissu conjonctif). (Fix & Dudek, 2004)

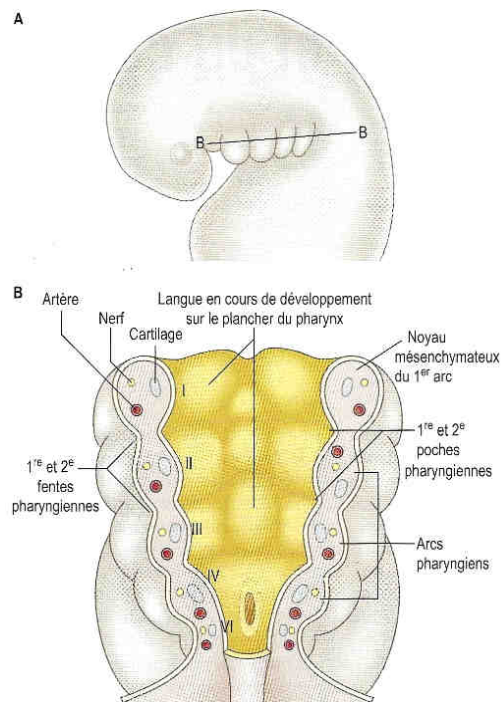


Figure 13 : Organisation de l'appareil branchial chez un embryon de 4 semaines (Mitchell & Sharma, 2005)

2.8.2 La thyroïde

Le corps thyroïdien est formé au cours de la 3^{ème} semaine. Il dérive d'une prolifération de l'intestin pharyngien. On obtient alors une ébauche thyroïdienne qui va commencer sa migration en avant de l'intestin pharyngien, de l'os hyoïde et des cartilages du larynx, mais tout en restant en lien avec l'intestin pharyngien par le canal thyroéglasse (canal qui se clôt ensuite et dont on retrouve la trace à l'âge adulte au niveau du *foramen caecum*). D'autre part, des kystes résiduels de ce trajet peuvent persister chez l'adulte. La glande atteint sa localisation finale à la 7^{ème} semaine. Elle poursuit ensuite son développement pour être fonctionnelle vers la fin du 3^{ème} mois. (Langman & Sadler, 2007)

2.8.3 La langue

La langue commence son développement au cours de la 4^{ème} semaine. Elle est composée de 2 parties : la partie orale (2/3 antérieurs qui correspondent au corps) et la partie pharyngienne (1/3 postérieur qui constitue la base). La partie orale est formée à partir de 3 renflements, issus du 1^{er} arc branchial, qui fusionnent, laissant un sillon, le sillon médian. La partie pharyngienne se développe à partir des troisièmes et quatrièmes arcs branchiaux et est séparée du corps de la langue par le *sulcus terminalis*, sillon en V. (Langman & Sadler, 2007)

2.8.4 La face

La face se développe à partir des différents bourgeons du 1^{er} arc branchial : le bourgeon fronto-nasal, les bourgeons maxillaires et les bourgeons mandibulaires. Ils vont fusionner au fur et à mesure et donner naissance à la face humaine de l'embryon, à partir de la fin de la 4^{ème} semaine. Les joues se dessinent au fur et à mesure de l'augmentation de volume des bourgeons maxillaires. Tout défaut de fusion des bourgeons entraînera l'apparition d'une fente faciale. D'autre part, à 4 semaines et demi, on observe la formation d'une dépression au niveau du 1^{er} arc branchial, qui formera la bouche. (Langman & Sadler, 2007) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

2.8.5 Le nez

Au niveau du bourgeon fronto-nasal, apparaît un épaississement de l'ectoderme de chaque côté, il s'agit des placodes olfactives. Celles-ci vont ensuite s'invaginer pour donner naissance aux cupules nasales, entourées par les bourgeons nasaux internes et externes dès la 5^{ème} semaine. Les cupules nasales sont à l'origine des fosses nasales. Au cours de la 6^{ème} semaine, se forment le canal lacrymal et le sac lacrymal, par fusion des bourgeons nasaux externes et des bourgeons maxillaires. (Langman & Sadler, 2007)

2.8.6 Le palais

Le palais est composé de deux parties : le palais primaire et le palais secondaire.

Le palais primaire apparaît au cours de la 6^{ème} semaine, suite à la fusion des bourgeons nasaux internes, en profondeur. Il se forme alors le segment intermaxillaire, qui comprend le *philtrum* de la lèvre supérieure, les 4 incisives supérieures et le palais primaire. (Langman & Sadler, 2007)

Le palais secondaire se développe à partir d'excroissances des bourgeons maxillaires, appelés processus palatins, qui apparaissent au cours de la 6^{ème} semaine. A la 7^{ème} semaine, ces processus fusionnent entre eux et avec le palais primaire. On obtient alors le palais définitif vers la 10^{ème} semaine. Le palais primaire et la partie antérieure du palais secondaire s'ossifient. La partie postérieure du palais secondaire donne naissance au palais mou et à la luvette. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004) (Cochard, 2003)

2.8.7 L'œil

Les yeux commencent leur développement au cours de la 4^{ème} semaine (22^{ème} jour), par la formation des vésicules optiques (c'est-à-dire des dépressions) de part et d'autre du cerveau antérieur (Figure 14). A 6 semaines et demi, les fibres cristalliniennes commencent à apparaître. Les vésicules optiques s'invaginent et donnent naissance aux cupules optiques. Celles-ci sont formées de deux feuillets, à partir desquels se développe la rétine. En effet, au cours du 3^{ème} mois, la rétine commence à se différencier en rétine pigmentaire et en rétine neurosensorielle. Entre ces deux rétines existe ainsi une cavité virtuelle, siège d'un possible décollement de rétine. (Langman & Sadler, 2007) (Syndicat National des Ophtalmologistes de France, 2008)

L'iris et le corps ciliaire se développent à partir du 1/5 antérieur de la couche interne des cupules optiques et d'une expansion de la choroïde. Les muscles dilatateurs et constricteurs de la pupille dérivent eux-aussi de la cupule optique et apparaissent au 3^{ème} mois. Cependant la soudure aux tendons n'aura lieu qu'au 6^{ème} mois. (Syndicat National des Ophtalmologistes de France, 2008)

A la 4^{ème} semaine, les vésicules optiques s'invaginent et vont former des cupules optiques (Figure 14). Le pédicule optique permettra la liaison avec le cerveau. Il comporte un sillon, la fente colobomique où passe l'artère hyaloïde. (Syndicat National des Ophtalmologistes de France, 2008)

A la 7^{ème} semaine, la fente colobomique se ferme, le pédicule optique devient le nerf optique et comprend l'artère hyaloïde qui deviendra l'artère centrale de la rétine lors de la 9^{ème} semaine. Cependant la vascularisation de la rétine n'a lieu qu'au 4^{ème} mois. (Fix & Dudek, 2004) (Syndicat National des Ophtalmologistes de France, 2008)

Les deux tuniques entourant l'œil que sont la sclérotique (couche externe fibreuse) et la choroïde (couche interne vasculaire) sont formées à partir du mésoderme entourant la cupule optique (Figure 14). La cornée se forme en continuité avec la sclère.

Au cours de la 7^{ème} semaine, la cupule optique s'ouvre dans sa partie antérieure laissant apparaître un orifice, qui constituera la future pupille. (Langman & Sadler, 2007)

Les glandes lacrymales apparaissent au 3^{ème} mois. (Syndicat National des Ophtalmologistes de France, 2008)

Lors de la naissance, l'œil est mature, excepté pour la macula, puisque la concentration des cônes a lieu dans les premières semaines après la naissance.

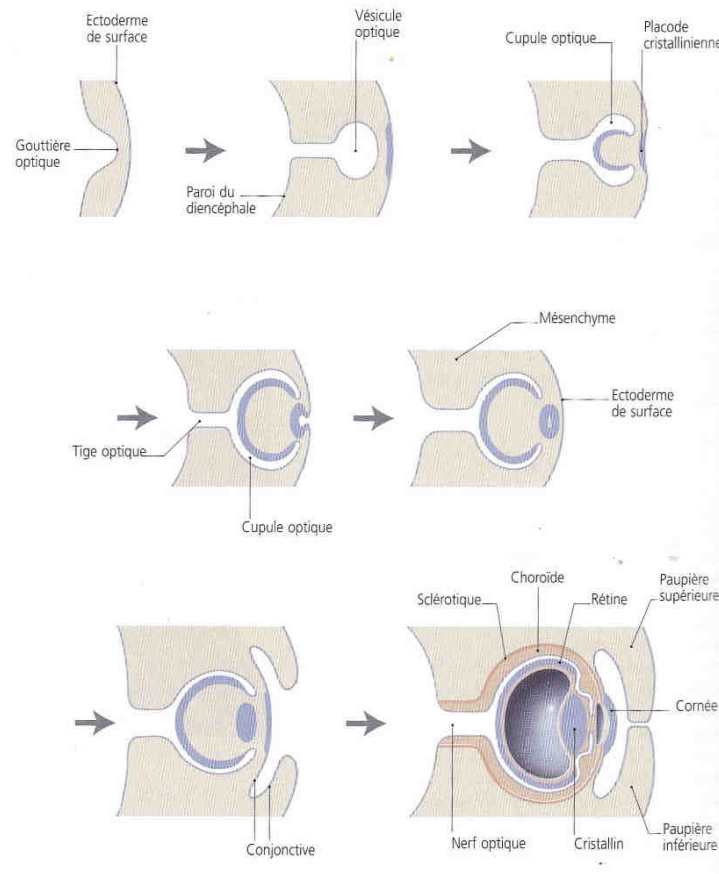


Figure 14 : Développement de l'œil à partir de la gouttière optique (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

2.8.8 L'oreille

Le développement de l'oreille interne commence à la 4^{ème} semaine, à partir de la placode otique (Figure 15). Il s'agit d'un épaissement de l'ectoderme de surface de chaque côté du rhombencéphale). Celle-ci s'invagine ensuite pour former la vésicule otique, à partir de laquelle se forme le labyrinthe membraneux. On observe deux parties, la partie utriculaire qui donnera naissance à l'appareil vestibulaire, et la partie sacculaire qui formera l'appareil cochléaire (Figure 15). Tout d'abord, se développe la partie utriculaire avec l'apparition au cours de la 6^{ème} semaine, des canaux semi-circulaires. Puis, à la fin de la 6^{ème} semaine, se

forme le canal cochléaire, appartenant à la partie sacculaire. Le développement se poursuit au cours de la 10^{ème} semaine, en effet une coque cartilagineuse s'est formée autour du canal cochléaire et se creuse de deux espaces : la rampe vestibulaire et la rampe tympanique. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Les cellules du canal cochléaire vont ensuite se différencier tout au long de l'organogénèse, pour former à terme, l'organe de corti mature. (Langman & Sadler, 2007)

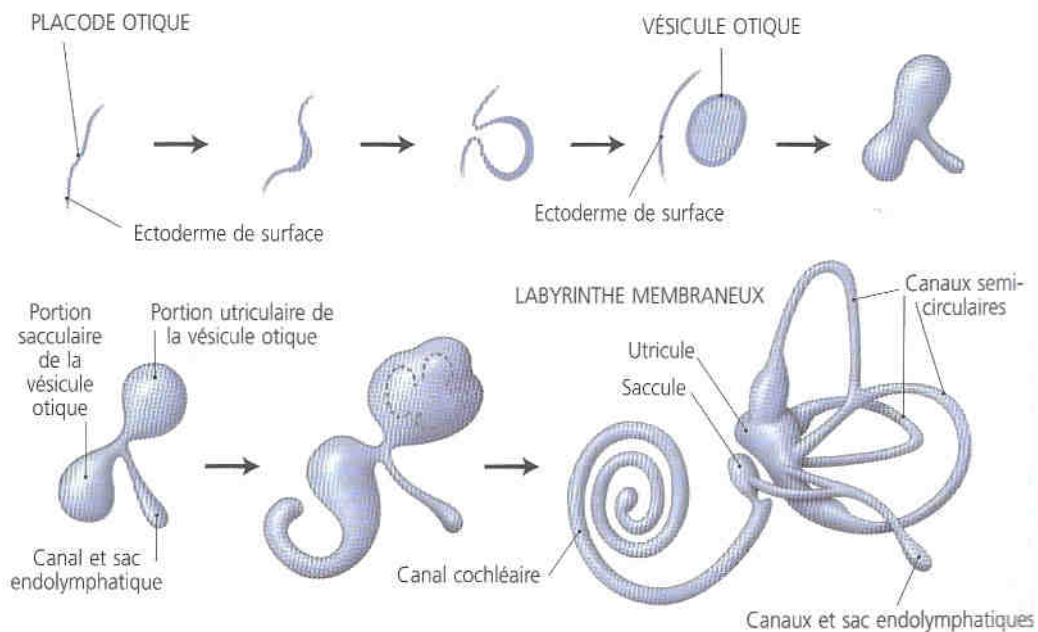


Figure 15 : Formation du labyrinthe membraneux à partir de la placode otique (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

Les trois osselets (marteau, enclume, étrier) de l'oreille moyenne commencent leur développement durant la 7^{ème} semaine, à partir des arcs branchiaux. On observe alors les précurseurs cartilagineux des osselets, qui seront fonctionnels et pourront ainsi entrer en relation les uns avec les autres, dès la fin de la période fœtale, même s'ils resteront dans un tissu mésenchymateux jusqu'au 8^{ème} mois. (Langman & Sadler, 2007) (Encha-Razavi & Escudier, 2008)

La membrane tympanique sépare l'oreille moyenne de l'oreille externe. Elle dérive des trois feuilletts primitifs. Une grande partie du tympan n'est constituée qu'après résorption du mésenchyme qui entoure les osselets, l'autre partie est faite de l'accolement du conduit auditif externe et de la caisse du tympan.

Au cours de la 6^{ème} semaine, l'oreille externe, formée du pavillon et du conduit auditif externe, commence sa formation. Le pavillon, qui dérive des 6 renflements des deux premiers arcs branchiaux, est alors présent dès la 7^{ème} semaine. Le conduit auditif externe se forme en

même temps, à partir de la première poche ectobranchiale, mais reste obstrué jusqu'au 6^{ème} mois par un bouchon de cellules épithéliales. Au 7^{ème} mois, ce bouchon se perméabilise pour donner naissance aux 2/3 internes du conduit auditif externe, fermé par la membrane tympanique. (Langman & Sadler, 2007) (Encha-Razavi & Escudier, 2008)

2.8.9 Les dents

Les dents sont très impliquées dans le façonnage du *facies* humain et même si l'éruption n'a lieu qu'après la naissance, les ébauches des dents commencent leur formation au cours de la période embryonnaire. A la 6^{ème} semaine, se forme la lame dentaire qui résulte de la prolifération de l'épithélium au niveau des mâchoires. Puis, vers la 8^{ème} semaine, vont apparaître, des bourgeons qui s'enfoncent dans le tissu sous-jacent. On obtient ainsi la cloche dentaire à la 10^{ème} semaine. Au cours du 4^{ème} mois, les deux couches de cellules formant la cloche dentaire se différencient : la couche interne de l'épithélium dentaire donne naissance aux adamantoblastes (cellules produisant les cristaux d'émail), tandis que les cellules de la couche externe se différencient en odontoblastes (cellules sécrétant la dentine, à l'origine de l'ivoire). Les odontoblastes vont persister toute la vie, mais les adamantoblastes dégénéreront avant la fin de la vie intra-utérine. Une fois la couronne réalisée, la formation de la racine commence. A ce stade, deux types de cellules sont présentes : les cémentoblastes (qui vont produire le cément et le ligament périodontique) et les odontoblastes. Cependant l'éruption des dents de lait n'a lieu que 6 à 24 mois après la naissance.

Les bourgeons des dents permanentes seront présents à partir du 3^{ème} mois, mais ne feront leur apparition qu'à partir de 6 ans. (Langman & Sadler, 2007)

2.9 La peau et les phanères

2.9.1 La peau

La peau est formée de 2 parties essentielles : le derme et l'épiderme qui dérivent de 2 parties différentes.

L'épiderme dérive de l'ectoderme. A 5 semaines, il existe une couche unique de cellules qui recouvre l'embryon. A 2 mois une seconde couche de cellules, le périoderme, puis, une troisième couche, apparaissent. Ainsi, à 4 mois, l'épiderme est formé des 4 couches présentes chez le nouveau-né (couche basale ou germinative, couche de Malpighi, couche granuleuse et couche cornée). La pigmentation cutanée provient de la mélanine produite par les

mélanocytes, dérivant de la crête neurale, et transmise aux cellules de l'épiderme (ou kératinocytes).

A la naissance, le nouveau-né est recouvert d'une substance grasseuse blanchâtre, appelée *vernix caseosa*. Il s'agit en fait de l'association de cellules péridermiques dégénérées, de sébum et de poils qui permettent de protéger la peau de l'embryon. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

A partir du 3^{ème} mois commence la différenciation du mésoderme pour former le derme. En effet, on note l'apparition du chorion, tissu contenant du collagène et des fibres élastiques. A partir de ce tissu, vont se former des excroissances vers l'épiderme, ce sont les papilles dermiques (qui comportent les organes sensoriels du tact). (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

2.9.2 Les poils

La formation des poils débute au 3^{ème} mois. Ils dérivent, en fait de la prolifération des cellules de l'épiderme vers le derme. On obtient alors le bourgeon pileux, qui s'invagine, donnant naissance au bulbe pileux, où les cellules du mésoderme viennent s'agglutiner. Ces cellules vont alors se kératiniser pour former la tige du poil. Ainsi, à la fin du 3^{ème} mois, on peut voir apparaître les premiers poils, très fins, il s'agit du *lanugo* ou duvet, qui disparaît ensuite à la naissance pour laisser place à des poils plus épais. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

2.9.3 Les glandes mammaires

Les glandes mammaires dérivent d'une invagination de l'épiderme dans le derme, c'est la ligne mammelonnaire. A 7 semaines de développement, on observe cette ligne de chaque côté de l'embryon, et sur toute la longueur entre l'ébauche des membres inférieurs et celle des membres supérieurs. Puis, elle disparaît sur une grande majorité de sa longueur, sauf au niveau thoracique. Il se forme alors des bourgeons qui donneront naissance aux canaux galactophores, vers le 8^{ème} mois. Ils « s'ouvrent ensuite dans une dépression épithéliale » pour former le mamelon au début de la vie post-natale. (Langman & Sadler, 2007)

2.10 Croissance générale

La taille du fœtus est exprimée en longueur « vertex-coccyx » (LVC), permettant d'estimer l'âge du fœtus. (Tableau 1)

Âge (en semaines de fécondation)	LVC (cm)	Poids (g)
0-12	5-8	10-45
13-16	9-14	60-200
17-20	15-19	250-450
21-24	20-23	500-820
25-28	24-27	900-1300
29-32	28-30	1400-2100
33-36	31-34	2200-2900
37-40	25-36	3000-3400

Tableau 1 : Tableau de correspondance âge du fœtus, longueur "vertex-coccyx" et poids (Langman & Sadler, 2007)

Au cours du 3^{ème} mois, la croissance en longueur du fœtus est rapide, le fœtus double ainsi de LVC et grandit d'environ 5 cm par mois du 3^{ème} au 5^{ème} mois. A la 9^{ème} semaine, la tête du fœtus constitue la moitié de la LVC. Ensuite la croissance de la tête ralentit tandis que celle du corps augmente. Ainsi au 5^{ème} mois, la tête mesure environ un tiers de la LVC. A la naissance, elle représente seulement un quart.

A l'inverse, la prise de poids est importante surtout en fin de grossesse, où le fœtus prend environ 700g/mois.

3 Particularités cinétiques de la femme enceinte

Même si peu d'études sont réalisées, il a été démontré que la pharmacocinétique des médicaments est différente chez la femme enceinte. Cependant, l'adaptation sera faite au cas par cas, en fonction des médicaments concernés.

3.1 Résorption

Tout au long de la grossesse, on observe une sécrétion de progestérone, celle-ci influe sur l'absorption des médicaments. En effet, elle réduit la mobilité intestinale et ralentit la vidange gastrique. De plus, on observe une augmentation du pH gastrique et de la sécrétion de mucus, ce qui augmenterait l'ionisation des acides faibles, réduisant ainsi leur absorption. (Philippe, Nisand, Paupe, & Lenclen, 1994)

D'autre part, pour la voie inhalée, on note une augmentation du débit cardiaque, ce qui pourrait entraîner une absorption alvéolaire plus importante.

Enfin, la vasodilatation, résultant de l'augmentation du débit sanguin local aurait un impact sur l'absorption par voie intramusculaire, ou cutanéomuqueuse.

Cependant, aucune donnée ne permet de montrer que ces modifications physiologiques aient un impact sur la résorption des médicaments. (Dawes & Chowienczyk, 2001)

3.2 Distribution

Chez la femme enceinte, on observe une augmentation de l'eau intra et extravasculaire, d'environ 8 litres, entraînant une augmentation du volume de distribution (Figure 16). Ceci a un impact sur les médicaments hydrophiles, en réduisant leur pic de concentration. Ce phénomène est compensé par l'hypoalbuminémie de dilution et la diminution des protéines plasmatiques en général, qui provoque une augmentation de la fraction libre des médicaments. S'ajoute à cela, le déplacement des médicaments liés à l'albumine par les hormones stéroïdes et placentaires. Cependant, mêmes si certaines adaptations posologiques seraient nécessaires, les études de pharmacocinétiques demeurent peu nombreuses.

Par ailleurs, on constate une augmentation de la graisse corporelle (environ 4 kg), pouvant augmenter le volume de distribution des médicaments lipophiles. Cependant, peu de conséquences à ce changement ont été relevées. (Dawes & Chowienczyk, 2001)

Enfin, l'augmentation du débit cardiaque pourrait modifier la distribution des médicaments. (Jacqz-Aigrain, 1998)

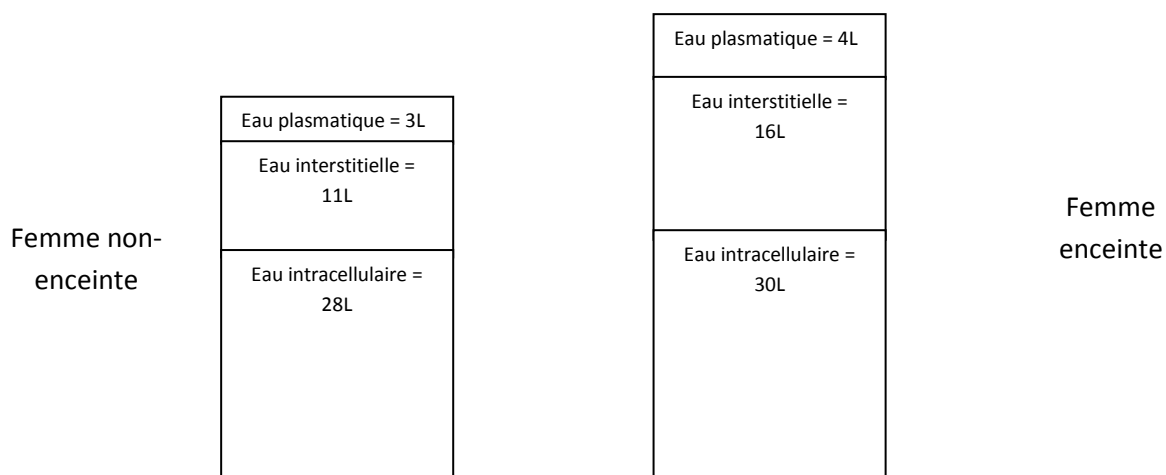


Figure 16 : Comparaison des volumes hydriques chez la femme et la femme enceinte (Loichot & Grima, 2004)

3.3 Métabolisme et élimination

Les hormones stéroïdes (œstrogènes et progestérone), entraînent une induction des enzymes du cytochrome P450, favorisant le métabolisme et donc l'élimination des médicaments

métabolisés par celui-ci. D'autres enzymes, sont, à l'inverse, inhibées, c'est le cas de la cholinestérase et du système biliaire.

Chez la femme enceinte, les reins se développent : ils gagnent 45g et 1 cm. Ceci est associé à une augmentation du débit sanguin rénal de 60 à 80% (au cours des deux premiers trimestres), il en résulte une augmentation du débit de filtration glomérulaire de 40-50% à 30 semaines d'aménorrhée. L'élimination des certains médicaments, éliminés par voie rénale, est alors accrue (c'est le cas de la digoxine et de la pénicilline). (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010) (Dawes & Chowienczyk, 2001)

3.4 Études des modifications pharmacocinétiques de la grossesse et conduite à tenir

Les paramètres pharmacocinétiques au cours de la grossesse sont très différents de ceux en dehors de la grossesse, et varient d'une femme enceinte à l'autre.

Lors de la commercialisation d'un médicament, du point de vue de l'éthique, il est rare que des études de pharmacocinétique ou pharmacodynamique aient été réalisées chez la femme enceinte (sauf lorsqu'il s'agit d'un médicament développé pour traiter une condition spécifique de la grossesse). Cependant, certains ont montré qu'il n'est pas éthique de ne pas effectuer les études pour obtenir ces informations spécifiques à ce sous-type de population. En l'absence de publications, elles seront réalisées en post-commercialisation. On établit alors que seules les femmes enceintes qui ont besoin de ce traitement seront incluses dans les études. De plus, plusieurs conditions sont recommandées : il faut obtenir le consentement éclairé des femmes participant aux essais cliniques, et le risque pour la femme et pour le fœtus doit avoir été étudié lors d'études pré-cliniques sur des animaux et lors d'études cliniques chez des femmes non-enceintes.

Pour la mise en œuvre de l'étude, il est préférable que les femmes enceintes participant à l'étude soient leur propre échantillon-témoin, c'est-à-dire que chaque patiente serait comparée à elle-même lors d'un autre stade de la grossesse (on suit alors la patiente lors des 3 trimestres de grossesse et aussi en post-partum). Ceci permet de limiter la variabilité inter-individuelle et en fonction de l'âge gestationnel. Le but de l'étude sera de déterminer si un ajustement posologique est nécessaire pour ce sous-type de population, et si oui, quel est-il en fonction de l'âge gestationnel. On détermine alors les différents paramètres pharmacocinétiques étudiés classiquement (Aire sous courbe, Concentration maximale, Clairance, Volume de distribution, Temps de demi-vie ...), puis on les compare aux paramètres chez une femme non-enceinte.

Différentes méthodes sont référencées en fonction des molécules étudiées. Les résultats de cette étude doivent être mentionnés dans le RCP. De même, si les études n'ont pas été réalisées chez la femme enceinte, cela doit être notifié.

Ainsi, très peu d'études sont réalisées, même si les variations d'efficacité sont possibles. En l'absence de données de pharmacocinétique, pour un médicament pouvant être prescrit chez la femme enceinte, on prescrit la dose habituelle chez l'adulte. Le résultat peut être un surdosage ou un sous-dosage. (US department of health and human services ; FDA ; Center for drug evaluation and research, 2004)

4 Pharmacocinétique fœtale et passage transplacentaire

4.1 Formation et structure du placenta

Le placenta est défini comme l'organe unique qui connecte physiquement et biologiquement l'embryon en développement à la paroi utérine maternelle.

Cette structure est induite par l'implantation de l'embryon dans l'endomètre, qui provoque la réaction déciduale (= réaction de l'endomètre qui se transforme en caduque) pendant l'embryogénèse. Il est ainsi constitué d'une portion maternelle, la caduque basilaire (limitée par la plaque basale), et d'une portion fœtale prédominante, le chorion (limité par la plaque choriale). Sur la face fœtale, on observe de nombreux vaisseaux qui se rejoignent au niveau du cordon ombilical, ce sont les vaisseaux ombilicaux. (Langman & Sadler, 2007) (Fix & Dudek, 2004)

Au 13^{ème} jour, stade du chorion, les 3 couches qui le constituent (le cytotrophoblaste, le syncytiotrophoblaste, et le mésenchyme extra-embryonnaire) envahissent l'endomètre en formant des travées dans toutes les directions, afin de former les villosités choriales primaires. Puis, au cours de la 3^{ème} semaine, des cellules mésenchymateuses migrent dans les villosités primaires, formant les villosités secondaires. A la fin de la 3^{ème} semaine, des capillaires apparaissent dans ces dernières, il en résulte les villosités tertiaires, établissant la communication entre la circulation placentaire et la circulation embryonnaire. Ainsi, lorsque le cœur commence à battre, le placenta est en place et la circulation est possible. Avant l'embryon se nourrit et s'oxygène par simple diffusion. (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

D'autre part, le cytotrophoblaste prolifère, entraînant la formation des « chambres intervillieuses », c'est-à-dire une cavité entre les villosités chorales, entourée de syncytiotrophoblaste, et en continuité avec la circulation maternelle, puisque les artères déciduales spiralées baignent de sang maternel les villosités chorales. C'est ainsi que se font les échanges entre le sang maternel et le sang fœtal. (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

Au début, les villosités sont présentes tout autour du chorion. Au 3^{ème} mois, les villosités du côté de la caduque ovulaire (entre l'œuf et la cavité utérine), dégénèrent, on obtient alors le chorion lisse. Le chorion chevelu, à l'origine du placenta, est formé à partir des villosités situées du côté de la caduque basilaire (entre l'œuf et la paroi utérine). (Langman & Sadler, 2007) (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004) (Dr Gallot, Dr Laurichesse, & Dr Lemery, 2002)

4.2 Caractéristiques du placenta

A terme, le placenta est un disque de 15 à 25 cm de diamètre et de 3 cm d'épaisseur. Il pèse environ 500-600g. (Langman & Sadler, 2007)

Le placenta est dit hémochorial, car le sang maternel dans les chambres intervillieuses est séparé du sang fœtal par un tissu fœtal.

D'autre part, au cours du 4^{ème} et du 5^{ème} mois, les villosités chorales sont séparées par des cloisons incomplètes, les septa intercotylédonaire. On observe alors les cotylédons sur la partie maternelle du placenta. On dit qu'il est pseudo-cotylédonné. (Langman & Sadler, 2007)

Il est également dit décidual, car lors de la délivrance, la muqueuse utérine transformée en caduque lors de l'implantation de l'embryon, se détache en partie et est entraînée avec le placenta. (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)

4.3 Circulation placentaire

Deux circulations sont mises en jeu de part et d'autre du placenta : la circulation fœtale et la circulation maternelle.

4.3.1 *Circulation maternelle*

Les chambres intervillieuses sont alimentées par le sang maternel *via* les artères spiralées (branches dérivant des artères utérines) à une pression artérielle élevée (70 à 100 mm Hg). Le sang maternel arrive donc sous forme de jet dirigé vers la plaque chorale où règne une pression beaucoup plus faible (environ 10 mm Hg) et lorsque la pression diminue, repart vers

l'endomètre afin de rejoindre la veine utérine, à une pression faible (5-10 mm Hg). C'est la différence entre la pression du flux sanguin maternel et celle dans le chorion qui permet une augmentation du temps de contact à ce niveau. (Alsat & Evain-Brion, 1998) (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)

4.3.2 Circulation fœtale

Le sang fœtal arrive au placenta par les deux artères ombilicales à une pression moyenne (50 mm Hg). Le sang passe à travers la plaque chorale, par des ramifications des artères ombilicales avant d'arriver dans des capillaires, où la pression est de 30 mm Hg. Le sang repart ensuite par la veine ombilicale unique vers le système cave inférieur de l'embryon, à une pression faible (20 mm Hg). (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)

La circulation fœtale est particulière : le fœtus assure ses échanges gazeux artériels *via* le placenta de sa mère. Elle est caractérisée par une vascularisation importante du système nerveux central (qui est donc rapidement exposé aux substances médicamenteuses tout au long de la vie intra-utérine). Il existe un shunt partiel du foie *via* le canal d'Arantius (le sang oxygéné provenant de la veine ombilicale atteint directement la veine cave inférieure). D'autre part, le foramen ovale (orifice faisant la communication entre les 2 oreillettes) et le canal artériel (qui dévie le sang de l'artère pulmonaire vers l'aorte ascendante) permettent de shunter les poumons fœtaux (Figure 17). La circulation placentaire est donc une voie d'élimination pour le fœtus car il n'existe pas vraiment d'élimination urinaire (en effet, l'urine fœtale est sécrétée dans le liquide amniotique qui est réabsorbé par voie orale par le fœtus afin de former le méconium). (Dr Gallot, Dr Laurichesse, & Dr Lemery, 2002) (Elefant & Bavoux, Teratogénèse et foetotoxicité médicamenteuse, 2003)

Ainsi, on constate que l'espace sanguin fœtal est représenté par un faible volume à renouvellement rapide, alors que l'espace sanguin maternel est un grand volume à renouvellement lent. Ceci favorise les échanges à partir du sang maternel. (Alsat & Evain-Brion, 1998)

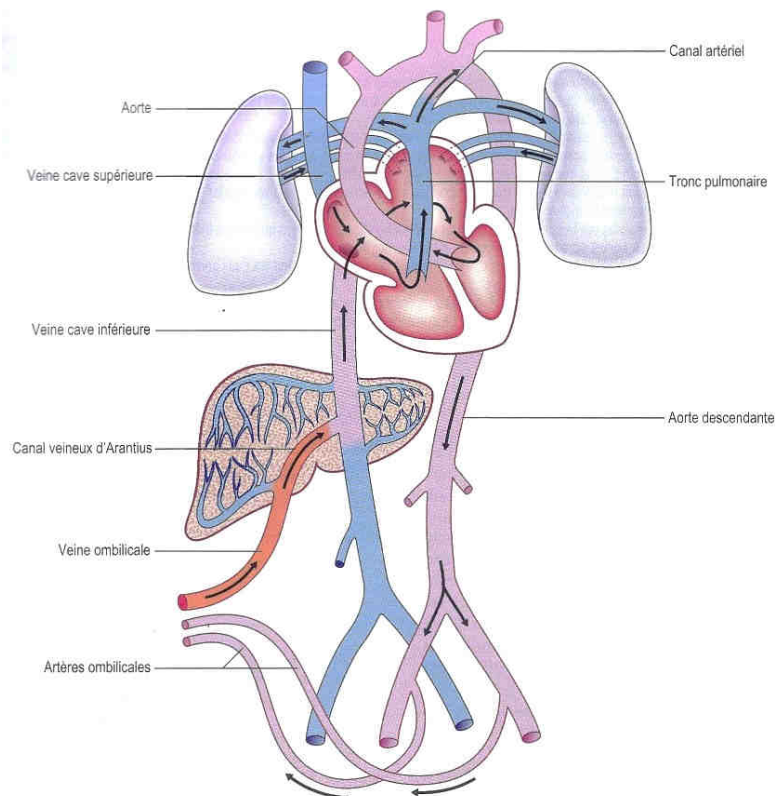


Figure 17 : Circulation fœtale (Mitchell & Sharma, 2005)

4.4 Rôles du placenta

L'évolution des connaissances physiopathologiques et pharmacologiques a permis d'abandonner la notion de barrière placentaire, et on parle à présent du placenta comme une zone d'échanges sélectifs entre la mère et le fœtus.

La mère et le fœtus restent unis du point de vue physiologique et métabolique.

Le placenta assure, *via* le cordon ombilical et le liquide amniotique, différentes fonctions essentielles au développement du fœtus :

- Fonction d'échanges gazeux et nutritifs
- Fonction métabolique
- Fonction endocrine
- Fonction protectrice

(Langman & Sadler, 2007)

4.4.1 Fonction d'échanges

Les échanges ont lieu à travers le placenta. En effet, le placenta est un filtre sélectif qui laisse passer certaines substances et en arrête d'autres. La membrane placentaire est formée de 4 couches (la paroi endothéliale des vaisseaux fœtaux, le tissu conjonctif axial des villosités, le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste) jusqu'au 4^{ème} mois puis s'amincit ensuite (il subsiste le syncytiotrophoblaste et l'endothélium). Ainsi la perméabilité placentaire est maximale au 8^{ème} mois de grossesse (Langman & Sadler, 2007) (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005). Les différents mécanismes de transfert sont regroupés dans le tableau 2.

- *Echanges gazeux (O_2 , CO_2)* : le but étant d'apporter de l'oxygène au fœtus et d'évacuer son dioxyde de carbone. Ce processus se fait par diffusion simple entre le sang maternel (riche en oxygène) et le sang artériel ombilical (pauvre en oxygène), du fait de la plus grande affinité de l'hémoglobine fœtale pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine maternelle. (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)
- *Eau* : L'eau diffuse passivement, en fonction des différences de pression de part et d'autres des villosités chorales. Elle permet le renouvellement du liquide amniotique. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)
- *Électrolytes* : Le sodium, le calcium, le potassium, le magnésium et les phosphates diffusent par transport actif, nécessitant un apport d'énergie. En effet, des transporteurs Na^+/K^+ ATPase, Ca^{2+} ATPase... ont été observés. Les autres diffusent de la même façon que l'eau. Certains électrolytes diffusent seulement dans le sens mère-enfant, c'est le cas du calcium et du fer. (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch) (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010) (Alsat & Evain-Brion, 1998)
- *Glucose* : il s'agit d'une source d'énergie importante pour le fœtus qui parvient par diffusion facilitée via un transporteur, de façon à obtenir un équilibre entre la glycémie fœtale et la glycémie maternelle. De plus, le placenta peut synthétiser et stocker du glycogène, que l'on retrouvera dans le foie du fœtus en fin de grossesse. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)
- *Protéines* : Les protéines (y compris les hormones polypeptidiques) sont trop volumineuses pour passer la barrière placentaire. Certaines, comme la transferrine (qui transporte le fer) passeront par un phénomène d'endocytose. (Alsat & Evain-Brion, 1998) (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)

- **Acides aminés** : Ils sont issus de la dégradation des protéines et diffusent par transport actif. Ils sont ensuite transformés en protéines par le fœtus, au niveau des villosités. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)
- **Lipides et triglycérides** : Ils sont dégradés en acides gras pour pouvoir passer la barrière placentaire et seront ensuite transformés en molécules lipidiques par le fœtus. (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)
- **Cholestérol et dérivés** : Le transfert du cholestérol se fait *via* des récepteurs spécifiques aux lipoprotéines, il s'agit du phénomène d'endocytose. Il sera utilisé pour la synthèse des membranes et hormones stéroïdes. (Alsat & Evain-Brion, 1998)
- **Vitamines** : Les vitamines hydrosolubles passent aisément vers le fœtus mais les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont retrouvés en très faibles quantités chez le fœtus, notamment la vitamine K. (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)
- **Déchets du métabolisme fœtal** (Urée, créatinine, acide urique) : Ils passent par diffusion passive vers la mère afin d'être éliminés (Alsat & Evain-Brion, 1998)
- **Immunoglobulines** : Les IgA et IgM sont des macroglobulines et sont donc trop volumineuses pour pouvoir passer la barrière placentaire. Ainsi seules les IgG peuvent diffuser de la mère vers le fœtus par pinocytose (c'est-à-dire par un récepteur spécifique), conférant alors une immunité passive mais transitoire au nouveau-né, pour une durée d'environ 6 mois. (Dr Schöni-Affolter, Dr Dubuis-Grieder, & Dr Strauch)

Mécanismes de transports membranaires	Définition	Exemple de molécules concernées
Diffusion passive ou diffusion simple	Les molécules non-polaires et liposolubles passent du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré jusqu'à l'état d'équilibre	Eau, urée, Oxygène, Dioxyde de carbone
Transport facilité	Passage d'une molécule à travers une membrane grâce à l'intervention d'une molécule porteuse	Glucose
Transport actif	Transport contre le gradient de concentration nécessitant un apport d'énergie (ex : Na ⁺ /K ⁺ ATPase) par l'hydrolyse de l'ATP	Acides aminés, Ca ²⁺ , Na ⁺ , K ⁺
Transport vésiculaire (endocytose)	Le tissu trophoblastique (microvillosités) capte les molécules	Protéines (avec dégradation des substances absorbées) Fer/Cholestérol (avec intervention sites récepteurs sensibles)

Tableau 2 : Les différents mécanismes de transfert à travers la membrane placentaire (Alsat & Evain-Brion, 1998)

4.4.2 Fonction métabolique

Le placenta est un organe capable de stocker du glucose sous forme de glycogène. Il permet aussi la synthèse et la dégradation d'acides gras, ainsi que la synthèse de triglycérides. Cependant, le cholestérol retrouvé chez le fœtus est d'origine maternelle. Enfin, les protéines du fœtus sont produites à partir des acides aminés par le placenta. (Alsat & Evain-Brion, 1998)

4.4.3 Fonction endocrine

Le placenta est un organe qui va synthétiser des hormones stéroïdes et polypeptidiques, nécessaires pour la grossesse.

Les hormones stéroïdes sont représentées par les œstrogènes et la progestérone, et sont sécrétées dès la 6^{ème} semaine de grossesse. (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010)

Tout d'abord, à partir de la fin du 3^{ème} mois, le placenta a pris le relais du corps jaune et sécrète la progestérone dont le taux augmente pendant toute la durée de la grossesse. Elle exerce une action myorelaxante sur le muscle utérin, permettant le maintien de la grossesse. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005) (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010)

D'autre part, la présence d'un taux croissant d'œstrogènes, permettrait le développement de l'utérus et des glandes mammaires. Cependant, leur rôle reste mal élucidé. (Langman & Sadler, 2007) (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010)

Remarque : les stéroïdes en excès peuvent avoir un effet délétère sur le fœtus, leur taux est donc régulé par les tissus fœtaux et placentaires (qui peuvent inactiver ces hormones). (Alsat & Evain-Brion, 1998)

Le placenta sécrète aussi des hormones polypeptidiques.

On distingue :

- HCG (Hormone chorionique gonadotrophique) : C'est l'hormone de la grossesse, elle permet son établissement. Elle est synthétisée par le syncytiotrophoblaste dès la 2^{ème} semaine (Alsat & Evain-Brion, 1998). Son taux augmente jusqu'à la 10^{ème} semaine diminue ensuite jusqu'au 3^{ème} mois, et reste stable jusqu'à l'accouchement. Elle permet le maintien du corps jaune qui sécrète la progestérone pendant les 6 premières semaines de grossesse. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005) (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010)
- HCS (hormone chorionique somato-mammotrophique) ou HPL (hormone lactogène placentaire) : Elle est produite par le syncytiotrophoblaste entre la 5^{ème} et la 7^{ème} semaine puis augmente progressivement jusqu'à la fin de la grossesse. Elle possède une structure proche de l'hormone de croissance (GH) et de la prolactine humaine et aurait une activité somatotrope et lactogène mais son rôle reste très peu connu. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)
- HPGH (Hormone de croissance placentaire humaine) : elle fait partie de la famille des hormones de croissance et remplace ainsi l'hormone de croissance maternelle hypophysaire dans la 2^{ème} moitié de la grossesse. Elle est présente dans le sang maternel dès la 8^{ème} semaine et aurait un rôle dans le maintien d'apport énergétique au fœtus et une activité somatotrope. (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

(Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

D'autres hormones sont aussi produites comme la prolactine et des neuro-hormones (thyrolibérine, corticolibérine, gonadolibérine). (Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

De plus, on note aussi la présence, dans le sang maternel et dans le placenta, de protéines (SP1, « pregnancy specific protein », PAPP, « pregnancy associated plasma protein », PP5, « Placenta protein ») mais dont les rôles restent mal connus.

Enfin, le placenta produit aussi des enzymes, des cytokines...

(Poirier, Catala, Poirier, & Baudet, 2005)

4.4.4 Fonction protectrice

Le placenta est une « barrière incomplète », laissant passer certains micro-organismes. Les bactéries et parasites ne passent en général pas, mais dans certains cas le tréponème, le toxoplasme, *Listeria monocytogenes*... peuvent se retrouver chez le fœtus. Les virus, de taille souvent inférieure, passent beaucoup plus aisément à travers le placenta, notamment le virus de la rubéole, le cytomégalovirus, le parvovirus B19, l'herpès simplex et le virus de la varicelle. Plus on avance dans la grossesse, plus le risque de transmission est élevé, en revanche la gravité de l'infection diminue. (Dr Gallot, Dr Laurichesse, & Dr Lemery, 2002)

En ce qui concerne les métaux et métalloïdes, leur passage est aléatoire, car le bismuth et le manganèse passent difficilement alors que l'iode, le brome et le plomb diffusent plus aisément. (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

L'alcool est une molécule qui diffuse de façon passive à travers le placenta. Or, le foie fœtal, immature, ne permet pas de dégrader tout l'alcool, prolongeant ainsi le contact avec l'éthanol et l'acétaldéhyde, produits tératogènes, ayant des conséquences sur le développement du cerveau. (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010)

Le monoxyde de carbone, contenu dans la fumée de cigarette, diffuse également passivement vers le fœtus. Son affinité pour l'hémoglobine fœtale, plus élevée que pour l'hémoglobine maternelle, favorise la diffusion dans ce sens. On observe alors des conséquences sur la croissance fœtale. (Tsatsaris, Fournier, Malassiné, & Evain-Brion, 2010)

Ainsi, on voit que la notion de « barrière placentaire » a évolué et que de nombreuses molécules ou organismes peuvent traverser le placenta.

4.5 Transferts placentaires des médicaments

4.5.1 *Généralités*

Le placenta assure ainsi les échanges physiologiques entre la mère et le fœtus, mais permet aussi aux médicaments administrés à la mère, de passer chez le fœtus.

La grande majorité des médicaments traversent le placenta par diffusion passive simple (uniquement la fraction libre et non-ionisée). Ce transfert dépend de différents paramètres :

- La surface d'échanges et l'épaisseur de la membrane basale (variable selon le terme de grossesse)
- Le gradient de concentration entre la circulation maternelle et fœtale
- Les propriétés physico-chimiques du médicament (poids moléculaire, liaison avec les protéines plasmatiques)

Si l'un de ces facteurs est modifié (notamment par des pathologies gravidiques), les échanges seront modifiés.

(Jacqz-Aigrain, 1998)

4.5.2 *Facteurs influençant le transfert placentaire par diffusion passive*

4.5.2.1 Caractéristiques de la molécule

Une masse moléculaire inférieure à 600 Da permet un passage facilité de la barrière placentaire. Entre 600 et 1000 Da, c'est la liposolubilité qui va déterminer le passage dans le compartiment fœtal. Les grosses molécules ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 Da (telles que l'héparine ou l'insuline) ne passent pas dans la circulation fœtale. (Philippe, Nisand, Paupe, & Lenclen, 1994)

Le degré d'ionisation dépend du pKa de la molécule, c'est-à-dire le pH pour lequel 50% de la molécule est sous forme ionisée, et du pH de part et d'autre de la membrane placentaire. Or le pH est légèrement plus acide dans le compartiment fœtal que dans la circulation maternelle (notamment en fin de grossesse). Ainsi les molécules acides, étant plus ionisées du côté maternel, seront en concentration plus élevée chez la mère (passage moins important chez le fœtus). A l'inverse, les molécules basiques, étant peu ionisées du côté maternel, seront en concentration plus importante chez le fœtus (passage facilité). Des variations de pH

transitoires peuvent modifier ces transferts. (Jacqz-Aigrain, 1998) (Philippe, Nisand, Paupe, & Lenclen, 1994)

Les substances lipophiles passeront plus facilement que les substances hydrophiles, qui devront emprunter des moyens différents. (Philippe, Nisand, Paupe, & Lenclen, 1994)

Les liaisons aux protéines plasmatiques conditionnent le taux de forme libre, pouvant traverser la membrane placentaire. Les médicaments acides faibles ou neutres se lient à l'albumine, tandis que les médicaments basiques se lient à l'alpha1-glycoprotéine. Or, au cours de la grossesse, on note une variation de la concentration en protéines plasmatiques chez la mère et chez le fœtus. A terme, le rapport des concentrations materno-fœtales de l'albumine est proche de 1, alors que celui de l'alpha1-glycoprotéine est d'environ 0,4. Le taux de protéines plasmatiques limite fortement le passage transplacentaire des molécules ayant un haut degré d'ionisation et faiblement lipophiles. Pour les médicaments non-polaires et lipophiles, leur passage n'est pas limité par la concentration en protéines plasmatiques, ils diffusent proportionnellement au débit sanguin. (Jacqz-Aigrain, 1998) (Rey, Pons, & Olive, 1995)

Ainsi, il faut prendre en compte ces différents paramètres pour prévoir le passage placentaire d'une molécule.

Par ailleurs, les différentes modifications pharmacocinétiques qui ont lieu au cours de la grossesse influent également sur le passage transplacentaire

4.5.2.2 Facteurs placentaires : surface, épaisseur, vascularisation

Au cours de la gestation, le placenta se développe, modifiant son épaisseur, sa surface et sa perméabilité.

On observe une augmentation de la surface des échanges (surface à 3 mois $\approx 1,5\text{m}^2$, surface à terme $\approx 15\text{m}^2$) et une diminution de l'épaisseur des membranes (épaisseur au début de la grossesse $\approx 25\text{mm}$, épaisseur en fin de grossesse $\approx 3,5\mu\text{m}$). (Alsat & Evain-Brion, 1998)

De plus, la vascularisation se modifie. Il apparaît alors une augmentation du flux sanguin utérin (500 mL/min à terme), qui va influencer le passage des molécules non-ionisées et très liposolubles (passage flux-dépendant). (Alsat & Evain-Brion, 1998)

Le placenta a une activité de métabolisation puisqu'il possède du cytochrome P450 et les éléments enzymatiques de la chaîne d'oxydation. Ce système enzymatique participe à la synthèse des hormones stéroïdes. Cependant, son activité enzymatique sur les médicaments reste faible par rapport au foie, et son influence sur le transfert des médicaments reste limitée. (Rey, Pons, & Olive, 1995)

5 Toxicité en fonction du terme

5.1 Définitions

5.1.1 Risque tératogène

Le terme « tératogène » provient du grec *teras* (monstre) et *genesis* (formation).

Une substance dite « tératogène » est susceptible de « *provoquer des malformations ou des monstruosités chez l'enfant dont la mère a été traitée pendant la grossesse.* » (Garnier)

La tératologie étudie l'ensemble des anomalies du développement, des pathologies morphologiques ou fonctionnelles.

Dans la population générale, il existe 2 à 3% d'enfants qui naissent avec une malformation (dont 5% seraient d'origine médicamenteuse ou toxique). Une substance tératogène va augmenter la fréquence d'un ou plusieurs types de malformations.

Les effets malformatifs sont liés à une exposition en début de grossesse, pendant la période embryonnaire (1^{er} trimestre).

5.1.2 Risque fœtal

Le terme « foetopathie » vient du latin *fœtus*, et du grec *pathê* (souffrance). On définit la foetopathie comme « *le terme groupant les malformations (ou plutôt les anomalies morphologiques et les altérations viscérales) dues à certaines actions (toxiques, infectieuses ou carencielles), exercées sur le produit de la conception pendant la période fœtale de la vie intra-utérine.* » (Garnier)

Une substance dite « fœtotoxique » aura un retentissement fœtal ou néonatal, à type d'atteinte de la croissance et/ou de la maturation des organes.

C'est l'exposition au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre qui provoque ce type d'atteinte.

5.2 Classification des médicaments tératogènes et foetotoxiques

5.2.1 Médicaments tératogènes

Différentes classifications des risques tératogènes existent selon les pays.

Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a défini 5 classes basées sur des données humaines et animales :

- Catégorie A : pas de risque accru dans l'espèce humaine (selon des études validées)
- Catégorie B : pas de risque apparent chez l'Animal mais pas d'étude adéquate dans l'espèce humaine ou risque détecté chez l'Animal mais non retrouvé dans l'espèce humaine
- Catégorie C : risque détecté chez l'Animal mais pas d'étude adéquate dans l'espèce humaine ou aucune étude disponible
- Catégorie D : toutes les études montrent un risque élevé pour le fœtus humain mais les potentialités thérapeutiques importantes du produit conduisent à étudier la balance bénéfice/risque
- Catégorie X : risques très élevés de malformations, contre-indication formelle chez la femme enceinte

C'est la classification la plus utilisée.

Egalement, la base TERIS, reposant sur des consensus d'experts en tératologie et les données de la littérature, a établi les catégories suivantes :

- Aucun
- Peu probable
- Minimal
- Faible
- Modéré
- Élevé
- Indéterminé

(TERIS)

En Suisse, c'est la classification FASS qui permet de qualifier le risque médicament.

- Catégorie A : Médicaments très utilisés chez les femmes enceintes et n'ayant pas révélé d'augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nuisibles pour le fœtus.

- Catégorie B1 : Expérience limitée chez la femme enceinte. Pas d'augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nuisibles pour le fœtus. Les études chez l'Animal sont rassurantes
- Catégorie B2 : Expérience limitée chez la femme enceinte. Pas d'augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nuisibles pour le fœtus. Les études chez l'Animal sont inadéquates ou insuffisantes.
- Catégorie B3 : Expérience limitée chez la femme enceinte. Pas d'augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nuisibles pour le fœtus. Les études chez l'Animal ont montré une augmentation de dommages chez le fœtus.
- Catégorie C : Peut causer un effet indésirable pharmacologique chez le fœtus ou le nouveau-né.
- Catégorie D : Médicament suspecté ou ayant déjà été responsable de malformations ou de dommages irréversibles chez le fœtus.

En Australie, la classification ADEC est proche de la classification suisse. En effet, les catégories A à D sont les mêmes. Une catégorie X existe en plus et concerne les médicaments à haut risque de dommages chez le fœtus, contre-indiqué pendant la grossesse.

(Malm, 2005)

En France, on évalue le risque lié à la prise médicamenteuse au cours de la grossesse par les données observées dans les études menées chez l'Animal et par les données cliniques observées chez des femmes enceintes exposées à la substance active (nombre de malformations observées chez les femmes exposées par rapport au nombre observé dans la population générale). Il en résulte 5 niveaux de conduite différents figurant au RCP concerné :

- Contre-indication 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.
- Utilisation 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.
- A éviter par prudence durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles sont globalement rassurantes mais encore parcellaires.

- Utilisation envisageable durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles sont globalement rassurantes et doivent être enrichies.
- Utilisation possible durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles sont rassurantes.

Les médicaments tératogènes connus :

- Molécules tératogènes contre-indiquées pendant la grossesse : Isotrétinoïne par voie orale (traitement des acnés sévères), Acitrétine
- Molécule tératogène contre indiquée dès qu'une alternative thérapeutique est possible (car à risque sur le développement psychomoteur) : Acide valproïque (anticonvulsivant et thymorégulateur)
- Molécules tératogènes pouvant exceptionnellement être utilisées après le 1er trimestre compte-tenu de la pathologie maternelle : Antimitotiques (Méthotrexate, Ciclophosphamide...)
- Molécules tératogènes utilisables au cours de la grossesse (en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre, ces molécules peuvent être utilisées en raison de leur bénéfice thérapeutique et d'une possibilité de surveillance prénatale) : certains antiépileptiques (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne..), Lithium, Anti-vitamine K (Warfarine, Fluindione, Acénocoumarol) et les antithyroïdiens de synthèse (Propylthiouracile et Carbimazole)
- Molécules pour lesquelles un risque tératogène est fortement suspecté à ce jour : Mycophénolate, Misoprostol

(Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004)

5.2.2 Médicaments foetotoxiques

Les médicaments contre-indiqués pendant la vie fœtale en raison d'effets fœtaux et néonataux graves (mais sans effet malformatif) :

- AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) et inhibiteurs de COX-2 (Cyclo-oxygénase-2)
- IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) et ARA II (Antagonistes de l'Angiotensine 2)

5.3 Malformations et conséquences connues et observées avec des médicaments

5.3.1 Médicaments tératogènes

Médicaments	Malformations les plus courantes
Thalidomide (Lénalidomide ayant une structure proche donc des effets identiques sont possibles)	Malformations du squelette (membres). Malformations cardiaques.
Isotrétinoïne	Malformations du système nerveux central et de l'oreille externe. Malformations cardiaques.
Acitrétine	Malformations du squelette.
Lithium	Malformations cardiaques (ex : anomalie d'Ebstein).
Valproate de Na, Carbamazépine, Oxcarbazépine	Anomalies de fermeture du tube neural.
Phénytoïne	Malformations craniofaciales et des phalanges.
AVK	Atteinte des os du nez et des phalanges. Ponctuation des épiphyses. Anomalies cérébrales. Perte embryonnaire ou fœtale.
Methotrexate	Atteintes craniofaciales, squelettiques (retard de croissance).
Carbimazole	Aplasie cuir chevelu. Anomalies gastro-duodénales. Dysmorphies faciales.
Lamotrigine	Suspicion de fente labio-palatine.
Misoprostol	Syndrome de Moebius.
Paroxétine	Suspicion de malformations cardiaques.
Diéthylstilbestrol	Cancer du vagin et autres atteintes uro-génitales chez les enfants des fœtus exposées.
Danazol	Masculinisation du fœtus féminin.
Mycophénolate mofétil	Malformations de l'oreille.

Tableau 3 : Médicaments tératogènes et leurs malformations correspondantes (Elefant, Vauzelle, & Cournot, Médicaments et grossesse, 2007)

5.3.2 Médicaments à risque fœtal ou néonatal

Médicaments	Manifestations les plus courantes
AINS	Fermeture du canal artériel (mort in utero, insuffisance

	cardiaque droite, hypertension artérielle pulmonaire). Oligoamnios, insuffisance rénale. Hémorragie.
IEC et ARA II	Toxicité rénale. Quelques cas d'anomalies des os du crâne. Suspicion de malformation cardiaque.
Inducteurs enzymatiques : Carbamazépine, Oxacarbazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Rifampicine	Syndrome hémorragique précoce (par déficit en vitamine K). Anomalie phosphocalcique (par déficit en vitamine D). Sédation, difficultés de succion à la naissance, hypotonie.
Valproate de Na	Thrombopénie, diminution de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de coagulation. Hypoglycémie. Diminution des capacités verbales à l'âge scolaire.
Neuroleptiques	Signes atropiniques (tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distension abdominale..). Manifestations extra-pyramidales. Troubles glycémiques avec les neuroleptiques « atypiques ».
Antidépresseurs imipraminiques	Imprégnation atropinique. Détresse respiratoire.
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Hyperexcitabilité, agitation, pleurs incessants, tremblements, irritabilité, insomnies.
Benzodiazépines	Troubles de la succion, somnolence, hypotonie, apnée. Syndrome de sevrage (rare).
Bêtabloquants	Hypoglycémie. Bradycardie, insuffisance cardiaque.
Anti-thyroïdiens de synthèse : Propylthiouracile	Hypothyroïdie fœtale ou néonatale.
Cyclines	Anomalies de dents et des os.
Lithium	Diabète insipide, Hypothyroïdie, troubles du rythme cardiaque et de la fréquence cardiaque.

Tableau 4 : Médicaments foetotoxiques et leurs effets les plus courants (Autrat-Leca, Cissoko, Bensouda-Grimaldi, & Jonville-Bera, 2008)

6 Evaluation des risques médicamenteux chez la femme enceinte

On met en évidence l'action tératogène des médicaments de façon expérimentale (tests et études chez animaux de laboratoires) et/ou à la suite d'observations cliniques révélatrices. Ces

études de tératogénèse sont réglementées par les guidelines des ICH (International Conference of Harmonization).

Lorsque les données cliniques existent, elles prévalent sur les données expérimentales.

6.1 Expérimentation animale

Lors du développement pré-clinique d'un médicament, des études in vivo doivent être réalisées, afin de constituer le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Différents domaines doivent être explorés : pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie. (Les entreprises du médicament)

Un des buts de ces expérimentations est de révéler la présence de tout effet de la molécule étudiée sur la reproduction des mammifères. Afin d'observer les effets immédiats et les effets latents, on réalise les études sur un cycle de vie entier, c'est-à-dire de la conception de la première génération à la conception de la deuxième génération. On définit alors différents stades :

- Stade A : De l'accouplement à la conception
- Stade B : De la conception à l'implantation
- Stade C : De l'implantation à la fermeture du palais
- Stade D : De la fermeture du palais à la fin de la gestation
- Stade E : De la naissance au sevrage
- Stade F : Du sevrage à la maturité sexuelle

De plus, les expérimentations doivent tenir compte des connaissances préexistantes dans la même classe thérapeutique.

L'expérimentation doit être réalisée sur au moins deux espèces animales, un rongeur (le plus souvent le rat car il est très facilement manipulable, a une durée de gestation courte et c'est l'espèce pour laquelle on a le plus de recul au niveau des études préalables), et un non-rongeur (le lapin, car de nombreuses données ont été accumulées depuis le Thalidomide et il présente, lui aussi, une durée de gestation relativement courte). La comparaison des phases de la gestation chez le Rat, le Lapin et l'Homme est réalisée dans le tableau 5. Le tableau 6 compare les phases critiques de l'embryogénèse chez ces mêmes espèces.

	Rat	Lapin	Homme
Phase embryonnaire	J 6 -17	J 6 -19	J 6 - 90
Phase fœtale	J 18 – 21	J 20 – 30	J 91 – 260
Durée entre la fécondation et l'implantation	6 jours		

Tableau 5 : Rappels physiologiques sur la gestation chez le Rat, le Lapin, et l'Homme (Momburg, 2010)

Organes/ Systèmes	Rat	Lapin	Homme
Système nerveux	9 – 11,5	8 – 11	19 – 26
Œil	9 – 12,5	8 – 12,5	19 – 28
Cœur	9 – 14	8 – 14,5	19 – 41
Face	9 – 11	8 – 11	19 – 26
Palais	11,5 – 15	11 – 15,5	26 – 46
Membres	10,5 – 14	9,5 – 14,5	22 – 41
Système urogénital	11,5 – 15	11 – 15,5	26 – 46
Organes génitaux	15 – 17	15,5 – 18	46 – 80

Tableau 6 : Phases critiques de l'embryogénèse chez le Rat, le Lapin et l'Homme (en jours de gestation) (Momburg, 2010)

On choisit en général la même voie d'administration que celle utilisée chez l'homme sauf en cas de difficultés pratiques (exemple : la voie inhalée). La fréquence d'administration est d'une fois par jour, le plus souvent, variable selon le profil cinétique de la molécule. Le choix de la dose à administrer reste l'un des problèmes les plus critiques car il faut déterminer la dose la plus faible à administrer tout en maintenant une balance bénéfice-risque positive. On réalise, en général, une étude de toxicité à doses répétées sur 2 à 4 semaines.

D'autre part un groupe témoin est toujours mis en comparaison avec le groupe test.

Une autre contrainte est d'éviter la souffrance des animaux, et d'utiliser un nombre minimal d'animaux.

Des méthodes alternatives existent, notamment les tests sur des cultures de cellules humaines, mais ces études ne peuvent se substituer à celles menées chez l'animal. (Les entreprises du médicament)

L'étude la plus complète est une combinaison des études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, des études sur le développement pré et post natal, et des études sur le développement embryo-fœtal.

Le but étant de détecter s'il existe un effet sur la reproduction, si tel est le cas, des études complémentaires seront nécessaires pour connaître le niveau de risque.

(International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2005)

L'absence d'effet tératogène chez l'animal est rassurant mais pas totalement extrapolable à l'Homme. L'extrapolation à l'Homme des résultats obtenus chez l'animal, nécessite notamment, une comparaison des données cinétiques et des mécanismes de toxicité. (Autrart-Leca, Cissoko, Bensouda-Grimaldi, & Jonville-Bera, 2008)

Lorsqu'un effet est détecté, plusieurs facteurs sont à prendre en compte afin de connaître le niveau de risque :

- Concordance entre espèces : on prend en compte si l'effet est observé dans plusieurs espèces, ceci augmente le risque de survenue dans l'espèce humaine.
- Type et ampleur de l'effet : les effets morphologiques augmentent plus le niveau de risque que les effets généraux.
- Multiplicité des effets : il s'agit de l'observation chez une même espèce, de plusieurs effets ayant un lien.
- Relation effet-dose
- Effets à différents stades de la gestation
- Informations d'autres sources

6.2 Expérimentation humaine

Aucunes données humaines sur les effets de l'exposition aux médicaments *in utero* n'existent au moment de la commercialisation car les femmes enceintes sont rarement incluses dans les essais cliniques. Cependant, il peut y avoir des expositions involontaires de grossesse au cours des essais cliniques, mais qui fournissent des données insuffisantes pour permettre une analyse statistique puissante. Une surveillance post-commercialisation est accrue pour régulièrement mettre à jour les RCP. Malgré le manque d'information sur la sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse, la plupart des femmes enceintes seront exposées à des médicaments, par exemple lorsque la femme ne sait pas qu'elle est enceinte, ou du fait de l'apparition de problèmes médicaux liés à la grossesse ou l'exacerbation d'anciens.

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour évaluer l'exposition des médicaments sur une grossesse humaine :

- Contexte des malformations : il faut connaître le taux de base de malformations, afin de savoir si l'exposition au médicament augmente le risque au-dessus de ce taux de

base. Des variations existent en fonction de l'âge maternel, de la race, de la région géographique, du statut socio-économique, de la période de grossesse et de l'état pathologique de la mère. Il convient alors d'établir le taux de base dans une population aussi proche que possible.

- Malformations individuelles ou combinées : il a été suggéré pour comprendre les malformations, de les regrouper par tissu embryonnaire d'origine. (Mitchell 2000, Scheuerle 2002)
- Malformation majeure ou mineure : il existe un taux non-négligeable de malformations dites « mineures » (c'est-à-dire qui diffèrent de ce qui est considéré comme normal, mais qui a peu de conséquences majeures au niveau médical, chirurgical ou esthétique) (Leippig, 1987)
- Moment de l'exposition : Il faut prendre en compte la durée d'exposition et la période car chaque organe a sa période « critique » de développement, même si toutes ne sont pas connues (Annexe n°1)
- Intensité de l'exposition : Il faut prendre en compte la fréquence et la durée d'exposition.
- Variabilité de la réponse : chaque personne réagit de façon différente à un médicament, ainsi un médicament administré à une période « critique » connue n'entraînera de malformations que chez une fraction d'enfants. En effet, 3 génotypes différents sont en cause (la mère, le fœtus, le placenta).
- Effet de classe : On étudie la relation structure-activité et le mode d'action pharmacologique afin d'observer un éventuel effet de classe.

Il n'existe pas de méthode qui permette de connaître toutes les issues anormales des grossesses exposées mais il est important de considérer toutes les sources d'information pour caractériser le potentiel reprotoxique d'un médicament.

D'une part, il existe les « case-reports » de nouveau-nés porteurs de malformations, qui constituent une alerte. C'est la source la plus commune d'information mais aussi la plus difficile à interpréter. Ils permettent seulement d'augmenter les suspicions, car les études épidémiologiques sont indispensables, afin de quantifier le risque et de confirmer ou infirmer l'alerte.

D'autre part, les études épidémiologiques sont le meilleur moyen d'évaluer et de quantifier le lien entre exposition et malformations. Le principal biais se situe dans le fait que la condition médicale étant indissociable du traitement de la mère, il est difficile de savoir s'il s'agit de la

maladie, du médicament ou une interaction entre la gravité de la maladie et l'exposition au médicament, qui provoque des malformations. Parmi ces études épidémiologiques, on distingue deux types d'études : prospectives ou rétrospectives.

Les études prospectives sont des études où les femmes sont recrutées avant que l'issue de la grossesse soit connue. Elles se divisent en études de cohorte et en registres d'exposition de grossesse. Les études de cohorte permettent la comparaison d'un groupe de femmes enceintes exposées à un médicament à un groupe de femmes enceintes non-exposées. Des informations seront alors récoltées de façon périodique pendant toute la grossesse et les nouveau-nés seront, eux aussi, examinés à la naissance et pendant une période donnée. Ce type d'étude permet de recueillir des résultats multiples. Cependant, peu de malformations spécifiques peuvent être détectées et le taux faible de femmes enceintes exposées à des médicaments spécifiques empêche la détection d'une augmentation faible du taux de malformations. Les registres d'exposition de grossesse sont un type d'étude de cohorte. Les données sont obtenues soit par les notifications spontanées des professionnels de santé soit par le recrutement direct de femmes enceintes. On définit aussi un groupe de comparaison interne ou externe à l'étude. C'est le moyen le plus efficace pour avoir des informations sur les molécules nouvellement commercialisées, cependant, ils ont tendance à être trop petits ou trop limités.

Les études rétrospectives sont de deux types : les registres de malformations et les études de cas-témoins. Les registres de malformations ne permettent pas de détecter une malformation congénitale mais fournissent un taux de base dans la population générale (qui sert alors de comparateur dans les registres d'exposition de grossesse). Il s'agit d'une surveillance des fréquences temporelles et géographiques des malformations congénitales. Les études « cas-témoins », quant à elles, comparent une population de nouveau-nés porteurs de malformations spécifiques à une population de nouveau-nés témoins (sans malformations). Le principal avantage de cette méthode se situe dans la capacité à évaluer le risque d'évènements rares. Cependant, les informations concernant les expositions chez la mère, étant recueillies *a posteriori*, celles-ci peuvent être incomplètes.

(US department of health and human services ; FDA ; Center for drug evaluation and research, 2004) (US department of health and human services, FDA, Center for drug evaluation and research, center for biologics evaluation and reasearch, 2002)

6.3 Des données recueillies au RCP du médicament

Il faut prendre en compte toutes les connaissances disponibles sur la molécule étudiée, incluant les données sur l'activité pharmacologique, les résultats des études chez l'Animal, ainsi que les connaissances sur les médicaments de la même classe thérapeutique. Le but étant de fournir des recommandations, importantes pour les professionnels de santé. L'étiquetage doit fournir une information sur toutes les études adéquates et une description des événements indésirables pertinents rapportés.

Lorsqu'il existe une contre-indication chez la femme enceinte, elle doit être précisée dans la rubrique « Contre-indications » du RCP. Cette rubrique doit alors renvoyer à la section « Grossesse et allaitement », où plus d'informations sur les raisons de cette contre-indication doivent être données. D'autre part, les données pertinentes issues des études chez l'Animal doivent être mentionnées à la rubrique « Données de sécurité pré-clinique ». (Annexe n°2)

La décision d'ajouter une contre-indication doit prendre en considération trois facteurs : l'expérience humaine, les études pertinentes chez l'Animal et la nécessité du traitement. Dans certaines circonstances exceptionnelles, une contre-indication pourra être basée uniquement sur les études chez l'Animal. On prend alors en compte les données de pharmacologie, les données sur le potentiel génotoxique et les données de toxicité embryo-fœtale disponibles. De plus, on compare toujours le risque potentiel au bénéfice du traitement. Ainsi lorsqu'il n'existe pas d'autre traitement plus sûr et que le traitement ne peut être retardé à la fin de la grossesse, le médicament ne doit pas être contre-indiqué. A l'inverse, lorsqu'il existe d'autres alternatives ou que le traitement peut être repoussé, il faut considérer la mise en place d'une contre-indication (Tableau 7).

Données issues des études chez l'Homme	Données issues des études réalisées chez l'Animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non-concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou fœtotoxique démontré	Risque prouvé chez l'Homme (1)	Risque prouvé chez l'Homme (1)
Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté	Risque possible chez l'Homme (2)	Forte suspicion de risque chez l'Homme (2)

Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation	Risque peu probable chez l'Homme, mais peu de preuves (3)	Risque possible mais non confirmé chez l'Homme (2)
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation	Risque peu probable chez l'Homme, avec preuves modérées à substantielles (4)	Risque peu probable chez l'Homme, mais peu de preuves (3)
Plus de 1000 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation	Risque peu probable chez l'Homme, avec preuves fortes (5)	Risque peu probable chez l'Homme, avec preuves fortes (5)

Tableau 7 : Évaluation du risque et recommandations du RCP

Etiquetage :

- (1) Contre-indiqué
- (2) Déconseillé
- (3) A éviter par prudence
- (4) Utilisation envisageable au cours de la grossesse
- (5) Utilisation possible au cours de la grossesse

(European Medicines Agency, 2008)

(Olive, 1996)

6.4 Aspects éthiques et légaux de l'étude des médicaments au cours de la grossesse

Les considérations éthiques découlent de la dépendance anatomique, physiologique et psycho-affective qui unit la mère et l'enfant. En effet, suite à l'administration d'un médicament chez la mère, on pourra observer, chez l'enfant, un effet direct (par passage transplacentaire) ou indirect (par des répercussions chez la mère). La balance bénéfice/risque, en ce qui concerne la recherche, peut difficilement être appliquée à la mère et à l'enfant. Les risques pour la mère (risque d'infection, risque d'accouchement par césarienne ...) ne doivent pas être plus importants que le bénéfice pour le fœtus.

En recherche et en pratique clinique, cinq principes éthiques sont à respecter :

- Le respect des personnes (autonomie et détermination des choix)
- La bienfaisance (protection du bien-être des personnes)
- Le fait de ne pas nuire (minimiser les préjudices)
- La proportionnalité dans la balance bénéfice/risque

- La justice (traiter les sujets de façon égale)

En France, la recherche médicale est encadrée, notamment, par le Comité Consultatif National d'Éthique, qui doit « donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevées par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé » (Loi n° 2004-800 du 6 Août 2004, JO n° 182 du 7 Août 2004). D'autre part, le Comité de Protection des Personnes vérifie le respect des principes éthiques et émet un avis. Un avis favorable de celui-ci est indispensable avant de commencer tout projet de recherche biomédicale.

Les recherches chez la femme enceinte et le fœtus sont aussi encadrées par le code de la santé publique. En effet, les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes ou allaitantes ne sont admises que si :

- Elles ne présentent aucun risque sérieux et prévisible pour leur santé ou celle de l'enfant.
- Elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement.
- Elles ne peuvent être réalisées autrement.

(Code de la santé publique, art L. 209-4)

(Olive, 1996)

Partie 2 :

L'automédication en

France

1 Généralités sur l'automédication

1.1 Qu'est-ce que l'automédication ?

Dans le Code de la Santé Publique, il n'y a pas de définition de l'automédication puisqu'il s'agit plutôt d'un comportement. (Gonzalez, 2011)

Le conseil de l'ordre des médecins, définit l'automédication comme « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leur proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçus l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ». (Pr Le Jeunne, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008) Dans cette définition, on ne considère pas seulement les médicaments à visée curative, les médicaments à visée préventive et les médicaments visant à améliorer des capacités physiques ou intellectuelles font partie intégrante de cette pratique. On peut aussi considérer le fait de modifier une posologie ou une durée d'un traitement prescrit par un médecin, comme faisant partie de l'automédication (Mollina, 1988). Cette définition exclue, cependant, le mésusage des médicaments (utilisation abusive ou détournée...). La limite de l'automédication est la consultation médicale, c'est-à-dire le moment où le patient estime qu'il ne peut plus se prendre en charge seul.

On distingue trois types de pratiques :

- l'automédication par l'achat direct des médicaments dans la zone de libre accès
- l'automédication conseillée et délivrée par le pharmacien
- l'automédication par recours aux médicaments de la pharmacie familiale

(Dr Pouillard, 2001) (Toulouse, 1999)

La pratique de l'automédication est influencée par plusieurs aspects, notamment le développement de la publicité, des ouvrages et revues de vulgarisation médicale, ainsi que les connaissances de chacun dans ce domaine, fondées sur ses propres expériences antérieures lors d'une situation jugée similaire ou celles de proches. (Dr Pouillard, 2001)

1.2 Médicaments concernés

En France, on distingue plusieurs catégories de médicaments (Figure 18). A ce titre ils ont tous obtenus une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par l'ANSM, afin de garantir qualité, efficacité et sécurité.

Sont considérés comme des médicaments « à prescription médicale facultative » (PMF) toutes les spécialités qui ne seront pas inscrites sur une liste (Liste I, Liste II) lors de la délivrance de l'AMM. Il peut s'agir de médicaments remboursables (lorsqu'ils sont prescrits), ou de spécialités non remboursables. (Coulomb & Baumelou, 2007) Il s'agit des médicaments « hors-liste ».

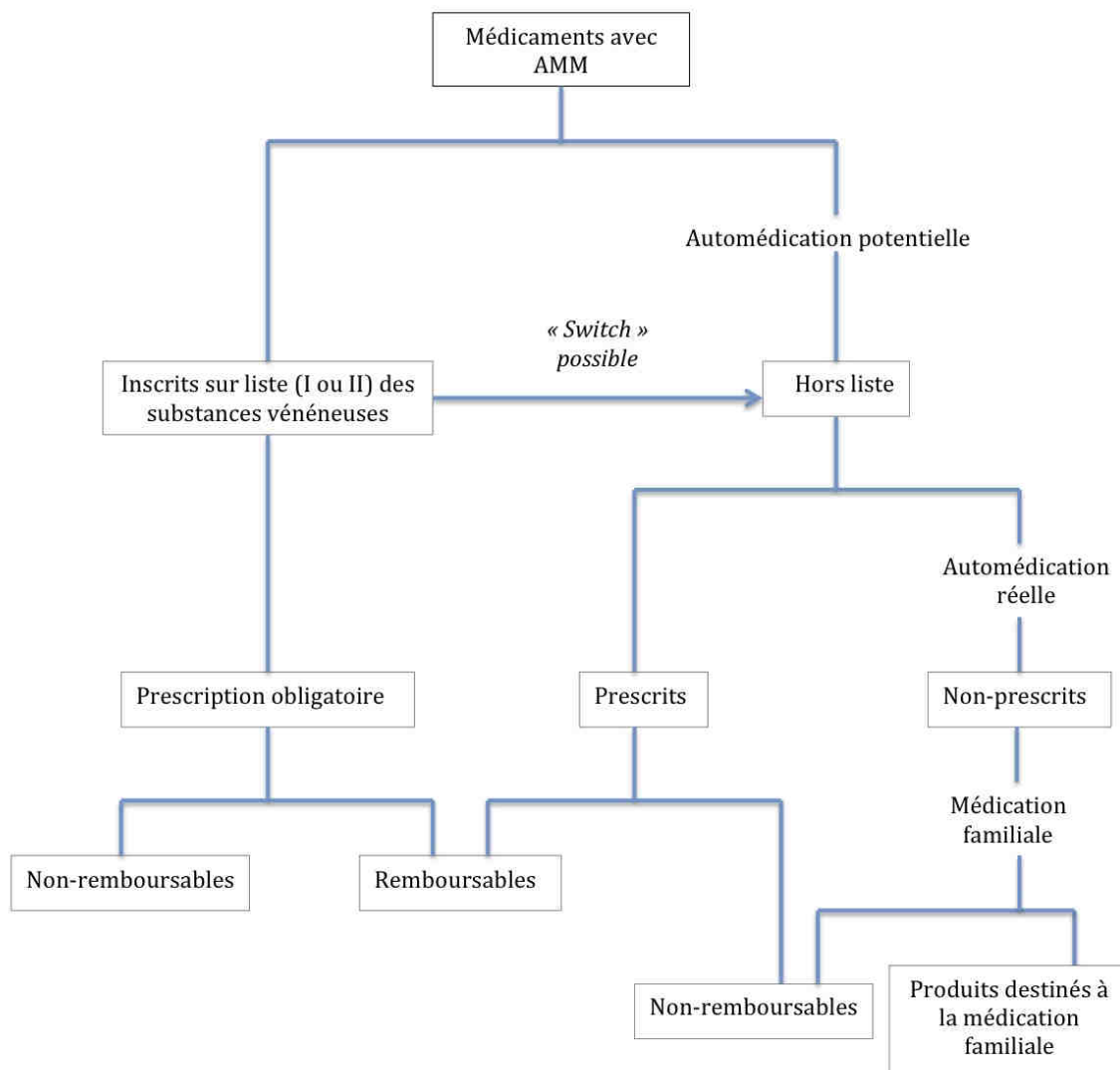


Figure 18 : Les différentes catégories du médicament (Lecomte, La faiblesse de l'automédication en France, 1998)

En France, on assimile souvent les médicaments de prescription médicale facultative et les médicaments non-remboursés, même si la majorité des PMF sont remboursables. En fait, dans l'esprit des patients c'est l'acquisition du remboursement, qui assure l'efficacité du produit. La différence est d'autant plus difficile à intégrer qu'au niveau international la distinction n'est pas faite : les médicaments de prescription médicale facultative (appelés OTC = « Over

The Counter ») ne sont pas remboursables, à la différence des médicaments remboursables, pour lesquels, une prescription médicale est obligatoire.

Nous sommes un des derniers pays où tous les médicaments font partie du monopole pharmaceutique, et sont donc vendus exclusivement en officine. (Pr Le Jeunne, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008) Dans les pays anglo-saxons notamment, certains médicaments sont en vente libre et en dehors des murs d'une officine. Cela pourrait à l'avenir, dans le cadre de l'harmonisation européenne, modifier la réglementation en France. (Lecomte, La faiblesse de l'automédication en France, 1998)

Remarque : Le « switch » désigne la possibilité pour un laboratoire de transformer un produit, au départ inscrit sur une liste des substances vénéneuses, afin de pouvoir le vendre sans ordonnance. Ceci est possible à condition que le médicament change de nom (Ex : IMODIUM® produit inscrit sur liste II, est commercialisé non listé sous le nom d'IMOSSEL®). Il faut également obtenir l'autorisation d'exonération, par le ministère de la santé, qui, sur la base de données bibliographiques, précise les quantités maximales par conditionnement à respecter pour vendre le médicament sans ordonnance. (La revue prescrire, 2003)

On distingue :

- Les médicaments dits « semi-éthiques », ce sont des spécialités qui sont remboursables lorsqu'ils sont prescrits, leur prix est fixe, mais qui ne sont pas inscrits sur une liste de substances vénéneuses. Ils ne peuvent faire l'objet de publicité auprès du grand public.
- Les médicaments « conseil » ou de « médication familiale », ce sont des médicaments qui ne peuvent être remboursables et qui sont disponibles sans ordonnance. Cependant, leurs prix ne sont pas réglementés par l'état et ils peuvent faire l'objet de publicité auprès du grand public (Directive 2004/27/CE).

L'automédication peut aussi s'effectuer à partir de l'armoire à pharmacie familiale. Or celle-ci contient à la fois des médicaments de prescription médicale obligatoire, qui ne sont pas adaptés à l'automédication, et des médicaments de prescription médicale facultative. (Pr Le Jeunne, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008) Des études montrent que 97% des patients gardent les restes des médicaments issus d'une prescription par le médecin, une fois le traitement

terminé. Outre les mauvaises conditions de conservation, ces produits sont ensuite réutilisés lors de symptômes jugés « similaires » par le patient, pour lui-même ou pour un proche. (Michot-Casbas, 2008) L'automédication est alors dans ce cas à la limite du mésusage.

Comme décrit dans le bulletin officiel du Ministère des affaires sociales et de la solidarité (Mars 1991), les médicaments d'automédication doivent respecter certaines caractéristiques :

- « *Ils sont délivrés sans ordonnance avec des indications limitées aux situations où l'absence d'un avis médical fait courir peu de risques au patient.*
- *Ils correspondent à des molécules ayant un rapport bénéfice/risque très favorable.*
- *Ils ont un conditionnement adapté à l'indication et à la durée de traitement (entre 3 et 5 jours)*
- *Ils bénéficient d'une information permettant au consommateur de juger de l'importance du traitement.* » (Giroud, Bauriens, & Rouveix, 1999)

En pratique, il s'agit, en général, d'une substance sur le marché depuis longtemps, dont on n'a relevé aucun effet secondaire grave ou fréquent, ayant une marge thérapeutique large et peu d'interactions médicamenteuses, dans les conditions d'utilisation recommandées. (Pr Le Jeunne, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008). Afin de garantir une sécurité d'utilisation, les laboratoires doivent développer les notices (lisibilité, vocabulaire compréhensible par tous, points forts des symptômes traités mis en évidence...), adapter les conditionnements et les indications, mettre en valeur la DCI (Dénomination Commune Internationale) et développer une pharmacovigilance adaptée. (Sandra, 2011) (Giroud, Bauriens, & Rouveix, 1999)

1.3 Les acteurs de l'automédication : rôles et responsabilités

Trois acteurs interviennent dans cette pratique, il s'agit du patient, du médecin et du pharmacien.

La présence du préfixe « auto » dans « automédication », indique l'engagement de la responsabilité du patient. La vulgarisation des informations médicales, informations données par tous types de personnes pas toujours qualifiées, fourni à tout individu, ce que l'on appelle un « savoir médical profane », variable selon l'âge et les catégories socio-professionnelles. Ceci permet au patient de gagner en autonomie mais peut aussi nourrir les angoisses d'autres

patients. Tout ceci participe à son éducation en matière de soins, indispensable à l'automédication. (Sandra, 2011)

En second lieu, le médecin doit avoir un rôle de conseil dans l'encadrement de l'automédication, et par cela engage sa responsabilité. En effet, le médecin, dans le cadre de la prise en charge globale du patient, se doit de vérifier la consommation médicamenteuse de ses patients, même lorsque ce sont des médicaments de prescription médicale facultative. Il a un rôle pédagogique : il doit aborder les pathologies ou symptômes pour lesquelles le patient peut s'autoprescrire, en fonction de sa condition médicale, et mettre en garde contre les risques de cette pratique. (Pr Le Jeunne, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008)

Enfin, le pharmacien a toujours un rôle fondamental en ce qui concerne l'automédication, comme décrit dans le code de la santé publique (art R 5015-1) : « le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale ». Ainsi que dans le protocole d'accord Etat/officine (article 1) : « Dans l'exercice quotidien de leur profession, les pharmaciens d'officine s'engagent à renforcer la qualité de la dispensation des médicaments, notamment : en développant le conseil personnalisé et le suivi auprès des patients, dans les conditions de confidentialité adéquates, en favorisant le bon usage des médicaments [...] afin de rechercher, en collaboration avec les médecins, la meilleure qualité des soins et la maîtrise de la consommation pharmaceutique ». Le pharmacien se doit d'être disponible, à l'écoute des patients afin de leur fournir un conseil adapté à chaque situation, et sans retard d'orientation. Il constitue ainsi un des piliers du développement de l'automédication, puisqu'il est le premier professionnel de santé que l'on peut voir sans rendez-vous. (Coulomb & Baumelou, 2007) Il engage lui aussi sa responsabilité lorsqu'il conseille et délivre un médicament à un patient.

1.4 Bonnes pratiques de l'automédication

La pratique de l'automédication doit être encadrée, car elle ne convient pas à toutes les situations. Son champ d'application se limite au traitement de symptômes ou d'affections bénignes sur une courte durée, afin d'éviter les retards/erreurs de diagnostic et les accidents médicamenteux. Dans certains cas, le traitement pourra être prolongé mais cela suppose une bonne connaissance de la pathologie (le diagnostic doit avoir été posé) et du ou des médicaments concernés. Il faut également qu'il y ait une indication à prendre le médicament.

Pour des raisons de sécurité, on exclue de l'automédication, les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, les patients poly-pathologiques et les femmes enceintes.

Plusieurs outils permettent d'aider le pharmacien à respecter les bonnes pratiques de l'automédication. En premier lieu, l'adaptation des conditionnements à la durée du traitement, permet de réaffirmer le rôle d'orientation du pharmacien, vers un médecin. En second lieu, le dossier pharmaceutique est un nouvel outil, qui permet au pharmacien d'avoir à disposition encore plus d'informations concernant le patient et ses traitements en cours. Enfin, des fiches de bon usage et d'information pour les patients sont disponibles dans les officines. (Pr Le Jeunne, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008)

1.5 Bénéfices et risques

L'automédication est une pratique qui se développe car elle apporte de multiples bénéfices. Tout d'abord, au niveau médical, cela permet, pour le patient, de soulager rapidement des symptômes qui sont considérés comme « gênants », et pour le médecin de diminuer les consultations pour des pathologies dites « bénignes ». Cela permet ainsi au patient de se prendre en charge, d'avoir une réponse directe et rapide à son « mal », et ainsi d'être acteur de sa santé. Dans les situations d'urgence (NORLEVO®), l'accès aux médicaments sans ordonnance permet une prise en charge rapide, indispensable à l'efficacité du traitement. Enfin, l'aspect économique est prépondérant, puisque d'un côté, cela permet au patient d'économiser une consultation médicale, et de l'autre, cela permet une réduction des dépenses de la sécurité sociale puisque c'est le patient qui paye pour son traitement. (Organization, 2000)

Cependant, cette pratique n'est pas sans risque et est souvent à l'origine de iatrogénie, risque donc en lien direct avec le médicament lui-même. Tout d'abord, la composition exacte du médicament est parfois méconnue, pouvant engendrer des surdosages par redondance thérapeutique (Exemple des spécialités contenant du paracétamol combiné à une ou plusieurs autres molécules : DOLIRHUME®, ACTIFED®, PRONTALGINE®...), ou des réactions allergiques.... De plus, il existe un risque que les indications et les contre-indications ne soient pas respectées. La toxicité de certains médicaments, considérés comme « inoffensifs » comme par exemple les plantes (exemple : le Millepertuis, fortement inducteur enzymatique) ou les gels anti-inflammatoires locaux, est parfois sous-estimée voire méconnue. Par ailleurs, les posologies usuelles et maximales ne sont pas toujours connues, et peuvent engendrer des

surdosages, notamment chez les enfants, favorisant l'apparition d'effets indésirables. Qui plus est, les patients ne confient pas toujours à leur médecin ou au pharmacien, les médicaments qu'ils ont l'habitude de prendre sans prescription, pouvant engendrer interactions médicamenteuses avec les traitements prescrits par le médecin. Enfin, certains médicaments peuvent entraîner, en cas d'usage prolongé, une accoutumance, poussant ainsi le patient à augmenter lui-même ses doses pour obtenir le même effet. Tous ces aspects peuvent être évités par le conseil du pharmacien, qui doit les vérifier à chaque délivrance sur demande spontanée.

Il existe aussi des risques liés au patient lui-même. D'une part, le patient peut lui-même être une source de risque, notamment dans le cas de certaines populations comme les nourrissons, les personnes âgées ou encore les femmes enceintes ou allaitantes. D'autre part, c'est le patient, qui, à partir de son « savoir médical profane », va faire son « autodiagnostic », se pose alors le problème de la validité de ce diagnostic. Cette potentielle erreur de diagnostic peut, d'une part, en cachant un problème sous-jacent plus grave, retarder la prise en charge médicale, entraînant dans certains cas, une aggravation de l'état de santé (Exemple : une infection urinaire soignée uniquement avec des antiseptiques, qui se transforme en pyélonéphrite car cela aurait nécessité un traitement antibiotique d'emblée). D'autre part, l'automédication peut masquer des symptômes et ainsi favoriser la propagation d'une maladie infectieuse. (Pr Le Jeune, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008) (Mollina, 1988)

1.6 Quelles sont les situations cliniques adaptées à l'automédication ?

Il a été défini dans l'annexe I de l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), parue au bulletin officiel du 15/09/2005, les différentes indications ou situations cliniques qui sont adaptées à l'automédication.

Extrait de l'Annexe I :

Troubles cutanés

- Etats pelliculaires du cuir chevelu de l'adulte
- Poussées d'herpès labial localisé, appelé aussi « bouton de fièvre »
- Antisepsie ou nettoyage des petites plaies superficielles
- Piqûres d'orties, piqûres d'insectes, coups de soleil localisés
- Irritation de la peau, notamment en cas d'érythème fessier

- Chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte, homme ou femme
- Brûlures superficielles et peu étendues
- Acnés mineures
- Troubles de la sécrétion sudorale
- Irritation cutanée modérée
- Sécheresse cutanée accompagnant certaines dermatoses
- Fissures, gerçures, crevasses
- Verrues vulgaires (traitement local)
- Cors, durillons, œil-de-perdrix chez l'adulte
- Intertrigo inter-digito-plantaire
- Poux, lentes
- Urticaire aiguë localisée (démangeaisons, rougeurs, œdèmes)

Troubles oculaires

- Irritation conjonctivale isolée ou répétitive
- Sécheresse légère à modérée
- Traitement de l'irritation de l'œil (lavage oculaire)
- Conjonctivite allergique saisonnière ou non saisonnière

Troubles gastro-intestinaux

- Diarrhées passagères (aiguës) chez l'adulte
- Ballonnement abdominal et flatulences
- Brûlures d'estomac, remontées acides
- Constipation occasionnelle de l'adulte
- Nausées et vomissements (sans fièvre)
- Troubles dyspeptiques (lenteur à la digestion, ballonnements)
- Crise hémorroïdaire
- Mal des transports
- Oxyures (petits vers blancs dans les selles)
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires

Troubles de la sphère ORL

- Mal de gorge peu intense et sans fièvre
- Irritations de la gorge
- Sensations de nez bouché (obstruction nasale)
- Écoulement nasal clair
- Epistaxis (traitement d'appoint des saignements du nez occasionnels)
- Douleur de l'oreille en attente d'une consultation médicale
- Rhinite avec mouchage purulent, sans fièvre, sans douleur faciale et sans céphalée
- Rhinite allergique saisonnière ou non saisonnière (écoulement nasal clair, éternuements à répétition, démangeaisons nasales et/ou oculaires)
- Traitement au cours des rhumes de l'adulte : écoulement nasal clair, maux de tête et/ou fièvre, sensation de nez bouché

Troubles des voies aériennes supérieures

- Toux sèche et toux d'irritation (toux non productive gênante) d'apparition récente ou non chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 ans (traitement de courte durée)
- Difficultés d'expectoration (difficultés à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques) chez l'adulte
- Troubles de la sécrétion bronchique (affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration) chez l'adulte

Remarque : La prise en charge d'une toux chez l'enfant de moins de 6 ans nécessite un diagnostic ainsi qu'un suivi médical.

Troubles buccodentaires

- Petites plaies de la bouche
- Aphtes quand le nombre de poussées est inférieur à 4 par an
- Sécheresse buccale (hyposialies)
- Prévention de la carie dentaire
- Douleurs liées à la poussée dentaire
- Hygiène bucco-dentaire
- Gingivite chez l'adulte
- Soins post-opératoires en stomatologie

- Traitement local d'appoint des affections de la bouche ou en soins après une intervention chirurgicale de la cavité buccale

Troubles gynécologiques

- Mycoses vulvo-vaginales
- Contraception locale et spermicides
- Toilette, soins gynécologiques externes
- Règles douloureuses

Troubles d'origine circulatoire

- Manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique : jambes lourdes
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire
- Traumatisme bénin : ecchymoses, contusions (coups, bleus, bosses)

Troubles rhumatologiques

- Traitement d'appoint des œdèmes post-traumatiques
- Traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin : entorse (foulure), contusion
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose, après au moins un avis médical
- Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire
- Crampes musculaires

Douleur

- Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles
- Médicament indiqué en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses
- Migraine après au moins un avis médical

Addiction

- Sevrage tabagique / Abstinence temporaire au tabac

Troubles du sommeil

- Troubles mineurs du sommeil

Asthénie

- Fatigue passagère
- L'association d'un certain nombre des symptômes suivants pouvant évoquer un déficit en magnésium : nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil, manifestations d'anxiétés telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain), crampes musculaires et fourmillements

L'apport en magnésium peut améliorer ces symptômes. En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, il n'est pas utile de le poursuivre.

2 Situation de l'automédication en France

2.1 Le marché de l'automédication

2.1.1 Historique de l'automédication dans le monde

L'automédication est une pratique qui a toujours existé, puisque, déjà dans les années 1970 on observait que 75% des soins pour la santé étaient réalisés en l'absence d'un professionnel de santé. A cette période, un nombre limité de médicaments est disponible sans ordonnance et les situations cliniques, considérées comme appropriées à l'automédication, restreintes (douleur légère à modérée, toux, rhume, constipation, coupures, contusions). En 1977, l'OMS publie la première liste de médicaments en vente libre. C'est dans les années 1980 que commencent les « switches ». Le Royaume-Uni devient alors leader dans ce domaine dans les années 1990. Les années 2000 ont ensuite permis de mettre en place des directives afin de développer une automédication responsable. (World self-medication industry)

2.1.2 Position de la France dans le marché Européen

Le modèle français est très différent de celui des autres membres de l'Union Européenne. En effet, les pays du nord (Royaume-Uni, Pays-Bas, Allemagne, Pays scandinaves ...) ont adopté le modèle « anglo-saxon », où l'on considère que le patient est capable de se traiter pour des pathologies « bénignes », tandis que les pays latins (du sud, c'est-à-dire Espagne, France, Grèce, Italie, Portugal...) ont un modèle beaucoup moins libéral, où l'accent est mis sur le

rôle des professionnels de santé (médecin et pharmacien). Dans le cas du modèle anglo-saxon, de nombreux médicaments de prescription médicale facultative peuvent être vendus hors du circuit officinal. Par exemple, en Suisse et aux Pays-Bas, on les retrouve dans les « drugstores » (ou « drogueries »). Au Royaume-Uni, ces médicaments de PMF peuvent aussi être vendus dans un commerce quelconque et donc en libre accès. Mais depuis quelques années, on observe une libéralisation du modèle des pays latins. En 2008, en France, la vente en libre accès d'une liste limitée de médicament a été autorisée sous certaines conditions, c'était déjà le cas en Suisse. En Italie, de plus en plus de médicament sortent du monopole pharmaceutique. (Cornély, 2009) (Coulomb & Baumelou, 2007) Au Royaume-Uni, en 2005, la simvastatine 10 mg a été mise sur la liste P (Délivrance sans ordonnance en officine et par le pharmacien) indiqué chez les personnes ayant un risque modéré de pathologie cardiaque, suscitant de nombreuses polémiques. Mais de nombreux autres pays de l'Union Européenne ont suivi ce modèle de « délistage », voyant ainsi apparaître sur le marché de l'automédication, un triptan en Suède, en Allemagne et en Grande-Bretagne, en 2009 (World self-medication industry). Toutes ces disparités dues à des réglementations différentes, entraînent une large variation de la part de l'automédication. En 2005, la France accuse déjà un retard dans ce domaine, elle est en dernière position, derrière l'Italie, l'Allemagne, l'Espagne et le Royaume-Uni. (Coulomb & Baumelou, 2007)

2.1.3 Evolution du marché de l'automédication en France

On considère ici les médicaments de prescription médicale facultative remboursables et non-remboursables, mais non prescrits.

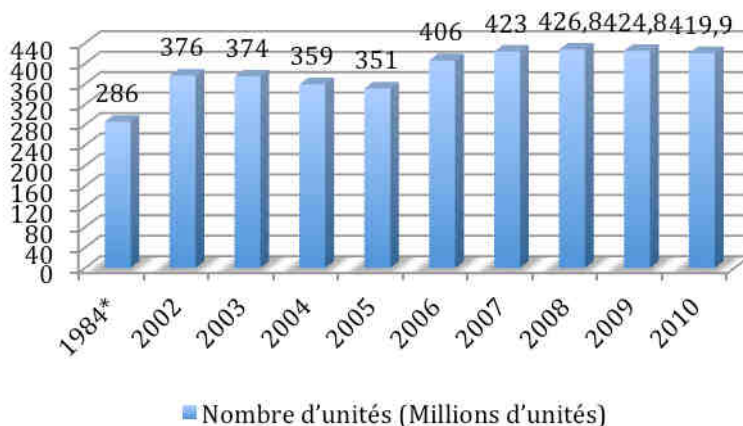


Figure 19 : Progression du marché de l'automédication en valeur de 1984 à 2010 (Afipa) *
(Mollina, 1988)

Si l'on considère la progression en nombre d'unités, le marché de l'automédication est en globale augmentation depuis 2006, malgré une légère régression en 2009 (-0,5% par rapport à 2008) et en 2010 (-1,2 % par rapport à 2009). L'année 2008, année de la mise en place du libre accès, est la plus importante en termes de volumes. La meilleure progression est observée entre 2005 et 2006 (+ 15,7%).

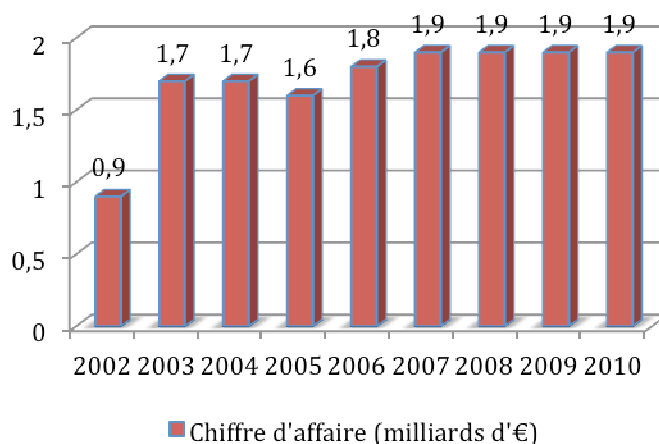


Figure 20 : Progression du marché de l'automédication en volume de 2002 à 2010 (Afipa)

En termes de chiffre d'affaire, le marché de l'automédication connaît une certaine stagnation depuis plusieurs années, malgré une bonne progression depuis le début des années 2000. La meilleure progression est observée entre 2002 et 2003 (89% de progression).

2.2 Pratiques de l'automédication

Déjà dans le *Malade imaginaire*, Béralde disait à Argan « Faites-vous médecin vous-même » (Molière, 1673). L'automédication est pratiquée depuis longtemps et a subi plusieurs croissances et décroissances. Dans les années 1960, le marché de l'automédication représentait la moitié de achats des patients en officine. Ensuite, a eu lieu le développement de l'assurance maladie pour tous et l'augmentation du nombre de médecins, et les patients ont rapidement pris l'habitude de consulter plus systématiquement le médecin afin d'obtenir le remboursement de leurs médicaments.

Aujourd'hui, la diminution du nombre de médecins dans le milieu rural notamment a changé le comportement des patients pour se soigner. L'état, voulant développer l'automédication, a modifié ses réglementations (libre accès, switches...) pour aller dans ce sens. (Lecomte, Chiffres de l'autoconsommation en France et à l'étranger, 1999)

Plusieurs études ont été réalisées, au fil du temps, afin de définir le profil des patients qui s'automédiquent. La clientèle est plutôt féminine et âgée de 40 à 79 ans. En effet, puisque les jeunes prennent peu de médicaments, la consommation augmente progressivement entre 40 et 79 ans, avant de diminuer considérablement après 80 ans, du fait d'une fréquente polymédication. Cela concerne aussi souvent les jeunes enfants, notamment à partir du 2^{ème} enfant, du fait du savoir considéré comme acquis, par les parents, avec le premier enfant. (Pr Le Jeunne, Dr Aslangui, & Dr Perrot, 2008) D'autre part, il faut noter une automédication plus importante chez les cadres supérieurs que chez les ouvriers et chez les actifs ou retraités que chez les chômeurs (Enquête du Credes, 1996). (Steudler, 1999)

L'automédication est, en France, un secteur qui était considéré, dans les années 2000, comme peu développé. Cette tendance était en contradiction avec les pratiques en 2001, puisque « 80% des adultes déclaraient avoir déjà pris des médicaments sans avoir recours à une consultation médicale » (Enquête Afipa-Sofres 2001). Une autre étude en 2002, montrait que « 66% des personnes interrogées, avaient acheté en pharmacie des médicaments sans ordonnance 2 fois ou plus au cours des 12 derniers mois. 48% déclarent se le faire prescrire ultérieurement par le médecin pour être remboursé » (échantillon de 982 individus, étude DGS/CSA-TMO Santé, Octobre 2002). D'autre part, « 70% des personnes interrogées ont réutilisé des médicaments antérieurement prescrits par le médecin, qui avaient été conservés dans l'armoire à pharmacie familiale, pour eux-mêmes ». On observe un taux similaire (74%) pour un proche adulte de plus de 15 ans. En ce qui concerne les enfants, « la consultation est privilégiée à 87% » (Enquête CSA-TMO 2004).

Une autre étude, réalisée en 1983-1984, confirme cette tendance des années 2000, puisque déjà, à cette époque, « 68% des personnes interrogées déclarent qu'eux-mêmes ou un membre de leur famille ont consommé dans les deux semaines précédant l'enquête des médicaments d'automédication » (Sondage publié par N. Mollina, échantillon de 380 clermontois de tous âges). (Mollina, 1988)

En 2011, les médicaments des pathologies des voies respiratoires (rhumes, rhinites allergiques...), les antalgiques, les vitamines et minéraux, et les substituts nicotiniques sont les 4 marchés les plus développés.

2.3 Pourquoi s'automédique-t-on ?

Différents facteurs incitent les patients à se soigner par eux-mêmes.

Dans la société actuelle, la notion de santé, auparavant un privilège, est devenue un droit. La maladie, la douleur, la souffrance sont considérées comme des échecs du système de santé, poussant ainsi les patients vers l'automédication. De plus, il subsiste une certaine croyance envers les « pouvoirs magiques » de la médecine. Il résulte de telles attentes, en ce qui concerne la santé du patient, que celui-ci reste en partie insatisfait, dégradant alors l'image de la médecine. Les médecins, moins disponibles car surchargés de travail (notamment en milieu rural), peuvent alors apparaître plus distants, voire méprisants, vis-à-vis de leurs patients. Ces derniers consultent alors moins souvent, d'une part, par peur de déranger le médecin pour rien, d'autre part, par difficultés à obtenir un rendez-vous. (Mollina, 1988) Poussant aussi les patients à pratiquer les médecines dites « douces » (par exemple, l'acupuncture, l'homéopathie).

Une nouvelle attitude de prévention se développe de plus en plus, il ne s'agit plus de traiter une douleur ou un symptôme mais d'améliorer un état non pathologique (améliorer ses capacités physiques ou intellectuelles) ou de prévenir un état pathologique (maladies infectieuses). (Assaly, Dürr, Schneiter, & Triolet, 2008)

La gestion du temps est aussi un élément essentiel qui contribue à l'automédication. En effet, le manque de temps pour une consultation médicale, la sensation de symptômes bénins, associée au manque de disponibilité du médecin et à la disponibilité grandissante des médicaments sans ordonnance, sont autant de facteurs qui poussent le patient à reléguer au second plan la consultation médicale. (Assaly, Dürr, Schneiter, & Triolet, 2008)

Enfin, l'aspect financier de l'automédication, est dans de nombreux pays une des principales motivations, puisque les médicaments prescrits sont, en général, plus onéreux que les médicaments d'automédication. En France, ce n'est pas le cas, la plupart des médicaments « conseil » ou « de médication familiale » sont plus chers que les médicaments prescrits et pourront être remboursés, représentant ainsi une économie aux yeux du patient. Restent les frais de la consultation médicale à avancer, qui peuvent poser problème et ainsi favoriser l'automédication.

2.4 Le libre-accès en France

2.4.1 *Mise en place du libre-accès*

En Juillet 2008, Roselyne Bachelot (Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative) a mis en place, en collaboration avec l'AFSSaPS, le libre accès de certains médicaments, en officine.

Parmi les 300 médicaments disponibles sans ordonnance, il a été établi une liste des médicaments pouvant se trouver en accès direct pour le patient. Des conditions sont nécessaires pour qu'un médicament soit inscrit sur cette liste :

- *« L'autorisation de mise sur le marché, n'indique pas qu'ils sont soumis à prescription au titre d'une des listes (I et II).*
- *Les indications thérapeutiques, la durée du traitement et les informations figurant dans la notice permettent leur utilisation, avec le conseil particulier du pharmacien d'officine, sans qu'une prescription médicale n'ait été établie*
- *Le contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise est adapté à la posologie et à la durée du traitement recommandé dans la notice.*
- *L'autorisation de mise sur le marché ou la décision d'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restriction en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique. »*

D'autre part, la mise en place des médicaments dans l'officine est réglementée : *« Ces médicaments doivent être présentés dans un espace dédié, clairement identifié, situé à proximité immédiate des postes de dispensation des médicaments et d'alimentation du dossier pharmaceutique, de façon à permettre un contrôle effectif du pharmacien. Ce dernier met à la disposition du public les informations émanant des autorités de santé relatives au bon usage des médicaments de médication officinale »*. Extrait du décret n°2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les pharmacies d'officine. Celui-ci modifie, en partie, le code de la santé publique, dans la section concernant la déontologie des pharmaciens.

Cette réforme fait suite à de nombreux travaux, et poursuit plusieurs objectifs :

- *« L'amélioration de l'accès des patients à une information adaptée et de qualité sur les médicaments qu'ils utilisent sans consultation médicale*

- *Offrir un choix éclairé et accompagné de conseils personnalisés, pouvant prendre en compte l'ensemble de leur parcours de soins (suivi du dossier pharmaceutique)*
- *Le maintien de toutes les garanties d'accessibilité, de disponibilité, et de sécurité sanitaire qu'apportent les officines en France (proximité, service de permanence, équipe professionnelle dédiée et responsable, soumise au contrôle de l'inspection de la pharmacie et de l'ordre des pharmaciens, absence de contrefaçons, obligation de refus de vente et d'orientation vers le médecin en cas de doute ...)*
- *Offrir des prix publics concurrentiels et améliorer le pouvoir d'achat des citoyens »*

Extrait du dossier de presse « Libre accès à certains médicaments devant le comptoir », Juillet 2008

2.4.2 Enjeux de la mise en place du libre accès

Si l'état plébiscite le libre accès, c'est qu'il souhaite, avec cette réforme, faire des économies pour l'assurance maladie. En effet, déjà en 2002, 1,7 milliards d'euros (en prix public) de médicaments avaient été achetés sans ordonnance, ce qui représente 3 à 4 fois les économies réalisées avec la substitution. Si l'on considère ces chiffres, on peut supposer que si l'on développe l'automédication, des économies encore plus importantes pourront être réalisées. Or, en France, le marché de l'automédication reste encore peu développé par rapport à nos voisins européens notamment. (Afipa, 2003) Smart Pharma Consulting estime à 30% les achats engendrés grâce au libre accès, qui permettraient d'éviter une consultation médicale, et donc des dépenses de l'assurance maladie. (Peny, 2001)

La France est l'un des seuls pays où les médicaments de prescription médicale facultative ont des prix plus élevés que les médicaments remboursés. Ceci s'explique par le fait que les prix des médicaments remboursés sont fixés par l'état, ce qui n'est pas le cas des médicaments non-remboursables. De plus, les taux de TVA (Taxe sur la Valeur Ajoutée) ne sont pas les mêmes. La réforme du libre accès permettrait alors d'avoir une offre plus transparente, voire une baisse des prix. Smart Pharma Consulting estimait à 5%, la baisse du prix des médicaments « OTC » par an, dans les 3 ans suivant la mise en place du libre accès. (Peny,

2001) Cela permettrait également une moins grande influence des pouvoirs publics sur les prix des médicaments. (Abecassis & Coutinet, 2007)

Le libre accès permet, contrairement au point de vue de la majorité des pharmaciens, de mettre en avant leur rôle. En effet, la qualité du conseil, la mise en place de dépistages à l'officine, et de campagnes d'information sont les points essentiels de la mise en place d'une automédication sécurisée par le pharmacien.

2.4.3 Evaluation de la réforme

2.4.3.1 Point de vue des pharmaciens

Les pharmaciens étaient, lors de l'annonce de la réforme, très réticents. Lors d'une enquête Ipsos en 2008, on constate que 84% des pharmaciens pensent qu'il s'agit d'une « mauvaise mesure », 71% pensent que ça ne permettra pas de faire d'économies à l'assurance maladie et 89% que ça ne responsabilisera pas les patients dans leur consommation médicamenteuse. 74% des pharmaciens interrogés sont également inquiets de l'évolution de cette réforme vers une vente des médicaments en grande surface. A ce stade, 25% des pharmaciens déclaraient qu'ils ne mettraient « jamais » en place de zone de libre accès dans leur officine. (Enquête réalisée au salon Pharmagora le 17 Mars 2008, sur un échantillon de 201 pharmaciens) (IPSOS, 2008)

En 2009, 1 officine sur 3 a mis en place un espace de libre accès. En 2010, 1 officine sur 2 (Afipa, 2011) et en 2011, 71% des officines l'ont mis en place. (Clausener & Guardiola, 2012)

2.4.3.2 Evolution des pratiques des patients

En 2009, environ un an après la mise en place du libre accès, une enquête Ipsos montre que les patients sont au courant de cette nouvelle mesure, puisque 90% des patients interrogés savent qu'il a été mis en place et 25% d'entre-eux ont déjà acheté un médicament en libre accès. On relève essentiellement des avis positifs sur cette réforme, puisque 63% des patients pensent que c'est une « bonne chose ». Cependant, on note un attachement certain pour le pharmacien, car 75% des personnes interrogées affirment que c'est à lui de délivrer les

médicaments. (Enquête réalisée sur un échantillon de 942 personnes de 18 ans et plus, en septembre 2009 pour l'Afipa). (Afipa, 2009)

En 2010, lors d'une enquête sur le libre accès, on constate que l'automédication est largement pratiquée en France, puisque 58% des personnes interrogées achètent des médicaments de prescription médicale facultative 1 à 4 fois par an. Cependant, même si un patient sur deux lit la notice, 78% continuent à pratiquer l'automédication dite « sauvage » (c'est-à-dire la réutilisation d'un reste de médicaments antérieurement prescrits). 9 patients interrogés sur 10 pensent tout de même que le conseil du pharmacien est indispensable, en l'absence d'ordonnance il sera sollicité dans 7 cas sur 10. Enfin, 77% des patients ne souhaitent pas que les médicaments soient vendus en grandes surfaces. (Enquête réalisée sur un échantillon de 511 personnes, âgées de 18 ans et plus, de décembre 2009 à Février 2010) (Afipa, 2010)

En 2011, les pratiques sont encore en hausse, puisque l'on observe une augmentation de 30% de la fréquentation des zones de libre accès et 55% des répondants ont déjà acheté 2 fois ou plus des médicaments dans la zone de libre accès. Le pharmacien a toujours un rôle de conseil primordial et est sollicité dans 7 cas sur 10 en l'absence d'ordonnance. Comme en 2010, les personnes interrogées préfèrent majoritairement la vente des médicaments en officine plutôt qu'en grande surface. (Enquête Afipa sur un échantillon de 468 personnes, Mars 2011) (Afipa, 2011). Une autre étude en septembre 2011, montre que les patients ont pris conscience de la notion d'automédication responsable, puisque 83% savent que ce n'est pas parce qu'il s'agit de médicaments vendus sans ordonnance qu'il ne faut pas prendre de précautions. (Etude TNS/AFIPA « Quelle perception de l'automédication et de l'information sur la santé en France ? » réalisé en septembre 2011 sur un échantillon de 963 répondants de 18 ans et plus).

2.5 Les enjeux de l'automédication

2.5.1 Les remboursements

Depuis quelques années, l'assurance maladie procède à des remboursements, pour les médicaments dont le Service Médical Rendu (SMR) a été jugé insuffisant. Tout d'abord, les vitamines en 1986 et 1987, puis les antiasthéniques en 1991, puis en 2003, une nouvelle liste de 60 médicaments, et 156 médicaments en 2006... (Abecassis & Coutinet, 2007) (Haute autorité de santé, 2009). D'une part, c'est une des sources d'alimentation du marché de l'automédication. D'autre part, cela engendre une assimilation de l'efficacité au remboursement, dévalorisant l'image des médicaments remboursés. Lors d'une étude de l'IMS (Intercontinental Marketing Services), on constate que pour 54% des personnes

interrogées, l'efficacité des médicaments qui ne sont plus pris en charge par l'assurance maladie n'est plus certaine (Etude IMS-Consumer Panel, réalisée sur un échantillon de 1000 individus en février 2006) (Afipa, 2006). Mais insuffisant ne signifie pas inefficace, la performance du médicament a été jugée comme n'étant pas suffisamment importante pour permettre un remboursement par l'assurance maladie. Aujourd'hui, le déficit de l'assurance maladie est tel, que l'on doit gérer les remboursements en fonction des progrès thérapeutiques. Le but principal étant de permettre l'accès de tous aux nouveaux médicaments innovants, il faut pour cela adapter la prise en charge collective. (Le Pen, Catherine, & Julia, 1997) (Haute autorité de santé, 2009) C'est pour cette raison que l'on préférera la notion de médicaments « non-prioritaires » à celle des médicaments à Service Médical Rendu Insuffisant. (Coulomb & Baumelou, 2007)

2.5.2 Les « switches »

Les switches ont permis aux laboratoires de compenser les baisses de chiffre d'affaire dues aux déremboursements et aux pertes de brevets, en déplaçant un médicament princeps vers le marché de la prescription médicale facultative. Ils permettent ainsi une certaine dynamisation et une plus grande crédibilité du marché de l'automédication. Les firmes pharmaceutiques sont plus indépendantes en ce qui concerne le marketing, la publicité et surtout au niveau du prix. (Abecassis & Coutinet, 2007)

De nombreuses molécules sont délistées dans les autres pays de l'union européenne mais ne le sont pas en France (Exemple : la dompéridone switchée au Royaume-Uni depuis 2010). C'est pourquoi l'AFIPA souhaite proposer des nouvelles molécules, à délistier en France, qui le sont déjà dans d'autres pays européens. (Clausener & Guardiola, 2012)

3 L'automédication chez la femme enceinte

3.1 Etude sur la consommation médicamenteuse pendant la grossesse

Cette étude a été réalisée auprès de 250 femmes enceintes à différents stades de grossesse, en consultation au centre hospitalier universitaire de Toulouse, d'Août 1994 à Octobre 1995.

On a observé que 84% des patientes ont été exposées à des médicaments dans la semaine précédant l'interrogatoire. Cela représente 2,2 +/- 1,6 médicaments. L'automédication représente 1 patiente sur 5 et 11% de médicaments consommés. Il s'agit principalement de prises ponctuelles (55%), mais pour 6% il s'agit de prises chroniques.

Les 10 principales classes thérapeutiques utilisées en automédication sont, par ordre décroissant d'importance :

- Le paracétamol
- Les antiacides et pansements gastriques
- Les laxatifs
- L'Aspirine®
- Les veinotoniques
- Les hépatotropes
- Les médicaments ORL (Oto-rhino-laryngo)
- L'homéopathie
- Les antiémétiques
- Les antispasmodiques

Il n'y a pas de différence de la fréquence de l'automédication en fonction de la période de grossesse. D'autre part, les critères d'âge, de pays d'origine, de vie en milieu rural ou urbain n'ont pas non plus d'influence sur le comportement d'automédication. On remarque simplement que les femmes qui prennent des médicaments en automédication ont tendance à être de plus grandes consommatrices de médicaments en général (prescrit ou non).

Sur les 199 issues de grossesses connues, on constate 7% de malformations. Cependant, aucune malformation recensée n'a pu être reliée à la prise d'un des médicaments rencontrés dans l'étude.

Au travers de cette étude, on constate que l'automédication était en 1995 pratiquée par 20% de la population étudiée, ce qui doit renforcer la vigilance et le rôle d'information du pharmacien. (Damase-Michel, Lapyre-Mestre, Moly, Fournié, & Montastruc, 2000)

3.2 Etude sur les facteurs socio-économiques des femmes enceintes qui s'automédiquent

Cette étude a été réalisée dans les hôpitaux universitaires de Strasbourg, sur 263 patientes, lors d'une consultation prénatale, de Septembre à Décembre 2000.

On remarque une exposition médicamenteuse importante, puisque 91% des femmes interrogées ont pris un médicament le jour de l'enquête. Il s'agit à 21,3% d'automédication.

Comme dans la précédente étude, les deux premières classes thérapeutiques consommées par les patientes sont les antalgiques et les médicaments de la classe gastro-entérologique.

Environ la moitié des patientes qui s'automédiquent (51,8%) ont eu une information concernant le risque lié à la prise des médicaments pendant la grossesse. Et une part mineure de femmes a pris des médicaments en automédication qui peuvent être potentiellement dangereux.

Parmi les patientes qui s'automédiquent, l'étude n'a pas permis de faire ressortir des différences notables concernant les facteurs socio-démographiques et les habitudes de vie. (Schmitt B. , 2002)

3.3 Enquête sur les connaissances de femmes enceintes qui s'automédiquent

Cette étude est réalisée sur 166 femmes enceintes venues en consultation au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse pendant l'été 2005.

On relève une proportion de 15% de femmes qui se sont automédiquées dans la semaine précédant le questionnaire. Les médicaments utilisés étaient : les antalgiques, l'homéopathie, les anti-acides, les laxatifs, les antispasmodiques.

Cependant, un peu moins de la moitié des femmes interrogées ne connaissaient pas le risque lié à la prise d'ibuprofène ou d'aspirine. Ceci montre le travail d'éducation des femmes enceintes notamment qu'il reste à fournir. (Prescrire, 2008)

3.4 Enquête sur la pratique de l'automédication pendant la grossesse

223 femmes enceintes ont participé à cette enquête, d'une durée de 2 mois et demi, au CHU de Reims.

Une proportion de 23,3% de femmes avait déjà pris un médicament au cours de leur grossesse. On relève ici que les femmes qui s'automédiquent sont plutôt des femmes ayant un niveau d'étude plus élevé que la population générale.

Les classes thérapeutiques principalement consommées sont proches de celles repérées dans la première étude :

- Antalgiques (paracétamol)
- Antiacides et pansements digestifs
- Anti-émétiques
- Antispasmodiques
- Veinotoniques
- Vitamine C
- Homéopathie

Les principales raisons de cette automédication sont : l'identification de pathologies connues, les « connaissances médicales » et le manque de temps pour consulter.

En ce qui concerne l'information des patientes sur les risques liés à l'automédication, 59% de celles qui la pratiquent, ont reçu l'information. Ce taux est relativement faible si l'on considère le potentiel tératogène, voire foetotoxique de certains médicaments.

On relève une connaissance faible des femmes enceintes qui s'automédiquent, puisque 35,3% d'entre-elles ne connaissent pas de médicament contre-indiqué pendant la grossesse. (Mikou, Buire, & Trenque, 2008)

Partie 3 :

Contribution de la
pharmacovigilance dans
l'appréciation du risque
médicamenteux pendant
la grossesse

1 Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

1.1 Définition

« *La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique* ». (République Française, 2011)

Lorsqu'un médicament est commercialisé, les données sont limitées car les études sont réalisées sur des échantillons relativement petits et sur des périodes courtes. La surveillance post-commercialisation permettra alors d'obtenir plus d'informations sur la sécurité et l'innocuité du médicament.

1.2 Historique

En 1961, le drame de la thalidomide suite à la découverte du lien avec la phocomélie en cas d'exposition *in utero*, a mis l'accent sur une des défaillances du circuit du médicament : la veille sanitaire. Une dizaine d'années plus tard, en 1971, la découverte d'effets indésirables sur les filles des mères ayant pris du Distilbène® pendant leur grossesse, a accéléré la mise en place de la première vigilance en France.

Les premiers centres de pharmacovigilance sont créés en 1973, sous l'influence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). On dénombre à ce moment, 6 centres hospitaliers et 1 centre national de pharmacovigilance. En 1976, ce système est validé par un arrêté. Mais ce n'est qu'en 1980 que le terme de pharmacovigilance est retrouvé dans un texte de loi (Loi Talon, 7 juillet 1980). En 1982, les bases du système de recueil des effets indésirables sont posées, la Commission Nationale de Pharmacovigilance et le Comité Technique font leur apparition. Peu à peu, le réseau s'étend et 15 centres sont présents sur le territoire français en 1979, 29 en 1986 et enfin 31 à partir de 1995. La déclaration des effets indésirables inattendus et/ou graves, devient obligatoire pour tous les prescripteurs à partir de 1984. Pour les pharmaciens, cette obligation de déclaration ne rentre en vigueur qu'en 1995. Depuis décembre 2011, les professionnels de santé doivent déclarer « tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament » et plus seulement les effets indésirables graves et/ou inattendus. De plus, depuis juin 2011, les patients peuvent aussi déclarer des effets indésirables, grâce à un formulaire différent de celui des professionnels de santé et disponible sur le site de l'ANSM.

1.3 Organisation

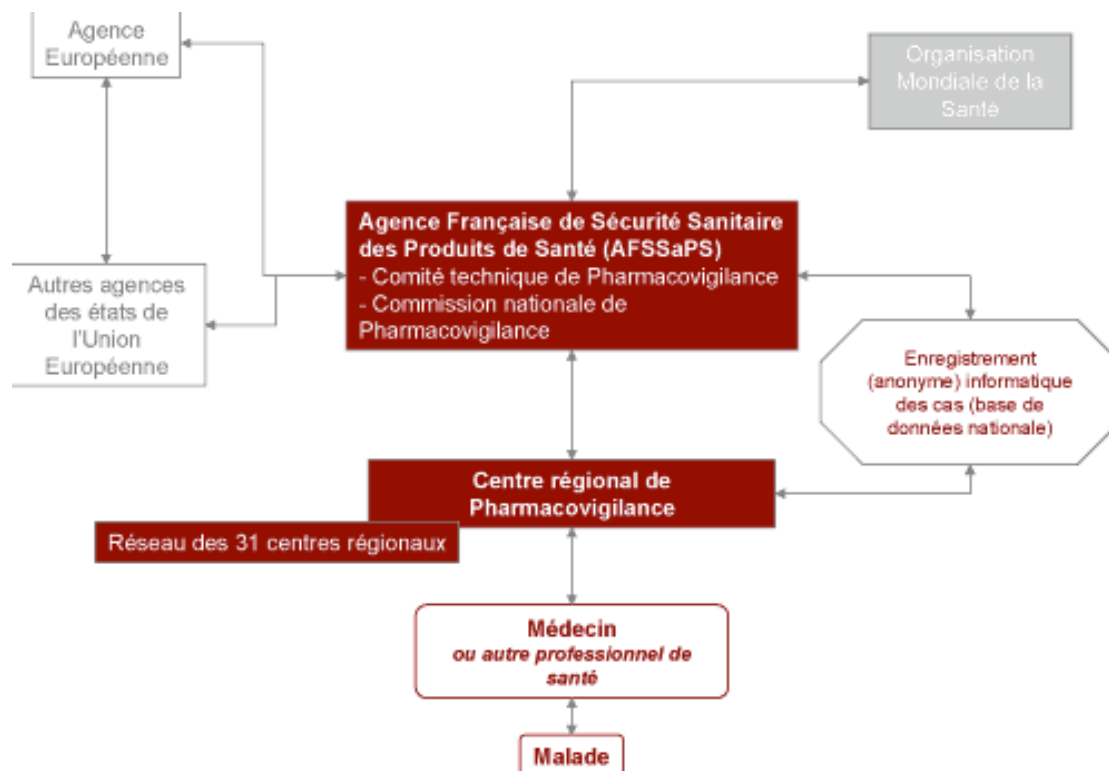


Figure 21 : Organisation de la pharmacovigilance en France (Département de pharmacologie de Bordeaux)

Depuis le décret du 1^{er} Mai 2012, l'AFSSAPS est devenue l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

Le système de surveillance est divisé en plusieurs acteurs et à différents niveaux afin de coordonner la surveillance post-marketing des médicaments.

Les professionnels de santé déclarent les effets indésirables et demandent des informations aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Le recueil des notifications est dit « décentralisé ».

Les CRPV sont implantés dans les centres hospitaliers universitaires (CHU). Ils doivent, après avoir analysés les déclarations, transmettre les informations au comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM. Celui-ci, composé des représentants des 31 CRPV, coordonne et évalue les informations recueillies par les CRPV. Il peut ensuite mettre en place des enquêtes si un problème particulier lié à l'utilisation d'un médicament apparaît. La

Commission nationale de pharmacovigilance est une « instance consultative », qui examine les résultats des enquêtes de pharmacovigilance réalisées par le comité technique et émet des avis auprès de la direction de l'évaluation de l'ANSM, qui prendra les décisions. Ces décisions vont de la surveillance d'un médicament, à la modification de son AMM, voire au retrait du médicament.

Au niveau européen, le système français de pharmacovigilance est en inter-relation avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, European Medicines Agency). Celle-ci est basée à Londres et permet d'échanger sur les différentes données de pharmacovigilance de chacun des 27 états membres, en ce qui concerne les médicaments ayant une AMM européenne (Afssaps, 2011) (ANSM, 2012) (Dhanani & Kreft-Jais, 2004). Elle travaille aussi avec d'autres agences en dehors de l'union européenne, notamment la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis, Health Canada au Canada, Swissmedic en Suisse, « The Ministry of Health, Labour and Welfare » et « the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency » au Japon, « the Therapeutic Goods Association » et « the Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority » en Australie, « the Ministries of Health and of Agriculture and Forestry » en Nouvelle-Zélande. (European Medicines Agency, 2012)

1.4 Cadre d'action

La pharmacovigilance s'applique dès qu'il s'agit d'un médicament ou d'un « produit à finalité sanitaire » et que l'on détecte un défaut d'efficacité, un abus ou mésusage, un effet indésirable, une utilisation hors AMM, une interaction avec un ou plusieurs produits, une utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement ou une erreur médicamenteuse ayant entraîné un effet indésirable. (Afssaps, 2011) (World Health Organization, 2002)

1.5 Rôles des CRPV

Les principales missions des CRPV sont :

- Le recueil et l'évaluation des informations : les centres régionaux recueillent les effets indésirables médicamenteux, notamment ceux qui concernent l'abus de médicaments, le mésusage, la grossesse et l'allaitement, les erreurs médicamenteuses, les surdosages, les expositions professionnelles, et les absences ou pertes d'efficacité. Ensuite, on évalue le lien entre la prise du médicament, et la

survenue de l'effet en se basant sur des critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques. Le suivi est aussi nécessaire au dossier, et notamment lorsqu'il s'agit d'une prise de médicament au cours de la grossesse. Ces informations sont ensuite résumées et saisies dans la base nationale de pharmacovigilance, et le déclarant est informé de l'issue de sa notification.

- Le renseignement, l'information et la formation des professionnels de santé : les centres régionaux constituent la référence en matière d'informations sur le médicament lui-même, c'est-à-dire au niveau de la iatrogénie, des risques lors de la grossesse ou l'allaitement. Ils peuvent ainsi être sollicités par les professionnels de santé. Les centres ont également une mission de formation des professionnels de santé, dans les domaines de la pharmacovigilance, de la iatrogénie médicamenteuse, et du bon usage du médicament en général.
- L'expertise, le conseil et l'enquête : à la demande de l'ANSM ou de l'ARS, les centres peuvent être amenés à participer et à réaliser des enquêtes afin d'évaluer un risque médicamenteux particulier.
- La contribution au progrès scientifique : les centres ont également pour mission de participer au développement des connaissances scientifiques dans le domaine de la pharmacovigilance et des mécanismes pharmacologiques de effets indésirables. Ceci peut être alors développé dans des publications.

1.6 Le CRPV de Nantes et les « questions-grossesse »

Le CRPV de Nantes fait partie du service de pharmacologie clinique du CHU de Nantes, dirigé par le Professeur Pascale Jolliet. Ce service comprend aussi le laboratoire de toxicologie clinique et le CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance).

Les praticiens qui souhaitent une recherche approfondie sur un produit, à propos du risque lié à une exposition pendant la grossesse, contactent le CRPV. Celui-ci recueille alors des informations concernant le ou les produits pris, la durée de prise, le stade de la grossesse, ainsi que des informations concernant la patiente et ses antécédents médicaux. Le CRPV effectue ensuite des recherches sur les différentes sources disponibles (Ouvrages spécialisés,

Micromedex, publications...). Puis, une réponse par courrier est effectuée au praticien ayant posé la question. Un suivi de ces dossiers est ensuite réalisé afin de connaître l'issue de la grossesse et de savoir si une ou plusieurs malformations sont survenues ou non. Cependant aucun suivi à plus long terme n'a lieu, ne permettant pas le recueil des effets à plus long terme de certains médicaments puisque certaines malformations n'apparaîtront que plusieurs années après la naissance, voire sur les générations descendantes.

1.7 Question du risque médicamenteux chez la femme enceinte

Il existe différentes situations cliniques, où l'on s'interroge sur le risque lié à l'exposition à un médicament :

- La démarche est dite *préventive* lorsque l'on se pose la question avant que le médicament soit pris par la femme enceinte ou avant le début de la grossesse. Donnant ainsi la possibilité au prescripteur de se renseigner, sur les molécules les plus connues et les plus sûres pour traiter la mère ou future mère.
- Parfois, la prise de médicament a lieu alors que la grossesse n'est pas encore connue. La démarche est dite *prospecte*. Il s'agit alors d'évaluer le risque pour l'enfant mais sans affoler la mère. En réalité, peu de médicaments nécessitent un avortement thérapeutique, car même un médicament tératogène n'entraîne pas des malformations dans 100% des cas (par exemple, pour la thalidomide, le taux de malformations est de 40%).
- Lorsque l'enfant présente, à la naissance, des malformations ou une pathologie néonatale, il convient d'en rechercher la cause. La possibilité d'une exposition à un médicament au cours de la grossesse est envisagée, au même titre que d'autres causes possibles (génétique par exemple). La démarche est dite *rétrospective*.

(Bavoux, Elephant, Rey, & Pons, 2001) (Vidal Recos, 2011)

La prescription de médicaments chez une femme enceinte est basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque, au cas par cas. Parfois, le bénéfice lié au traitement d'une condition maternelle, est supérieur au risque engendré, par la prise médicamenteuse, pour le fœtus. Il ne faut pas hésiter à traiter la mère, l'erreur est souvent de « sous-traiter », pouvant entraîner la décompensation de la pathologie en cours. Il convient alors d'apporter une information suffisante aux mères qui vont être traitées afin de leur permettre d'adhérer à leur prise en charge, car certaines mères ont peur de « faire du mal » à leur futur enfant.

(Elefant, Vauzelle, & Cournot, Médicaments et grossesse, 2007)

2 Résultats des données du Centre régional de pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010

2.1 Méthode

Les données utilisées ici sont issues des archives du CRPV de Nantes, de 1987 à 2010. On recense un nombre total de 2646 produits issus des questions qui émanent de praticiens exerçant en Vendée (85) ou en Loire-Atlantique (44). Il s'agit de toutes les questions concernant une exposition à un médicament issues d'une prescription ou de l'automédication, un produit chimique ou autre pendant la grossesse (ou une suspicion de grossesse). Nous utiliserons uniquement les questions concernant des médicaments définis comme des médicaments de prescription médicale facultative (PMF), car les dossiers ne permettaient pas de savoir si la prise a eu lieu en automédication ou non (Annexe n°3 et 4).

Afin de connaître les issues des grossesses qui ont fait l'objet d'une question au CRPV, un travail important est réalisé. Pour cela, un courrier est systématiquement envoyé au praticien quelques temps après le terme prévu de la grossesse. Un deuxième courrier est renvoyé si le premier n'a donné lieu à aucune réponse. En l'absence de réponse du praticien à ce deuxième courrier, le dossier est classé « perdue de vue » (Annexes n°5 et 6).

2.2 Résultats

2.2.1 Types de questions

Sur les 2646 produits qui ont suscité une question, on remarque une majorité de médicaments à prescription médicale obligatoire (PMO), puisque cela correspond à 86,7% des questions. Les produits de prescription médicale facultative (PMF) représentent seulement 11,2% des questions, c'est à dire 297 produits (Figure 22).

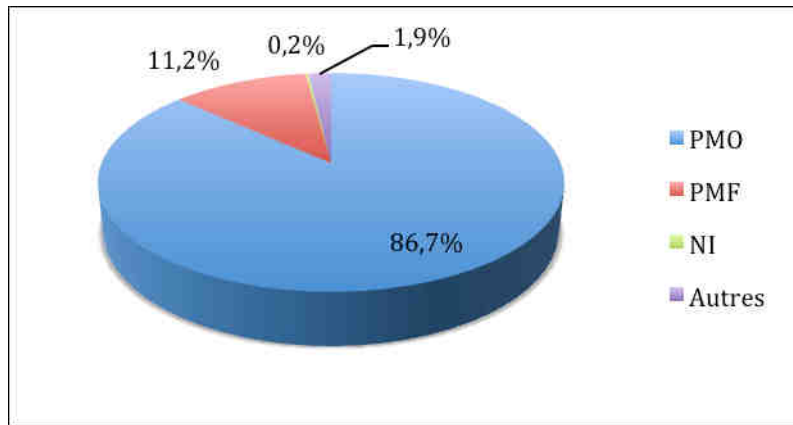


Figure 22 : Types de questions posées par les praticiens

Le reste des questions concerne des produits chimiques, drogues, et expositions à des examens.... (1,9%), et des produits qui n'ont pas pu être identifiés (NI) à cause d'un problème d'orthographe au niveau du nom commercial ou de la DCI (0,2%). Il s'agit de : « Serenyl », « Orkan », « Mutozine », « Phosphoforme », « Exatine », « Igoline ».

Parmi les questions qui concernent des produits pouvant être utilisés en automédication, on distingue 90,6% de médicaments et 9,4% de produits qui ne sont pas des médicaments, il s'agit de produits de parapharmacie, de compléments alimentaires et de produits de phytothérapie ou d'aromathérapie (Figure 23).

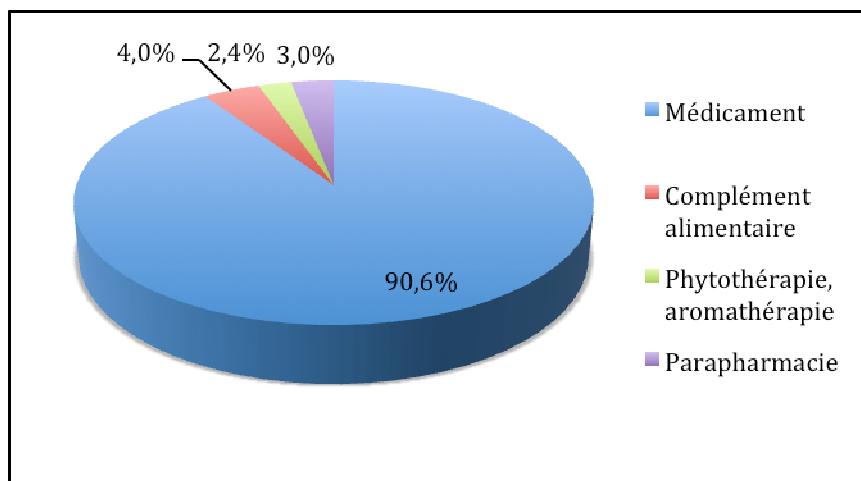


Figure 23 : Classification des questions sur les produits de Prescription Médicale Facultative

Au cours des années, le nombre moyen de questions par années est resté stable, puisque l'on a observé environ 13 questions en lien avec des produits de PMF par an, dans les années 1990

et dans les années 2000.

Pour la suite des résultats, nous avons choisi de nous baser uniquement sur l'échantillon des questions représentant des produits de prescription médicale facultative, qui représente 297 questions.

2.2.2 Praticiens

On observe une majorité de médecins généralistes (42,1%) posant des questions concernant des produits de prescription médicale facultative, viennent ensuite les spécialistes libéraux (27,3%) et les spécialistes des hôpitaux (15,5%). Les pharmaciens libéraux n'arrivent qu'en 4^{ème} position avec 7,7% des questions (Figure 24).

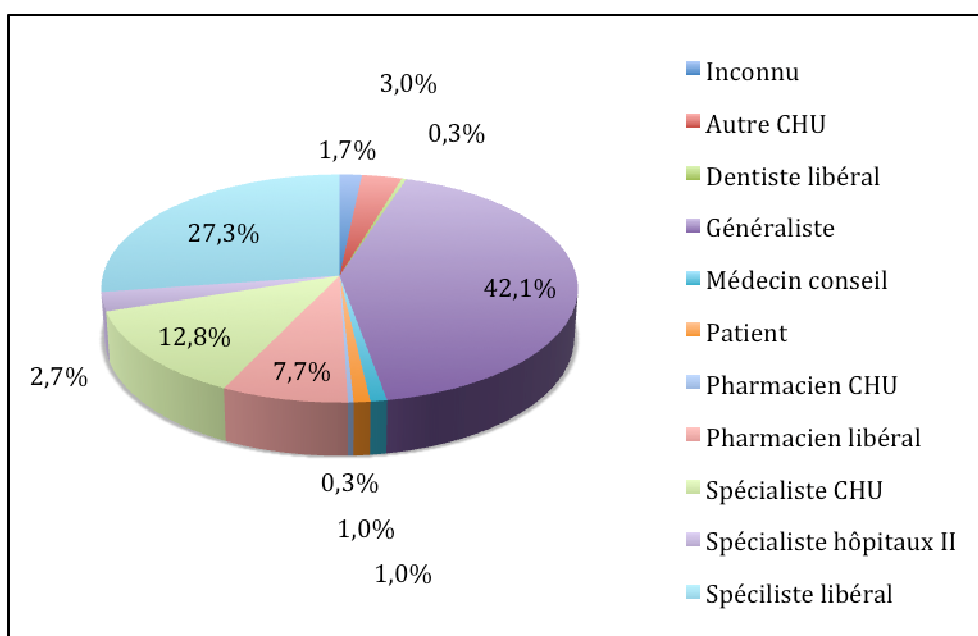


Figure 24 : Répartition des praticiens posant les questions

Si l'on considère uniquement les questions posées par les pharmaciens libéraux (7,7%), le taux de questions concernant des produits de prescription médicale facultative représente 28% des questions (Figure 25).

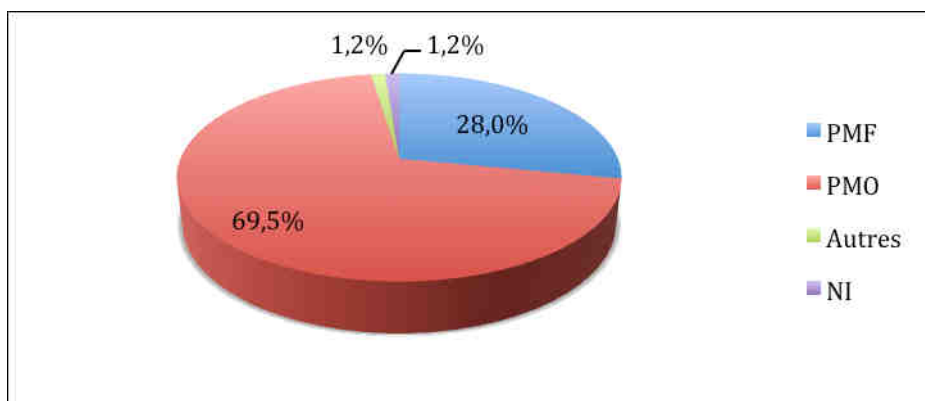


Figure 25 : Répartition des questions posées uniquement par les pharmaciens libéraux

2.2.3 Classes thérapeutiques

Les produits ont été classés selon les indications ou les situations cliniques définies dans l'annexe I de l'AFSSaPS, parue au BO du 15/09/2005 (cf. partie 2).

Les quatre catégories qui se détachent sont les médicaments des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, constipation, oxyures ...) qui représentent 22,9% des questions, puis les médicaments des pathologies de la sphère ORL (pharyngite, rhume, rhinite allergique...) qui représentent 20,5%. Les médicaments de la prise en charge de la douleur (principalement les antalgiques et les anti-inflammatoires) arrivent en 3^{ème} position avec 14,1% des questions. En 4^{ème} position, on retrouve les médicaments des troubles des voies aériennes supérieures (toux productive et non productive) avec 12,1% des questions (Figure 26).

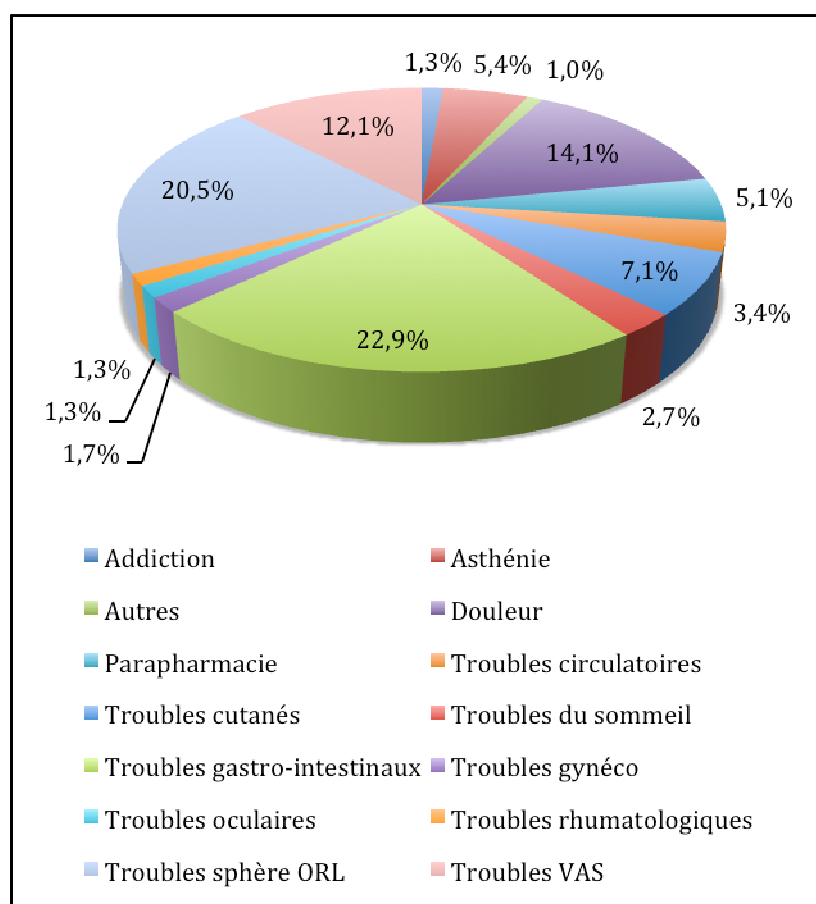


Figure 26 : Classification des médicaments suscitant le plus de questions

Si l'on considère uniquement les questions de l'année 1987, on remarque que déjà ces 4 mêmes catégories faisaient partie des questions suscitant le plus d'intérêt et cette tendance est restée stable depuis.

Dans la catégorie des médicaments des troubles gastro-intestinaux, on retrouve une majorité de 25 questions portant sur le flubendazole. Les laxatifs concernent 9 questions (sans qu'un type de laxatif ressorte particulièrement). 8 questions sur les anti-diarrhéiques ont été répertoriées, comprenant 4 cas sur le lopéramide et 4 cas sur le nifuroxazide. Les anti-ulcéreux, comprenant les inhibiteurs de la pompe à protons (pantoprazole et oméprazole) et les anti-acides (alginates, sels de calcium, sels de magnésium...) représentent 6 cas. Les médicaments des troubles dyspeptiques sont observés dans 5 questions, les anti-émétiques, dans 4 questions seulement.

Parmi les médicaments des pathologies de la sphère ORL, on retrouve une majorité de questions sur les anti-histaminiques (25), dont 2 sur la cétirizine et 8 dans des spécialités combinées pour le traitement du rhume. Les questions concernant la pseudoéphédrine

représentent 13 cas, que ce soit dans des spécialités combinées (Actifed®, Rhinadvil®) ou seule (Sudafed®). Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles ORL ont été observés dans un nombre moins important de questions (13), dont 5 cas sur l'apha-amylase. Les collutoires comprenant le plus souvent un antiseptique et un anesthésique local sont retrouvés dans 6 questions, tandis que les pastilles ayant les mêmes propriétés concernent seulement 2 cas.

Les médicaments de la prise en charge de la douleur sont principalement représentés, dans cette étude, par les anti-inflammatoires stéroïdiens, notamment l'ibuprofène (13 cas) et l'Aspirine® (10 cas). Il en résulte une part de 7,7% de questions en lien avec des AINS. Les antalgiques de palier I concernent 10 cas, dont 6 questions sur le paracétamol et 4 sur le phloroglucinol. La codéine, souvent associée au paracétamol, voire à la caféine, n'est observée que dans 3 cas.

La prise en charge des troubles des voies aériennes supérieures est centrée sur les fluidifiants bronchiques (17 cas), dont 9 questions sur l'acétylcystéine et 6 sur l'ambroxol. Les questions sur les anti-tussifs sont plus variées et représentent 13 cas, dont 3 questions sur la codéine.

On note que les médicaments des troubles cutanés, notamment les traitements des pédiculoses du cuir chevelu et la gale représentent 7,1% des questions. Ils arrivent au 5^{ème} rang. Ensuite, les médicaments de la prise en charge de l'asthénie, comprenant les vitamines et oligo-éléments, arrivent en 6^{ème} position avec 5,4% des questions. Les autres classes (troubles du sommeil, troubles circulatoires, produits de parapharmacie...) ne sont observées que dans un nombre minimal de cas.

2.2.4 Voie d'administration

Parmi les produits qui sont concernés dans les questions, on remarque qu'une large majorité sont pris par voie générale (84,5%), seules 15,5% des questions concernent des produits administrés au niveau local (crème, ovule, collutoire, solution oculaire, spray nasal, lotion pour le cuir chevelu...) (Figure 27).

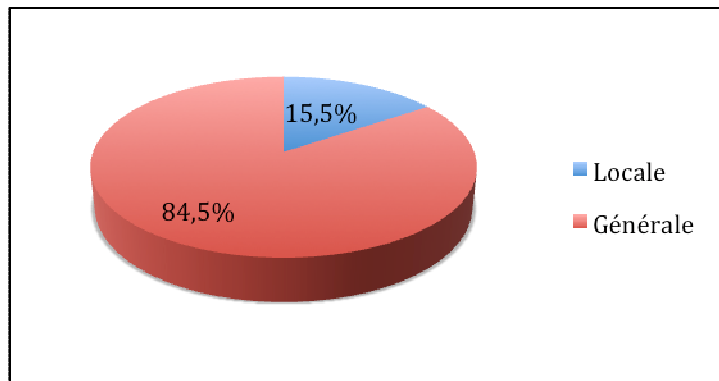


Figure 27 : Voie d'administration des produits ayant suscité une question

2.2.5 Prise du produit

Parmi les grossesses dont le suivi a pu être obtenu, on a observé un taux de 3,6% de femmes enceintes qui n'ont pas pris le produit ou le médicament. Étant donné qu'aucune information n'a été précisée lors du suivi des 161 autres femmes enceintes, on considère qu'ils ont été pris par la patiente (Figure 28).

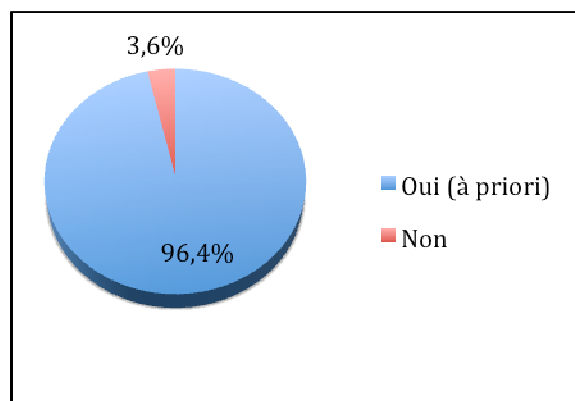


Figure 28 : Prise du produit par la patiente

2.2.6 Issues des grossesses

Au CRPV, les suivis des femmes enceintes pour lesquelles une question sur l'exposition à un médicament ou un produit avait été posée, n'ont été mis en place qu'à partir de 1996. Les statistiques réalisées sur les issues des grossesses sont réalisées seulement sur les issues connues, qui représentent 197 questions. On note une majorité de 70,6% issues favorables, seules 15,7% ont été « perdues de vue » (Figure 29).

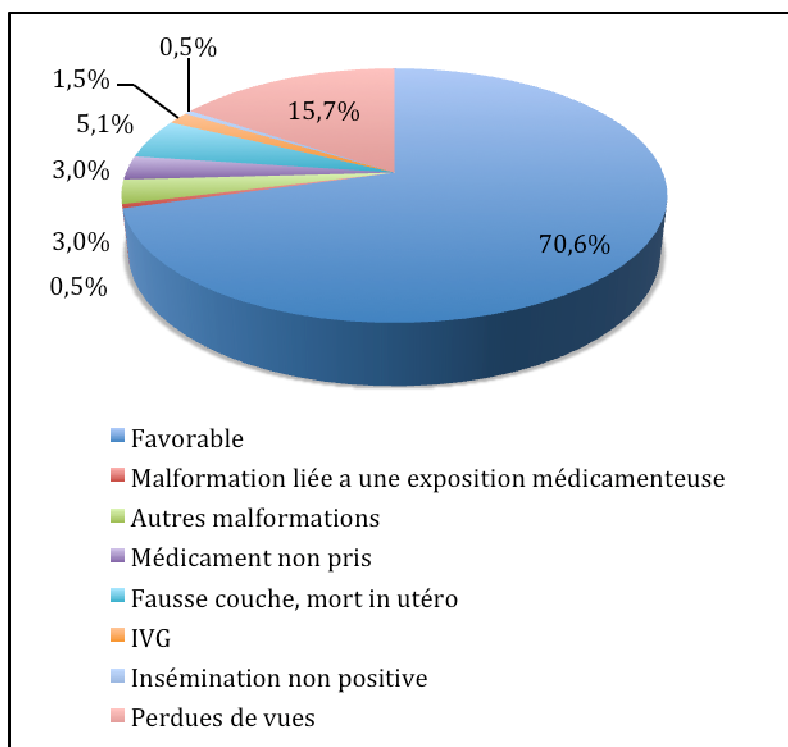


Figure 29 : Issues des grossesses

Parmi les autres issues de grossesses, un seul cas de malformation a été relié à une prise médicamenteuse. Il s'agit d'un cas d'exposition, à partir de la 5^{ème} semaine d'aménorrhée, à 3 médicaments de façon concomitante, dont un seul appartient à la classe des médicaments de PMF (EUPHYTOSE®). En effet, la patiente prenait aussi du STILNOX® et du PROZAC®. A la naissance, sont détectés, une malformation des membres et un souffle cardiaque. L'imputabilité de chaque médicament pour les deux effets est « douteuse ». (Begaud, Evreux, Jouglard, & Lagier, 1985)

D'autres malformations ont été observées, mais aucun lien avec l'exposition au médicament

ou produit de PMF n'a pu être établi, cela concerne 3% des cas. Dans 7,1% des cas, la grossesse n'a pas été poursuivie jusqu'au terme pour différentes raisons, puisque l'on observe 5,1% de fausses couches, 1,5% d'interruption volontaire de grossesse, et 0,5% de cas d'insémination non positive (dans ce cas, la question avait été posée dans un contexte de suspicion de grossesse). Dans 3% des cas, le médicament ou produit n'a pas été pris par la femme enceinte.

2.2.7 Etude d'un échantillon de 97 femmes

Nous avons choisi un échantillon de 97 femmes issues des questions de 2002 à 2010 afin d'étudier l'âge, la période de la question par rapport à la grossesse, la démarche plutôt préventive ou non et enfin l'étude plus précise des issues des grossesses ayant été poursuivies. En effet, pour des raisons de disponibilités des archives du CRPV, il n'a pas été possible de recueillir ces données plus précises pour la totalité des questions concernant des médicaments ou produits de PMF.

2.2.7.1 Âge

La majorité des femmes concernées par des expositions à des médicaments ou produits de PMF ont entre 30 et 34 ans (35,1%). Les femmes de 25 à 29 ans représentent 20,6%, tandis que celles âgées de 35 à 39 ans représentent 19,6%. Dans 17,5% des cas, l'âge de la patiente n'est pas connu. Les femmes ayant moins de 25 ans ou plus de 40 ans restent minoritaires (Figure 30).

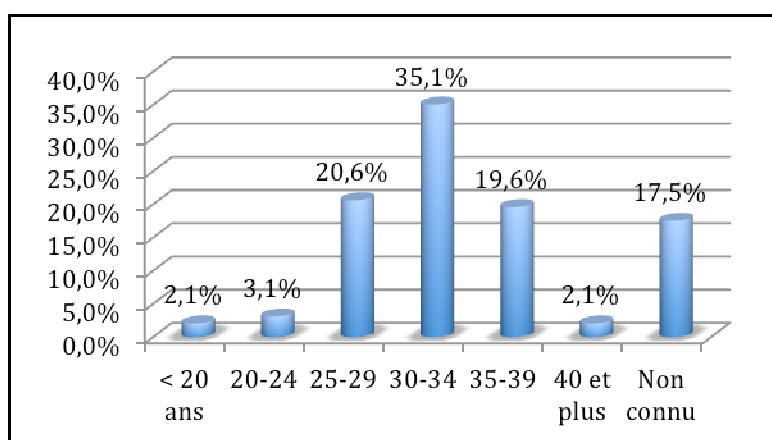


Figure 30 : Répartition des femmes enceintes par tranches d'âges

2.2.7.2 Période de prise du médicament

La période suscitant le plus de questions est le premier trimestre, avec 63,9% des questions. Le deuxième trimestre suscite 19,6% des questions et le troisième trimestre 14,4%. L'étude par année, n'a pas révélé de modifications des tendances dans les périodes suscitant le plus d'inquiétude (Figure 31).

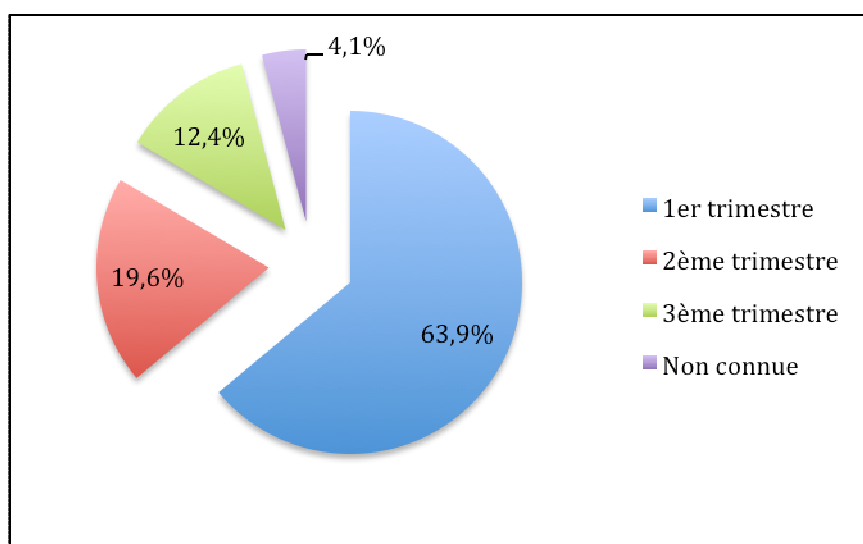


Figure 31 : Période de prise du médicament

2.2.7.3 Démarche préventive ou non

Dans la majorité des cas, la question est posée suite à la prise du médicament ou produit de PMF (58,8%). Cependant, dans 27,8% des cas, les questions ont été posées dans une démarche préventive. Ceci a engendré l'absence de prise dans 11,1% des cas (Figure 32).

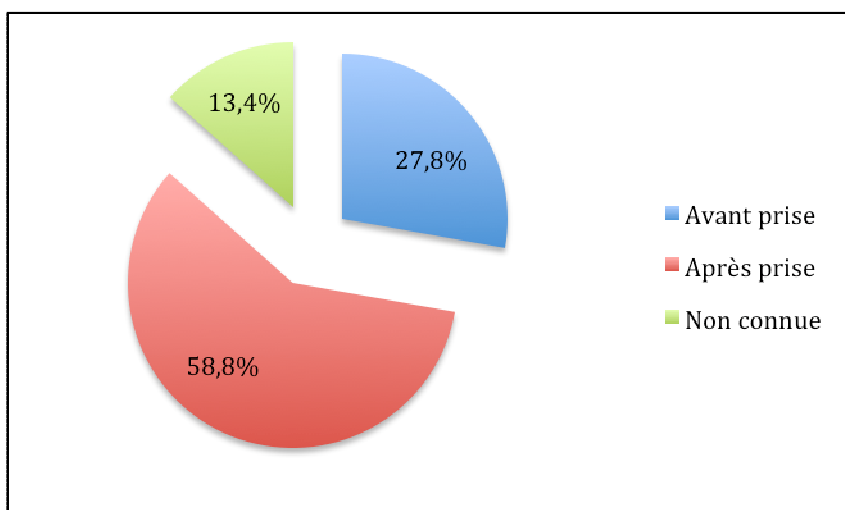


Figure 32 : Démarche préventive ou non de la question

2.2.7.4 Accouchement

Parmi les issues connues, il a été possible de déterminer si l'accouchement a eu lieu à terme ou prématurément. Dans 61,9% des cas, l'accouchement a eu lieu à terme. On dénombre 5,2% de prématurité. La naissance est dite prématurée si elle a lieu avant 36 semaines d'aménorrhée. Dans 21,6% des cas, cette donnée n'est pas précisée. Les 11,3% restants constituent les cas où la grossesse a été arrêtée précocement (fausse couche, IVG) et les cas d'absence de prise du médicament ou produit de PMF (Figure 33).

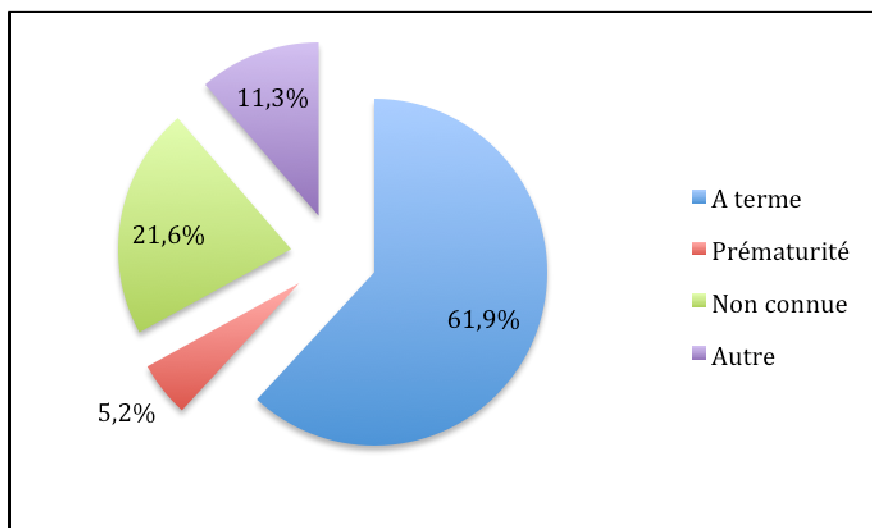


Figure 33 : Période d'accouchement

2.2.7.5 Nouveau-né

L'objectif des suivis est aussi d'obtenir des informations sur les nouveau-nés issus de ces grossesses exposées. Ainsi on recueille le score d'Apgar et le sexe.

Concernant l'Apgar, il n'a pu être obtenu que dans la moitié des cas environ (49,5%). Parmi les cas connus, ils sont tous à 10 à 1 ou à 5 min (Figure 34).

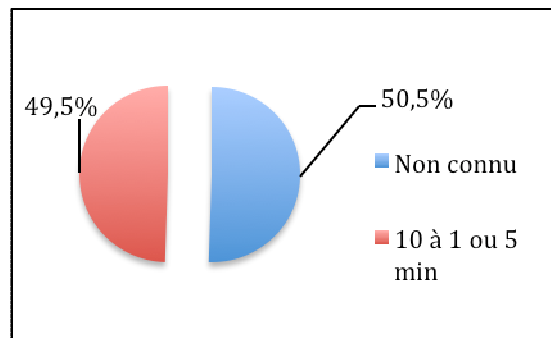


Figure 34 : Apgar des nouveau-nés

Le sexe de l'enfant est connu pour 65% des cas (Figure 35). On dénombre alors un nombre plus important de filles (39,2%) que de garçons (25,8%).

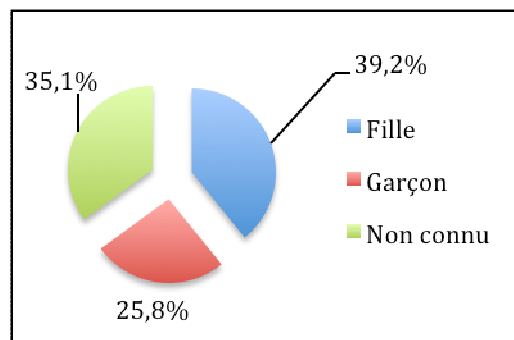


Figure 35 : Sexe des nouveau-nés

2.3 Discussion

En France, les drames de la thalidomide et du Distilbène® ont permis une prise de conscience dans le monde médical et notamment en ce qui concerne la notion de risque liée à la prise de médicaments pendant la grossesse. La pharmacovigilance permet d'encadrer ce processus.

Dans ce travail, il a été choisi de se concentrer sur les questions posées au CRPV de Nantes et

plus précisément les questions qui concernent des médicaments ou produits de prescription médicale facultative. Celles-ci représentent seulement 11,2% des questions posées. Ceci est attendu, puisque la majorité des professionnels de santé qui posent des questions au CRPV sont des médecins, qui s'interrogent essentiellement sur les médicaments de prescription médicale obligatoire.

Ce bilan des questions du CRPV de Nantes s'étale de 1987 à 2010, et la mise en place du libre-accès des médicaments a eu lieu courant 2008. Or, il n'a pas été observé d'augmentation significative du nombre de questions d'automédication durant les années 2009 et 2010. Le recul est trop peu important pour permettre une analyse de l'impact de la mise en place du libre accès sur les questions en lien avec l'automédication, au CRPV.

Les médecins généralistes sont les professionnels de santé, les plus amenés à rencontrer les patientes, lors de la prise en charge de pathologies aiguës notamment. C'est pourquoi ce sont les premiers à poser des questions au CRPV (41,8%). Les spécialistes, libéraux ou non, arrivent ensuite puisqu'ils sont amenés à prendre en charge des patientes ayant parfois des pathologies chroniques. Les questions des pharmaciens d'officine ne représentent que 7,7% des cas, malgré qu'ils soient en première ligne face à cette pratique. Ils semblent moins sensibilisés à la demande de renseignements au CRPV. Pourtant, plusieurs études ont montré qu'environ un quart des femmes enceintes pratiquent l'automédication (Mikou et al, Schmitt et al, Damase-Michel et al). Mais si l'on considère uniquement les questions posées par les pharmaciens, le nombre de questions concernant les médicaments et produits de PMF représentent une plus grande part que dans l'échantillon entier, ce qui confirme la place prépondérante du pharmacien dans l'automédication. Un questionnaire réalisé par le CRPV de Toulouse auprès de 103 médecins généralistes et de 104 pharmaciens libéraux en 2006, a montré que le risque malformatif de certains médicaments est mal connu de ces prescripteurs ou dispensateurs. On note une proportion de 15% qui ne connaissent pas les risques liés à l'exposition aux AINS en fin de grossesse. (Service de pharmacologie clinique et Centre de pharmacovigilance du CHU de Toulouse, 2011) Les questions posées par les patientes elles-mêmes ne représentent qu'1% des questions. En effet, dans certains cas particuliers les patientes peuvent être amenées à poser des questions au CRPV, cependant, la réponse sera adressée au professionnel de santé (médecin, pharmacien...) renseigné par la patiente.

Selon les chiffres de l'AFIPA (Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour

l'Automédication responsable), on remarque que, depuis 2003, les médicaments les plus utilisés en automédication, dans la population générale, sont les médicaments des voies respiratoires (regroupant le médicaments ORL et les médicaments des voies aériennes supérieures), les antalgiques et les médicaments des troubles digestifs. On retrouve ces 3 catégories dans les principales classes de médicaments ayant suscité des questions au CRPV. Il s'agit de médicaments ayant une large consommation, ce qui explique que le nombre de questions soit plus important dans ces 3 catégories. D'autre part, les classes des troubles gastro-intestinaux et des douleurs, correspondent aux principaux troubles des femmes enceintes (nausées du premier trimestre, constipation au dernier trimestre, douleurs dorsales...). Ceci est en accord avec les études réalisées sur la consommation de médicaments en automédication pendant la grossesse, et notamment par l'étude de Damase-Michel en 2000 (cf. partie 2). Cependant, on remarque un taux de questions sur les médicaments des troubles circulatoires relativement faible (3,4%) alors que ce sont des troubles courants chez les femmes enceintes. Cela peut s'expliquer soit par le fait que les praticiens et les patientes sont convaincus de l'innocuité des veinotoniques, soit par une prise en charge centrée sur les bas de contention plutôt que sur cette classe de médicaments. D'ailleurs, l'utilisation de veinotoniques pendant la grossesse a été estimée à 50% en France en 1993 (Gunnarskog & Bengt-Källén, 1993). Une autre étude réalisée en mars 1999, a montré que les médicaments des troubles circulatoires représentaient une part importante du marché de l'automédication en France (plus de 10%), et 70% du marché international des veinotoniques. (Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments, 1999). D'autre part, le déremboursement de cette classe thérapeutique en Janvier 2008, a renforcé sa place au sein du marché de l'automédication. (Irdes, 2012)

Parmi les médicaments de la classe des troubles gastro-intestinaux, on retrouve une large proportion de médicaments anti-helminthiques. Ces derniers, et plus précisément le FLUVERMAL® sont consommés de façon plus importante dans nos régions, du fait de l'influence culturelle locale. Enfin, les médicaments classés dans les troubles de la sphère ORL comprennent notamment les anti-allergiques. C'est aussi une classe thérapeutique qui semble susciter plus d'interrogations de la part des praticiens, car ce sont souvent des traitements qui seront pris au long cours, pendant la période de présence des allergènes. En effet, les praticiens sont souvent conscients qu'une prise ponctuelle d'anti-histaminique présente peu de risques, ils s'interrogent sur la possibilité de poursuite du traitement sur une plus longue période.

L'étude EFEMERIS a été réalisée à partir des données de la CPAM de Haute-Garonne sur les prescriptions chez les femmes enceintes et des issues des grossesses concernées. Cette base de données a permis de mettre en évidence un top 20 des médicaments les plus prescrits pendant l'organogénèse. Si l'on compare ces résultats avec les médicaments de prescription médicale facultative les plus mentionnés dans les questions posées au CRPV, on peut noter certaines similitudes. 10 molécules sur les 20 citées sont des molécules de prescription médicale facultative. Il s'agit du paracétamol, du phloroglucinol, de l'acide folique, du magnésium, de l'hélicidine, de la chlorhexidine, de l'éconazole, de l'ibuprofène, du tixocortol et de la pyridoxine. Ces molécules font, pour la plupart, partie des catégories les plus représentées dans les questions étudiées au CRPV. Cela montre que ces médicaments sont aussi les plus prescrits aux femmes enceintes. (Lacroix I. , et al.)

La majorité des médicaments ou produits de PMF ayant suscité des questions sont administrés par voie générale. Les questions concernant des produits ou médicaments administrés par voie locale sont peu nombreuses. Ceci peut s'expliquer par le fait que les produits locaux peuvent paraître souvent plus « inoffensifs » que des traitements généraux aux yeux des praticiens et aux yeux des patients, malgré l'absence ou le peu d'études allant dans ce sens.

En ce qui concerne la prise du traitement, suite à la question posée au CRPV, différentes situations sont possibles. Soit, la question est posée après la prise du produit dans le but de rassurer la patiente suite à la découverte d'une grossesse non-attendue, et de connaître le risque lié à cette exposition et la surveillance à mettre en place si nécessaire. Soit, la question est posée en vue de traiter une femme enceinte en utilisant un médicament ayant un risque le plus faible possible. Le taux de femmes n'ayant pas pris le médicament ou produit de PMF est assez faible et est à mettre en relation avec la balance bénéfice/risque. En effet, le bénéfice du traitement pour la mère est parfois supérieur au risque malformatif pour le fœtus. Par exemple, une simple fièvre chez une femme enceinte doit être prise en charge car elle peut engendrer des contractions.

On estime entre 2 et 3% le taux de malformations dans la population générale. Pour 70% d'entre elles, la cause reste inconnue, et dans 4 à 5% des cas, une origine médicamenteuse sera en cause. Ici, parmi les issues connues, on dénombre plusieurs cas de malformations. Cependant, un seul cas a donné lieu à une notification d'effet indésirable. En effet, puisque dans certains cas, la question est posée, suite à la découverte d'une malformation, afin de

rechercher et d'éliminer une cause médicamenteuse.

Nous avons ensuite étudié un échantillon de 97 femmes en fonction de la disponibilité des dossiers, afin d'analyser plus précisément les patientes et leurs nouveau-nés.

L'étude des tranches d'âges a permis de mettre en évidence une majorité de grossesses entre 30 et 34 ans. Ceci est à rapprocher avec la tendance au recul de l'âge moyen à la maternité. (INED) En effet, en 2009, l'âge moyen du premier enfant a atteint 30 ans, alors qu'il était de 27 ans il y a une trentaine d'années. Ceci explique le plus grand nombre de question pour les femmes enceintes de cette tranche d'âge.

Lorsque l'on s'intéresse à la période de la grossesse ayant suscité le plus de questions, on remarque que la majorité des questions concerne le premier trimestre, et notamment la période embryonnaire (c'est-à-dire du 13^{ème} au 56^{ème} jour après la conception). Ceci est rassurant puisque cela montre que les professionnels de santé sont conscients qu'il s'agit de la période où l'embryon est le plus vulnérable. En effet, le premier trimestre et plus particulièrement les deux premiers mois sont la période où une tératogénicité peut apparaître. Il s'agit de malformations atteignant des organes non encore formés chez l'embryon.

Les expositions médicamenteuses au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre semblent moins susciter de questions. Pourtant, malgré les croyances générales, ces expositions peuvent être à l'origine d'une foetotoxicité, c'est-à-dire une toxicité atteignant la croissance, la maturation histologique et enzymatique des organes mis en place pendant l'organogénèse.

Enfin, l'exposition au 3^{ème} trimestre, notamment lorsqu'elle est proche de l'accouchement peut engendrer des effets chez le nouveau-né après la naissance (exemple des médicaments aux propriétés atropiniques).

Nous avons déterminé si la question avait été posée par le praticien, dans une démarche préventive (c'est-à-dire avant la prise médicamenteuse), ou dans une démarche prédictive (c'est-à-dire, à l'inverse suite à l'exposition, notamment lorsque la grossesse n'est pas encore connue). On remarque que la plupart des questions (58,8%) ont été posées après la prise médicamenteuse. Parmi celles posées dans une démarche prédictive, on note une majorité de 73,2% de cas en lien avec une exposition au cours du premier trimestre. Il est légitime d'observer ici cette démarche, puisque l'automédication suggère des traitements de courte durée et pour le traitement de pathologies aiguës. *A contrario*, les traitements chroniques pour des pathologies connues au long cours, permettent d'étudier les différentes alternatives

thérapeutiques avant d'exposer le fœtus à un médicament. Les professionnels de santé et les patientes doivent être formés et informés afin que les questions soient posées dans une démarche préventive.

Lors du suivi des grossesses, il a été déterminé si la grossesse a été poursuivie jusqu'au terme ou si la naissance a eu lieu prématurément. Dans la majorité des cas, les naissances sont survenues à terme. On ne peut ainsi pas considérer que les médicaments pris en automédication dans les cas de cet échantillon, ont eu des propriétés abortives.

En ce qui concerne les nouveau-nés issus de ces grossesses exposées, les scores d'Apgar qui ont pu être connus (environ la moitié des cas de l'échantillon) étaient cotés à 10. Ceci montre que les nouveau-nés sont en bonne santé.

Le score d'Apgar est un chiffre qui permet d'évaluer l'état de santé du nouveau-né. Il prend en compte la fréquence cardiaque, la respiration, la coloration de la peau, le tonus musculaire et la réaction à l'excitation des téguments (Garnier).

En ce qui concerne le ratio garçon/fille des nouveau-nés issus des grossesses de cet échantillon. On note une proportion plus importante de filles. Ce résultat n'a pas de signification particulière.

Ce bilan des « questions grossesse » du CRPV de 1987 à 2010 a mis en évidence les connaissances et les pratiques des professionnels de santé en ce qui concerne le risque lié à l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse. Ici, le profil des patientes n'a été que peu étudié et ne permet pas de quantifier l'automédication pendant la grossesse. Cependant, cette pratique est une réalité et est inévitable, y compris chez la femme enceinte.

Dans un contexte de libéralisation de la dispensation des médicaments, le rôle du pharmacien doit être renforcé. Il doit informer le patient, et notamment les patientes enceintes, pour lesquelles l'automédication doit se faire de façon beaucoup plus encadrée, mais sans être alarmiste ou culpabilisant. Une enquête française réalisée en 2004, a montré que 47% des pharmaciens estiment que les femmes enceintes ont une demande considérable en termes de conseils par rapport aux autres personnes. Il semble qu'elles veulent être souvent rassurées sur les médicaments qu'elles ont pris ou vont prendre suite à une ordonnance ou en vue d'une automédication. (Pellerin & Elefant, 2004)

La pharmacovigilance trouve ainsi une place importante au sein du circuit du médicament.

Par ailleurs, les déclarations d'effets indésirables par les patients eux-mêmes, rendues possibles en juin 2011, permettront peut-être de rendre compte d'un nombre plus important d'exposition à des médicaments d'automédication pendant la grossesse.

Partie 4 : Conseil pharmaceutique médicamenteux à la femme enceinte

1 Introduction

La prise en charge des symptômes, cités ci-après, chez la femme enceinte, se fera en première intention, par des mesures hygiéno-diététiques. Si celles-ci ne sont pas suffisantes, une alternative médicamenteuse sera envisagée.

Les fiches sont réalisées en fonction des thèmes définis par l'AFSSaPS dans l'annexe I du BO du 15 Septembre 2005. Il a été réalisé une synthèse des différentes sources d'informations (RCP, CRAT), et études publiées, afin de qualifier le risque lié à la prise de tel ou tel médicament.

Il a été choisi de se concentrer sur les 4 classes de médicaments qui ont majoritairement été observées dans les questions posées au CRPV, il s'agit des médicaments des troubles gastro-duodénaux, des médicaments des pathologies ORL, des médicaments de la douleur et des médicaments des troubles des voies aériennes supérieures.

2 Douleur et Fièvre

2.1 Classe thérapeutique et indications

Il s'agit de la classe des antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les principales indications sont : le traitement des affections douloureuses et/ou fébriles telles que les céphalées, les états grippaux, les douleurs dentaires, les courbatures, et éventuellement les migraines après avis médical.

2.2 Paracétamol

Spécialités concernées	DOLIPRANE®, EFFERAGAN®, GELUPRANE®, PARALYOC® DOLIPRANE VIT C®, EFFERALGAN VIT C® (Associé à la vitamine C)
Cinétique	Il passe librement la barrière placentaire. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008) L'élimination semble augmentée pendant la grossesse, puisque l'on a observé une clairance rénale augmentée suite à une administration orale de paracétamol. Cela s'explique par une augmentation du métabolite glucuronide, probablement en lien avec le facteur hormonal. (Miners, Robson, & Birkett, 1986) L'absorption et le métabolisme restent inchangés, mais les hépatocytes fœtaux participeront, à un taux plus faible, à partir de la 18 ^{ème} semaine de grossesse et jusqu'à la 23 ^{ème} semaine, à la métabolisation. (Wilkes, Clark, & Herrera, 2005)

Etudes chez l'Animal	Pas d'effet foetotoxique ou tératogène chez l'animal. (Vidal, 2006)
Etudes chez l'homme	Les études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier. (Vidal, 2006) Deux études danoises ont étudié le lien entre la prise de paracétamol et le risque de cryptorchidie². Malgré des discordances, les expérimentations montrent que la prise de paracétamol pendant plus de 15 jours, au cours du 1^{er} ou du 2^{ème} trimestre augmenterait le risque de cryptorchidie chez les fœtus mâles. Des études complémentaires sont nécessaires. (Hopital Armand-Trousseau, Paris) Une étude sur le surdosage en paracétamol chez 300 femmes enceintes a montré qu'un surdosage en paracétamol n'est pas une indication à une interruption thérapeutique de grossesse, puisque la relation entre l'exposition au paracétamol et les malformations observées, n'a pu être établie (McElhatton, Sullivan, & Volans, 1997). D'autres études d'intoxication au paracétamol pendant la grossesse confirment cette conclusion (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). On peut expliquer cette moindre toxicité chez le fœtus par la faible capacité enzymatique du foie fœtal à oxyder le paracétamol en N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPBQI), métabolite responsable de l'hépatotoxicité. En effet, en cas de surdosage, la voie principale de métabolisation du paracétamol étant saturée, on voit apparaître une hausse du taux de NAPBQI, qui ne peut plus être éliminé. De plus, la concentration en paracétamol est moins importante du fait du faible volume hépatique du fœtus (Payen, 2011). Une étude du « Collaborative Perinatal Project » a suivi 226 femmes enceintes exposées au paracétamol durant le 1^{er} Trimestre et a émis l'hypothèse d'une relation avec la luxation congénitale de la hanche. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008) Une étude rétrospective réalisée sur des femmes ayant donné naissance à des enfants atteints de gastroschisis a montré une légère augmentation de cette malformation liée à la prise de paracétamol (Werler, Sheehan, & Mitchell, 2002) Plusieurs études montrent qu'une exposition pré-natale au paracétamol est associée à un risque augmenté d'asthme ou de problèmes respiratoires dans les premières années de vie de l'enfant. (Rebordosa, Kegevnias, Sorensen, & Olsen, 2008) Le paracétamol n'agissant pas sur les plaquettes, n'augmente pas le risque d'hémorragie à l'accouchement si la prise a lieu proche du terme. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008)
Bilan des recommandations	Les différentes sources s'accordent pour dire que le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse.
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 8 : Paracétamol et grossesse

² Cela est défini par l'absence de descente testiculaire. Les testicules sont alors situés dans la cavité abdominale ou dans le canal inguinal. Il peut en résulter une stérilité si l'anomalie est bilatérale. Les testicules commencent normalement leur descente au cours du 3^{ème} mois et se retrouvent dans le scrotum au 9^{ème} mois. (Quevauvilliers, 2009)

2.3 Codéine

Spécialités concernées	CODOLIPRANE®, CLARADOL CODEINE®, ALGICALM®, COMPRARGYL® (associée au paracétamol) PRONTALGINE®, MIGRALGINE® (associée au paracétamol et à la caféine) NOVACETOL® (associée au paracétamol et à l'Aspirine®) SEDASPIR® (associée à l'Aspirine® et à la caféine)
Cinétique	La codéine passe la barrière placentaire. (Vidal, 2006) Elle est métabolisée par le foie en morphine, hydrocodone, norcodéine et normorphine. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008)
Etudes chez l'Animal	Les études chez le Rat et le Lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, cependant lors des études chez le Hamster et la Souris, des malformations sont apparues. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008)
Etudes chez l'Homme	De nombreuses études ont analysé l'exposition à la codéine au cours du 1 ^{er} trimestre. On relève différentes associations avec des malformations (fente palatine ou labiale, malformations cardiaques ou musculo-squelettiques ...) mais toutes nécessitent une confirmation indépendante (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Une étude a suivi 697 femmes ayant pris une association de paracétamol et codéine durant le 1 ^{er} trimestre de grossesse, n'a montré aucune augmentation du taux de malformations (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). En cas de prise en fin de grossesse, notamment proche du terme, les médicaments à base de codéine, du fait de leurs propriétés morphinomimétiques, peuvent être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (Khan & Chang, 1997).
Bilan des recommandations	L'exposition au 1 ^{er} trimestre de grossesse est souvent associée à des malformations, même si les études contiennent des cofacteurs et qu'aucun type de malformation spécifique n'ait été prouvé. L'utilisation ponctuelle peut être envisagée si nécessaire, en fonction de l'évaluation du bénéfice- risque. Au 3 ^{ème} trimestre, la prise doit rester ponctuelle et à faible dose.
Classement de la FDA	Catégorie C (voire catégorie D si la codéine est utilisée à hautes doses et de façon prolongée)

Tableau 9 : Codéine et grossesse

2.4 Ibuprofène

Spécialités concernées	ADVILCAPS®, ADVILTAB®, INTRALGIS®, ERGIX®, GELUFENE®, NUROFEN®, SPEDIFEN®, UPFEN®, ANADVIL®....
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez le Rat et le Lapin. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008)
Etudes chez l'Homme	Plusieurs études ont montré un lien entre la prise d'AINS en période prénatale (aux alentours de la conception et/ou pendant le début de la grossesse) et l'augmentation du risque de fausse couche. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008) (Nakhai-Pour, Broy, & Bérard, 2011) D'autre part, les AINS étant inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, cela peut entraîner une vasoconstriction cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus. En effet, le système cardio-pulmonaire et l'appareil rénal sont mis en place dès les premières semaines de grossesse (3^{ème} et 4^{ème} semaine), leur maturation se poursuit pendant la suite de la grossesse. Il en résulte un rétrécissement du canal artériel, à l'origine d'hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né, voire de mort fœtale <i>in utero</i>. L'apparition d'un oligoamnios et d'une insuffisance rénale chez le nouveau-né, sont à l'origine de la toxicité rénale liée aux AINS. Cette toxicité est majorée en cas de prise prolongée et notamment proche du terme de la grossesse. Du fait de l'activité anti-agrégante plaquettaire des AINS, on peut observer une augmentation du temps de saignement chez la mère. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament)
Bilan des recommandations	L'ibuprofène est contre-indiqué à partir du 6 ^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée), avant il reste déconseillé. (Afssaps, 2009)
Classement de la FDA	Catégorie B (voire catégorie D si l'ibuprofène est utilisé au 3 ^{ème} trimestre)

Tableau 10 : Ibuprofène et grossesse

2.5 Aspirine®

Spécialités concernées	ASPRO®, ALKA-SELTZER®, ASPIRINE DU RHÔNE®, ASPEGIC®, ASPIRINE UPSA® NOVACETOL® (associée au paracétamol et à la codéine) SEDASPIR® (associée à la codéine et à la caféine) ACTRON® (associée au paracétamol et à la caféine)
Cinétique	L'Aspirine® traverse facilement le placenta et du fait de sa faible liaison aux protéines plasmatiques, on la retrouve à des taux élevés chez le fœtus, du fait de l'absence de métabolisation de l'Aspirine®. (Pons & Perrouse-Menthonnex, 2005)
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal ont montré un effet tératogène chez le Rat et la Souris, mais à des doses équivalentes à des doses supra-thérapeutiques chez l'Homme. (Pons & Perrouse-Menthonnex, 2005)
Etudes chez l'Homme	En ce qui concerne l'exposition au premier trimestre, plusieurs études épidémiologiques excluraient un effet tératogène. Cependant, plusieurs études de cas-témoins ont montré que l'exposition à l'Aspirine® semble augmenter le risque de gastroschisis, et il n'a pas été possible de différencier cette prise de la condition médicale ayant engendré la prise. (Koren, 2002) D'autre part, une étude de cohorte en 2003 a montré une augmentation du risque de fausse couche lié à la prise d'Aspirine® autour de la conception, en lien avec un blocage de l'implantation du blastocyste. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008) La prise d'Aspirine® au cours du troisième trimestre, à fortes doses, et notamment proche du terme, entraîne une toxicité fœtale commune à tous les AINS (toxicité cardiaque et rénale, identique à celle observée pour l'ibuprofène). De plus, l'Aspirine® agissant sur les COX plaquettaires, elle peut provoquer des problèmes hémorragiques chez la mère et le nouveau-né (à type d'hémorragie plus importante lors de la délivrance et d'hémorragie intra-cranienne chez le nouveau-né) lorsque la prise est proche du terme. En revanche, l'aspirine a été utilisée à doses anti-agrégantes plaquettaires (40-150 mg/jour) dans la prévention de la pré-éclampsie et l'éclampsie, en traitement chronique sans engendrer de toxicité pour le fœtus. Cependant, des études supplémentaires sont requises afin de pouvoir estimer plus précisément le risque. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008)
Bilan des recommandations	Au premier et au deuxième trimestre, l'aspirine doit être évitée aux doses supérieures à 500 mg par jour et par prise. Au troisième trimestre, cette prise est contre-indiquée. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) En ce qui concerne, la prise aux doses anti-agrégantes plaquettaires, l'utilisation semble possible, cependant, il existe peu de données lorsque l'administration a lieu au long cours. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament)
Classement de la FDA	Catégorie C (voire D si l'Aspirine® est utilisée à fortes doses au 3 ^{ème} trimestre)

Tableau 11 : Aspirine et grossesse

2.6 Caféine

Spécialités concernées	CLARADOL CAFEINE (associée au paracétamol) PRONTALGINE®, MIGRALGINE® (associée au paracétamol et à la codéine) SEDASPIR® (associée à l'Aspirine® et à la codéine)
Cinétique	La caféine traverse le placenta librement et est distribuée dans tous les tissus, notamment le système nerveux central. On retrouve des taux similaires dans les tissus fœtaux et les tissus maternels (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Le fœtus ne possède pas d'enzymes permettant la métabolisation de la caféine (Matijasevich, Santos, & Barros, 2005).
Etudes chez l'Animal	Certaines études suggèrent un effet tératogène chez l'Animal, mais les données sont difficilement extrapolables à l'Homme et les études disponibles sont incomplètes (Matijasevich, Santos, & Barros, 2005).
Etudes chez l'Homme	De nombreuses études se sont intéressées à la relation entre la prise de caféine et le risque d'avortement spontané, mais les conclusions varient, du fait de différences au niveau des expositions à la caféine (la dose de caféine variant en fonction de la source et de la quantité ingérée). Plusieurs auteurs associent une consommation importante de caféine avec une augmentation du risque d'avortement spontané. Cependant, les avortements spontanés sont multifactoriels et les études dissocient rarement la consommation de caféine de la consommation d'alcool et de tabagisme. (Cnattingius, Signorello, & Annerén, 2000) (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008) Deux études montrent qu'une exposition à une dose supérieure à 300 mg par jour de caféine augmenterait le risque de retard de croissance. (Care study group, 2008) Une étude a montré une légère augmentation du risque de fentes palatines liée à une exposition à la caféine durant le premier trimestre de grossesse. (Johansen, Wilcox, Lie, Andersen, & Drevon, 2009) Une prise en fin de grossesse, et à fortes doses peut engendrer un syndrome de sevrage, provoquant une arythmie chez le nouveau-né, voire une tachypnée et des trémulations. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament)
Bilan des recommandations	La plupart des études ne rapportent aucun effet tératogène chez l'Homme. Et, les différentes sources ont montré qu'une dose inférieure à 300 mg par jour limiterait le risque de répercussions sur le fœtus (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 12 : Caféine et grossesse

2.7 Phloroglucinol

Spécialités concernées	SPASFON®, SPASFON LYOC®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les études n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Peu d'études ont été réalisées chez l'Homme. Les seules études réalisées s'intéressent à l'exposition au cours de l'accouchement (Tabassum, Afridi, & Aman, 2005) ou lors d'une interruption volontaire de grossesse (Zhuang & Huang, 2010). Dans ces cas, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. En revanche, son utilisation semble assez répandue. Une seule étude épidémiologique, a été réalisée à partir de la base de données EFEMERIS, sur un échantillon de plus de 5000 femmes enceintes exposées au cours du premier trimestre de grossesse. Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène. Seul, un taux de prématurité plus élevé a été observé dans le groupe des femmes exposées au phloroglucinol, par rapport au groupe non-exposé. Cependant, compte-tenu de son indication dans le traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse, ce résultat est attendu. (Lacroix I. , et al., 2011)
Bilan des recommandations	Les études peu nombreuses sont rassurantes. S'agissant d'une molécule ayant peu d'effets anti-cholinergiques, on peut envisager la prise pendant la grossesse, si nécessaire (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 13 : Phloroglucinol et grossesse

3 Troubles digestifs

3.1 Nausées, vomissements

3.1.1 *Classe thérapeutique et indications*

Il s'agit de la classe des anti-émétiques comprenant les antagonistes de la dopamine (métopimazine) et les anti-histaminiques H1 anti-naupathiques (dimenhydrinate, diphenhydramine et doxylamine). La métopimazine et le dimenhydrinate sont indiqués dans le traitement des nausées et des vomissements sans fièvre, de courte durée. Le dimenhydrinate, la diphenhydramine sont indiqués dans le traitement préventif et curatif du mal des transports. Enfin, la doxylamine a, en France, seulement une indication dans l'insomnie occasionnelle, alors que d'autres pays comme le Canada ou les Etats-Unis l'utilisent depuis plusieurs années pour traiter les nausées et vomissements de la femme enceinte.

3.1.2 *Métopimazine*

Spécialités concernées	VOGALIB®
Cinétique	La métopimazine passe la barrière placentaire (Heinonen, 1977).
Etudes chez l'Animal	Aucun effet tératogène chez l'Animal n'a été rapporté (Vidal, 2006).
Etudes chez l'Homme	Une seule étude chez l'Homme, concernant toutes les phénothiazines a révélé une augmentation du risque de malformations cardiaques. Mais cette augmentation n'a pas été retrouvée dans d'autres études et l'étude ne concerne pas spécifiquement la métopimazine (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Cependant, le recul d'utilisation de cette molécule est assez important et on ne retrouve pas d'élément particulier concernant la toxicité pour le fœtus ou l'embryon (Vidal, 2006) (Hopital Armand-Trousseau, Paris). Une exposition proche du terme de la grossesse, pourrait, en théorie, provoquer des effets extra-pyramidaux (dystonie aiguë) chez le nouveau-né (Mazzotta, Gupta, Maltepe, Koren, & Magee, 1998).
Bilan des recommandations	Les données disponibles sont peu nombreuses. Par conséquent, cette molécule ne doit pas être utilisée en première intention. D'ailleurs d'autres molécules sont mieux connues. (Hopital Armand-Trousseau, Paris)
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 14 : Métopimazine et grossesse

3.1.3 Dimenhydrinate

Spécialités concernées	NAUSICALM® MERCALM® (associé à la caféine)
Cinétique	Il s'agit d'une molécule très liposoluble, ce qui facilite son passage vers le compartiment fœtal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Aucun effet tératogène n'a été retrouvé chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme s'accordent à montrer que l'exposition au dimenhydrinate n'entraîne pas d'effet tératogène (Czeizel & Vargha, 2005) (Vidal, 2006). Si l'exposition a lieu en fin de grossesse, et à fortes doses, il est nécessaire de surveiller les fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né, dues aux propriétés atropiniques de cet anti-histaminique (Vidal, 2006).
Bilan des recommandations	Cette molécule peut être utilisée, si nécessaire, pendant la grossesse, en limitant la durée d'exposition (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 15 : Dimenhydrinate et grossesse

3.1.4 Diphenhydramine

Spécialités concernées	NAUTAMINE®
------------------------	------------

Cinétique	Le passage transplacentaire a été démontré chez les brebis (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Ceci semble confirmé par la liposolubilité de cette molécule (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Aucun effet tératogène n'a été détecté chez l'Animal (Vidal, 2006). En revanche, une étude a montré que l'exposition pendant la période fœtale chez des Rats interfère avec le développement et la maturation du système nerveux central et des caractères sexuels des mâles issus de la gestation (Moraes, Schwartz, Spinosa, Florio, & Bernardi, 2004).
Etudes chez l'Homme	Une seule étude a montré un lien entre l'exposition au premier trimestre de grossesse et l'apparition de fentes palatines (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Les autres études excluent tout effet malformatif ou foetotoxique (Vidal, 2006). Si l'exposition a lieu en fin de grossesse, et à fortes doses, il est nécessaire de surveiller les fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né, dues aux propriétés atropiniques de cet anti-histaminique (Vidal, 2006).
Bilan des recommandations	L'utilisation doit se limiter à un usage ponctuel, notamment au 3 ^{ème} trimestre (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 16 : Diphenhydramine et grossesse

3.1.5 Doxylamine

Spécialités concernées	DONORMYL (15mg)
------------------------	-----------------

Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Six études chez des rongeurs et primates non-humains n'ont pas rapporté d'effet tératogène avec le BENDECTIN® (= doxylamine + pyridoxine) (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	Douze études de cohorte et cinq études de cas-témoins ont montré que l'association doxylamine-pyridoxine n'augmente pas le risque de malformations. Une autre étude rétrospective montre que peu importe la période d'exposition, la fréquence des malformations n'est pas augmentée (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) . En étudiant le développement cérébral à long terme des enfants exposés <i>in utero</i> au DICLECTIN® (= doxylamine + pyridoxine), on ne remarque aucun effet délétère sur le développement cérébral (Nulman, Rovet, Barrera, Knittel-Keren, Feldman, & Koren, 2009). Si l'administration a lieu en fin de grossesse, il faut tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives, pouvant engendrer chez le nouveau-né une somnolence et des effets anticholinergiques, même si peu de publications existent (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Aux vues de l'importance des publications <i>in vivo</i> , la doxylamine peut être utilisée quel que soit le terme de grossesse. Au Canada, la doxylamine dosée à 10mg est combinée à la pyridoxine (10mg) dans la spécialité DICLECTIN®, ayant reçu l'AMM pour les nausées et vomissements pendant la grossesse. La posologie recommandée est de 1 à 4 comprimés par jour (Arsenault & Lane, 2002). Aux Etats-Unis, une spécialité similaire est commercialisée sous le nom de UNISOM SLEEP TABS® mais indiquée seulement dans l'insomnie occasionnelle de l'adulte (Chambers, 2010).
Classement de la FDA	Catégorie A

Tableau 17 : Doxylamine et grossesse

3.2 Diarrhées

3.2.1 *Classes thérapeutiques et indications*

Cet ensemble regroupe des molécules de classes thérapeutiques différentes. On retrouve notamment, le lopéramide, antidiarrhéique analogue opiacé, inhibant le péristaltisme intestinal. D'autre part, les smectites comme la diosmectite sont très utilisées pour leur propriété protectrice intestinale. Les antiseptiques intestinaux comme le nifuroxazide sont également disponibles sans ordonnance. Enfin, les probiotiques apparaissent comme un traitement adjuvant de la diarrhée.

3.2.2 *Lopéramide*

Spécialités concernées	IMODIUMCAPS®, IMODIUM LINGUAL®, DIARETYL®, IMOSSEL®, INDIARAL®, PERACEL®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.

Etudes chez l'Animal	Les études chez le Rat et le Lapin à des doses 30 fois inférieures à celles utilisées chez l'Homme n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	Une étude du « Michigan Medicaid Recipients » (de 1985 à 1992) sur 108 nouveaux-nés exposés au lopéramide pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, a suggéré une possible association avec des malformations cardiaques mais les cofacteurs étaient nombreux. Des études complémentaires sont nécessaires. Un rapport de 1999 a étudié 89 femmes exposées au lopéramide au premier trimestre et n'a révélé aucun effet tératogène (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Une étude basée à partir du registre médical de naissance suédois a permis d'analyser l'exposition au lopéramide pendant le premier trimestre de grossesse. Celle-ci a montré une augmentation significative du risque d'hypospadias³ chez le nouveau-né et de placenta <i>praevia</i> chez la mère. Cependant, des études plus larges sont nécessaires (Källén, Nilssen, & Otterblad Olausson, 2008). En cas d'utilisation proche du terme, il faut tenir compte des propriétés opiacées du lopéramide, pouvant provoquer des troubles digestifs chez le nouveau-né (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Les études chez l'Animal suggèrent un risque faible mais les données chez l'Homme sont trop peu nombreuses pour permettre une utilisation prolongée. L'utilisation ponctuelle du lopéramide reste possible si nécessaire (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 18 : Lopéramide et grossesse

3.2.3 Diosmectite

Spécialités concernées	SMECTA®
Cinétique	Cette molécule n'est ni absorbée, ni métabolisée (Hopital Armand-Trousseau, Paris).

³ Il s'agit d'une malformation de l'urètre chez l'homme. En effet, on observe une absence de continuité entre l'urètre pénien et l'urètre balanique. Il en résulte une ouverture anormale à la face inférieure du pénis, où l'urine s'écoule (Quevauvilliers, 2009). La fusion entre urètre pénien et urètre balanique a normalement lieu au cours de la 14^{ème} semaine (Rabineau, Dupont, & Plateaux, 2004).

Etudes chez l'Animal	Il n'existe pas d'études de tératogénèse chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme sont insuffisantes pour exclure tout risque d'effet tératogène ou foetotoxique (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Compte tenu de son absence d'effet général, la disomectite semble pouvoir être utilisée pendant la grossesse (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 19 : Diosmectite et grossesse

3.2.4 Nifuroxazide

Spécialités concernées	BIFIX®, DIAFURYL®, ERCEFURYL®
Cinétique	Le nifuroxazide a une action locale et reste très peu absorbé par la muqueuse digestive saine (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Les études chez deux espèces (Rat et Lapin) n'ont pas montré d'effet tératogène (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme sont insuffisantes pour exclure tout risque d'effet tératogène ou foetotoxique (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Les données sont faibles mais rassurantes. Le nifuroxazide n'ayant pas montré de bénéfice dans les diarrhées aiguës, il convient d'évaluer le bénéfice-risque du traitement (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 20 : Nifuroxazide et grossesse

3.2.5 Probiotiques

Spécialités concernées	BION TRANSIT® (<i>Lactobacillus plantarum</i>) BION RESTORE® (<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>) BION FLORE INTIME® (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i>)
------------------------	---

	LACTIBIANE PROTECT® (<i>Lactobacillus rhamnosus</i>) LACTIBIANE REFERENCE® (<i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Lactobacillus helveticus</i>, <i>Lactococcus lactis</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i>) Les probiotiques sont des micro-organismes, dont les effets peuvent varier selon les espèces. La liste présentée ici n'est pas exhaustive.
Cinétique	Les probiotiques ne sont pas résorbés et ont peu de chance de passer la barrière placentaire (Elias, Bozzo, & Einarson, 2011).
Etudes chez l'Animal	Une étude sur <i>Lactobacillus rhamnosus</i> et <i>Lactobacillus reuteri</i> a démontré leur sécurité d'emploi chez l'Animal (Anukam, Osazuwa, & Reid, 2005).
Etudes chez l'Homme	La plupart des études chez l'Homme ont eu lieu dans le dernier trimestre de grossesse et notamment dans les dernières semaines avant l'accouchement. Le risque de fausse couche ou de malformations majeures est donc limité. Seulement deux études se sont penchées sur l'effet des probiotiques au cours du premier trimestre, et n'ont pas révélé une augmentation du risque de malformations (Elias, Bozzo, & Einarson, 2011). Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'étudier le potentiel tératogène des probiotiques. Le principal risque attendu est le développement d'une infection systémique. Dans une méta-analyse comparant huit études, les femmes sont exposées à <i>Lactobacillus spp</i> et/ou <i>Bifidobacterium spp</i> durant les semaines avant l'accouchement, et aucun lien avec une malformation majeure ou mineure n'a été observée. La sécurité d'emploi de <i>Saccharomyces sp.</i> est inconnue (Elias, Bozzo, & Einarson, 2011).
Bilan des recommandations	Les données sont rassurantes et l'utilisation des probiotiques semble possible pendant la grossesse.
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 21 : Probiotiques et grossesse

3.3 Constipation

3.3.1 Classes thérapeutiques

Du fait de l'augmentation du taux de progestérone et de l'augmentation de la taille de l'utérus, la constipation affecte de nombreuses femmes enceintes. Il existe quatre classes de laxatifs : les laxatifs de lest (mucilages, son) qui agissent par augmentation du volume des selles, les laxatifs lubrifiants (huile de paraffine) qui ramollissent les selles, les laxatifs osmotiques (lactulose, macrogol) qui provoquent un appel d'eau dans l'intestin, et les laxatifs irritants (Sénés, Bisacodyl...) qui stimulent le péristaltisme intestinal. Les laxatifs locaux ne sont pas étudiés ici.

3.3.2 Psyllium

Spécialités concernées	TRANSILANE®, PSYLIA®, PSYLLIUM LANGLEBERT® PARAPSYLLIUM® (associé à l'huile de paraffine)
Cinétique	Le psyllium est un polymère volumineux qui n'est pas absorbé par le tube digestif et est donc retrouvé en très faibles quantités dans le sang maternel, et dans le sang fœtal (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Etudes chez l'Animal	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Homme	Les données cliniques sont très peu nombreuses mais aucun élément préoccupant n'est à retenir (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Bilan des recommandations	Compte tenu de son absence de passage systémique, l'utilisation du psyllium semble possible, si nécessaire, quel que soit le terme de grossesse. La survenue de ballonnements, difficiles à supporter surtout en fin de grossesse, limitera son utilisation (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 22 : Psyllium et grossesse

3.3.3 Huile de paraffine

Spécialités concernées	LUBENTYL®, LANSOYL®, LANSOYL SANS SUCRE®, Huile de paraffine Gifrer®, RESTRICAL® LUBENTYL MAGNESIE® (associée à la magnésie)
Cinétique	L'huile de paraffine n'est pas absorbée et exerce son action au niveau du colon (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'animal	Il n'y a pas d'études fiables chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les données cliniques sont très peu nombreuses mais aucun élément préoccupant n'est à retenir (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Bilan des recommandations	L'utilisation de cette huile minérale semble possible du fait de son absence de passage au niveau systémique. En cas d'administration chronique, un risque de malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est possible, pouvant entraîner une hypotherbinémie, à l'origine de saignements chez le nouveau-né (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 23 : Huile de paraffine et grossesse

3.3.4 Lactulose

Spécialités concernées	DUPHALAC®, LAXARON®
Cinétique	Le lactulose est un disaccharide formé de fructose et de galactose, qui n'est que très faiblement absorbé au niveau intestinal (de l'ordre de 3%). Lors d'une étude sur la perméabilité du placenta, le lactulose s'est avéré indétectable dans le sérum maternel et dans le sang de cordon (Bain, Copas,

	Taylor, Landon, & Stacey, 1990).
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal n'ont pas révélé d'effet tératogène du lactulose. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) Dans une étude sur des Rats, des Souris et des Lapins, où des doses 3 à 6 fois supérieures aux doses utilisées chez l'Homme ont été administrées, aucun préjudice fœtal ou incidence sur la fertilité n'a été retrouvé (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'a été mis en évidence. Cependant, les études épidémiologiques sont trop peu nombreuses pour permettre d'affirmer l'absence de risque (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	L'utilisation du lactulose est possible, si nécessaire, quel que soit le terme de la grossesse. En effet, le faible passage systémique limite l'exposition du fœtus (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 24 : Lactulose et grossesse

3.3.5 Macrogol

Spécialités concernées	FORLAX® (Macrogol 4000) TRANSIPEG®, MOVICOL® (Macrogol 3350)
Cinétique	Le macrogol est un polymère linéaire de haut poids moléculaire (3350 ou 4000), qui ne sera ni résorbé, ni biotransformé. De plus, son poids moléculaire supérieur à 1000 Da empêche son passage de la barrière placentaire (Vidal, 2006).
Etudes chez l'Animal	Les études chez le Rat et le Lapin n'ont pas montré d'effet tératogène. (Vidal, 2006)
Etudes chez l'Homme	Il existe très peu de données sur l'utilisation du macrogol pendant la grossesse. Cependant, aucun élément préoccupant n'est apparu à ce jour (Hopital Armand-Trousseau, Paris). Les laxatifs à base de PEG (Polyéthylène glycol) ont été classés comme les laxatifs de choix pendant la grossesse (Tytgat, et al., 2003).
Bilan des recommandations	Le macrogol peut être envisagé quel que soit le terme de grossesse (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 25 : Macrogol et grossesse

3.3.6 Bisacodyl

Spécialités concernées	CONTALAX®, DULCOLAX®
Cinétique	Son faible poids moléculaire, lui permet de passer facilement dans le compartiment fœtal. De plus, son action est principalement locale, puisque la résorption est faible (5%) (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Le bisacodyl est non tératogène chez le Lapin, mais aucune autre donnée

	n'est disponible chez l'Animal (Vidal, 2006).
Etudes chez l'Homme	Une référence de 1985 a considéré les laxatifs stimulants comme sûrs pendant la grossesse, en évitant une utilisation chronique. Le bisacodyl a une structure et des propriétés proches de la phénolphthaléine. Or au cours d'une étude du « Collaborative Perinatal Project », 236 femmes enceintes ont été exposées à la phénolphthaléine au premier trimestre, et 806 femmes tout au long de la grossesse. Aucune preuve d'association entre la prise du médicament et l'augmentation d'une malformation, n'a été retrouvée (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	L'utilisation pendant la grossesse, est déconseillée, compte tenu du manque de données disponibles, et d'autres laxatifs stimulants sont mieux connus (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 26 : Bisacodyl et grossesse

3.3.7 Sénés

Spécialités concernées	MODANE®, SENOKOT®, PURESENNIDE® IDEOLAXYL® (associés à l'aloès)
Cinétique	Les sénés sont composées de 2 stéréoisomères (sennosides A et B) qui sont des prodrogues, transformées au niveau du colon (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Les sénés n'ont pas montré d'effet tératogène chez l'Animal (Vidal, 2006).
Etudes chez l'Homme	L'utilisation en clinique n'a pas révélé d'effet tératogène ou fœtotoxique, mais l'exposition était limitée. D'autres études sont indispensables pour enrichir ces données (Vidal, 2006). Une étude cas-témoin hongroise sur 78 femmes enceintes exposées aux sénés comparées à 144 femmes enceintes non exposées, a montré l'absence de relation entre la survenue de malformations congénitales et la prise de sénés durant la grossesse (Acs, Bànhidy, Puho, & Czeizel, 2010).
Bilan des recommandations	Les données sont rassurantes et permettent d'envisager un traitement ponctuel par des sénés (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 27 : Sénés et grossesse

3.4 Crise hémorroïdaire

3.4.1 Classes thérapeutiques

Le traitement de la crise hémorroïdaire est essentiellement basé sur des traitements locaux, sous forme de suppositoires ou de crèmes. Ils sont à bases d'anesthésiques locaux (lidocaïne, benzocaïne), d'anti-inflammatoires (enoxolone), de vasculoprotecteurs (esculoside), de cicatrisants (titane dioxyde, zinc oxyde), de lubrifiants et mucoprotecteurs (carragénates).

La sécurité d'emploi des topiques pendant la grossesse n'a été que très peu documentée. Il tient ainsi de prendre en compte, le très faible passage systémique de ceux-ci. (Staroselsky, Nava-Ocampo, Vohra, & Koren, 2008)

3.4.2 Lidocaïne

Les études répertoriées considèrent une administration par voie générale et non locale.

Spécialités concernées	TITANORÉÏNE à la Lidocaïne®
Cinétique	La lidocaïne est une base faible, et diffusera d'un milieu moins acide à un milieu plus acide. Elle passe donc rapidement à travers le placenta. Elle est ensuite rapidement distribuée aux organes les plus perfusés, c'est-à-dire le foie, le cœur et le cerveau, puis, métabolisée par le fœtus (Finster, Morishima, Boyes, & Covino, 1972).
Etudes chez l'Animal	Une étude chez les Rats à des doses 6,6 fois supérieures à celles utilisées chez l'Homme, n'a pas mis en évidence de malformations (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	Le « Collaborative Perinatal Project » a surveillé 293 femmes exposées à la lidocaïne durant le premier trimestre de grossesse et 947 femmes exposées à

	tout moment de la grossesse. Aucun lien n'a été établi entre le médicament et les malformations survenues. La lidocaïne est le traitement de choix de l'arythmie ventriculaire. Or, un rapport de 1984 décrit l'exposition d'une femme enceinte à partir de la 18 ^{ème} semaine de grossesse. L'enfant avait un développement neurologique normal mais une croissance en dessous du 10 ^{ème} percentile. Plusieurs études ont examiné les effets suite à l'administration péridurale de lidocaïne chez une femme enceinte. Un seul rapport a montré des scores plus faibles au niveau de la tonicité et de la force musculaire des nouveau-nés, mais les 5 autres études n'ont pas mis en évidence d'effets néonataux. Une injection accidentelle dans le cuir chevelu fœtal durant l'anesthésie au cours de l'épisiotomie, a provoqué une apnée, une hypotonie, et des pupilles fixes et dilatées chez le nouveau-né dans les 15 minutes après la naissance. Ces effets ont été rapidement résolutifs et les examens à 3 et 7 mois sont normaux (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Compte-tenu du faible passage systémique, les préparations anti-hémorroïdaires topiques contenant de la lidocaïne semblent pouvoir être utilisées (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 28 : Lidocaïne et grossesse

3.4.3 Autres constituants

Un autre anesthésique local, la benzocaïne, fait partie de la composition d'autres préparations topiques utilisées dans la prise en charge de la crise hémorroïdaire (SEDORRHOIDE®, PHLEBOCREME®). Cependant, aucune étude n'est répertoriée concernant ce composant, que ce soit chez l'Animal ou chez l'Homme. L'utilisation de ces spécialités est donc à éviter, par prudence.

Les données sur les anti-inflammatoires, vasculoprotecteurs, cicatrisants et mucoprotecteurs aussi présents dans les crèmes et suppositoires disponibles dans cette indication, sont insuffisantes pour évaluer le risque lié à cette exposition.

3.5 Gastralgies

3.5.1 Classes thérapeutiques et indications

Au cours de la grossesse, la taille de l'utérus augmente, repoussant ainsi certains organes, notamment l'estomac vers le haut. Ceci donne souvent lieu à un reflux gastro-oesophagien, et à des gastralgies à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse. Différentes molécules peuvent traiter ces symptômes. On distingue les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), dont l'oméprazole et le pantoprazole qui sont disponibles en automédication, respectivement depuis Novembre 2009 (PANTOZOL CONTROL®) et Mai 2010 (MOPRALPRO®).

Différents anti-acides sont aussi disponibles, à base d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, de carbonate de calcium ou de magnésium, de bicarbonate ou d'alginates. (Gonzalez, 2011)

3.5.2 Oméprazole

Spécialités concernées	MOPRALPRO®
Cinétique	Il a été montré que l'oméprazole traverse le placenta chez l'Animal et chez l'Homme (Nikfar, Abdollahi, Moretti, Magee, & Koren, 2002).
Etudes chez l'Animal	Les études chez le Rat et le Lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Les études chez le Rat ont été réalisées à des doses 245 fois supérieures à celles utilisées chez l'Homme (Nikfar, Abdollahi, Moretti, Magee, & Koren, 2002). Il a été démontré que le fœtus serait exposé à la moitié de l'oméprazole non-lié dans le plasma maternel chez le Mouton (Ching, Morgan, Mihaly, & Hardy, 1986).

Etudes chez l'Homme	Une large étude de cohorte réalisée au Danemark, a étudié l'exposition <i>in utero</i> aux IPP à partir des 30 jours précédant la conception et jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre. 5082 mères et leurs enfants ont été suivis. Les investigateurs ont conclu à une absence de lien entre l'exposition aux IPP et la survenue de malformations congénitales (Pasternak & Hviid, 2010). Une méta-analyse incluant 5 études de cohorte n'a pas mis en évidence de risque tératogène lié à l'oméprazole (Nikfar, Abdollahi, Moretti, Magee, & Koren, 2002). Une autre étude prospective sur 410 grossesses a évoqué un risque tératogène faible lié à l'oméprazole (Diav-Citri, et al., 2005). Des malformations cardiaques et des naissances prématurées sont décrites dans une seule étude publiée en 1999. Celle-ci a été réalisée sur 51 femmes exposées aux IPP à partir des 30 jours précédant la conception et jusqu'à la fin de l'organogénèse (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Une large étude de cohorte a mis en évidence un lien entre la diminution d'acide gastrique par des IPP ou des anti-H2, et le développement d'asthme durant l'enfance (Dehlink, Yen, & Leichtner, 2009). L'utilisation de l'oméprazole en fin de grossesse dans la prophylaxie de la pneumonie d'aspiration en cas de césarienne d'urgence a été étudiée et n'a pas mis en évidence d'effets chez le nouveau-né (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). D'autre part, le cas d'une femme enceinte de 41 ans traitée au 3^{ème} trimestre par oméprazole, n'a pas révélé d'effets indésirables chez le nouveau-né (Marshall, Thomson, & Armtrong, 1998). Une femme atteinte du syndrome de Zollinger-Ellison a été traitée par oméprazole pendant 2 de ses 3 grossesses (à fortes doses : 120 à 180mg/jour), ceci n'a pas entraîné de malformation ou d'effets indésirables chez les nouveau-nés (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Les études au 1^{er} trimestre sont nombreuses et suggèrent un faible risque tératogène. Les publications concernant une exposition au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre sont moins nombreuses mais semblent rassurantes. Cependant, la FDA a reçu 11 cas de préjudices fœtaux en lien avec une exposition à l'oméprazole (anencéphalies et hydranencéphalies) (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). La prudence est donc de mise.
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 29 : Oméprazole et grossesse

3.5.3 Pantoprazole

Spécialités concernées	PANTOLOC®, PANTOZOL CONTROL®, IPRALOX®
Cinétique	Chez le Rat, le pantoprazole traverse le placenta et son passage augmente au fur et à mesure de la grossesse. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) Chez l'Homme, les données sont absentes. Différents paramètres limiteraient son passage : liaison forte aux protéines plasmatiques et demi-vie courte, mais son faible poids moléculaire et sa structure proche de l'oméprazole (traversant facilement le placenta) semblent indiquer le contraire (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal sont contradictoires. Thériaque révèle que des signes discrets de foetotoxicité sont apparus pour des doses supérieures à 5 mg/kg. En revanche, Briggs and al révèlent que les études chez le Rat et le Lapin à des doses inférieures, respectivement, 88 et 16 fois la dose utilisée chez l'Homme, n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ou de préjudices fœtaux.
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme, spécifiques au pantoprazole sont peu nombreuses. Une étude de l'« European Network of teratology Information services » en 2005, a analysé les issues de 53 grossesses exposées au pantoprazole. Les résultats n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène en lien avec cette exposition (Diav-Citri, et al., 2005). Une large étude de cohorte a mis en évidence un lien entre la diminution d'acide gastrique par des IPP ou des antiH2, et le développement d'asthme durant l'enfance (Dehlink, Yen, & Leichtner, 2009).
Bilan des recommandations	Les études chez l'Animal ne montrent pas d'effet tératogène à doses thérapeutiques. De plus, les données disponibles chez l'Homme suggèrent un risque tératogène faible. Cependant une exposition après le premier trimestre de grossesse n'a été que très peu étudiée.
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 30 : Pantoprazole et grossesse

3.5.4 Sels de Magnésium

Spécialités concernées	MAALOX® (Hydroxyde de Magnésium et d'Aluminium) RENNIE® (Carbonate de Magnésium et de Calcium) MARGA® (Hydroxyde de Magnésium, oxyde d'Aluminium, carbonate de Calcium) TOPAAL® (hydroxyde d'aluminium, carbonate de magnésium, acide alginique) GELOX® (Montmorillonite beidellitique, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium)
Cinétique	L'hydroxyde de magnésium a une absorption négligeable dans les conditions normales d'utilisation. Le carbonate de magnésium est soluble et absorbé à hauteur de 15 à 20% (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Les anti-acides contenant des sels de magnésium n'ont pas montré d'effet tératogène chez l'Animal (Richter, 2005).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme sont peu nombreuses, mais les anti-acides sont recommandés en première intention dans le traitement du reflux gastro-oesophagien. (Mahadevan & Kane, 2006) Une étude rétrospective dans les années 1960, a montré une augmentation des malformations majeures et mineures chez les nouveaux-nés exposés <i>in utero</i> au cours du 3 ^{ème} trimestre aux anti-acides. Cependant, l'étude individuelle des anti-acides n'a pas révélé d'augmentation de malformations (Richter, 2005).
Bilan des recommandations	Les sels de magnésium ont une action locale. Le risque d'exposition du fœtus reste donc faible. Cependant, le magnésium pouvant entraîner une constipation, concomitante à celle souvent présente au cours de la grossesse, il convient d'en tenir compte (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Hydroxyde de magnésium : Catégorie B

Tableau 31 : Sels de magnésium et grossesse

3.5.5 Sels de Calcium

Spécialités concernées	RENNIE® (Carbonate de Magnésium et de Calcium)
------------------------	--

	MARGA® (Hydroxyde de Magnésium, oxyde d'Aluminium, carbonate de Calcium) GAVISCON® (Alginate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de calcium)
Cinétique	L'absorption systémique du carbonate de calcium est relativement faible (10%) (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) .
Etudes chez l'Animal	Les anti-acides contenant des sels de calcium n'ont pas montré d'effet tératogène chez l'Animal (Richter, 2005).
Etudes chez l'Homme	Une utilisation prolongée de carbonate de calcium a été mise en relation avec l'apparition d'anomalies de l'ossification chez le nouveau-né (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). A fortes doses (supérieures à 1,4g par jour), il a aussi été rapporté des cas de « milk-alkali syndrome ⁴ » (Law, Maltepe, Bozzo, & Einarson, 2010). Une étude rétrospective dans les années 1960, a montré une augmentation des malformations majeures et mineures chez les nouveaux-nés exposés <i>in utero</i> au cours du 3 ^{ème} trimestre aux anti-acides. Cependant, l'étude individuelle des anti-acides n'a pas révélé d'augmentation de malformations (Richter, 2005).
Bilan des recommandations	L'utilisation semble possible, en traitement ponctuel, compte tenu de la faible absorption du carbonate de calcium (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Carbonate de calcium : catégorie B

Tableau 32 : Sels de calcium et grossesse

3.5.6 Sels d'aluminium

Spécialités concernées	MAALOX® (Hydroxyde de Magnésium et d'Aluminium) MARGA® (Hydroxyde de Magnésium, oxyde d'Aluminium, carbonate de
------------------------	--

⁴ Il s'agit du syndrome « des buveurs de lait » retrouvés chez les patients ayant un ulcère gastro-duodénal et traités de façon prolongée par des sels alcalins et calciques. Il en résulte une insuffisance rénale accompagnée d'alcalose métabolique et d'hypercalcémie. (Garnier)

	Calcium) PHOSPHALUGEL® (phosphate d'aluminium) TOPAAL® (hydroxyde d'aluminium, carbonate de magnésium, acide alginique) GELOX® (Montmorillonite beidellitique, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium)
Cinétique	Certaines études ont montré que 12 à 31% de la dose d'aluminium absorbée par voie orale passe au niveau systémique. Il a aussi été montré que l'aluminium passerait la barrière placentaire. Cependant, on ne connaît pas la nature des sels utilisés (American pregnancy association, 2006).
Etudes chez l'Animal	L'administration par voie orale d'hydroxyde d'aluminium à fortes doses chez le Rat et la Souris n'a pas mis en évidence de toxicité embryo-fœtale. Par voie parentérale, la neurotoxicité de l'aluminium est établie (Domingo, Gomez, & Colombia, 2000). Certaines études ont montré que l'administration concomitante d'acide citrique ou d'acide lactique chez les Rats et les Souris, augmente l'absorption gastro-intestinale de l'hydroxyde d'aluminium. Il en résulte une augmentation des malformations, au niveau du squelette, et un faible poids de naissance notamment (Domingo, Gomez, & Colombia, 2000).
Etudes chez l'Homme	Les études spécifiques des sels d'aluminium chez l'Homme sont peu nombreuses. Une étude rétrospective dans les années 1960, a montré une augmentation des malformations majeures et mineures chez les nouveaux-nés exposés <i>in utero</i> au cours du 3^{ème} trimestre aux anti-acides. Cependant, l'étude individuelle des anti-acides n'a pas révélé d'augmentation de malformations (Richter, 2005).
Bilan des recommandations	Il faut tenir compte de la capacité de l'aluminium à entraîner des diarrhées. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Mais l'absorption systémique étant faible, l'exposition du fœtus est moindre.
Classement de la FDA	Hydroxyde d'aluminium : catégorie B

Tableau 33 : Sels d'aluminium et grossesse

3.5.7 Alginate

Spécialités concernées	GAVISCON® (Alginate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de calcium) TOPAAL® (hydroxyde d'aluminium, carbonate de magnésium, acide
------------------------	---

	alginique)
Cinétique	Les alginates ont une action locale de gel barrière et leur passage systémique reste donc limité (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Une étude multicentrique en 2003, étudiant la sécurité et l'efficacité du GAVISCON® dans la prise en charge du reflux gastro-oesophagien, chez 150 femmes enceintes, n'a pas mis en évidence d'effet indésirable pour la mère ou pour le fœtus (Lindow, Regnéll, Sykes, & Little, 2003).
Bilan des recommandations	Compte tenu de la faible absorption des alginates, l'utilisation semble possible si nécessaire (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 34 : Alginat et grossesse

3.5.8 Bicarbonate de sodium

Spécialités concernées	GAVISCON® (Alginat de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de calcium)
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'homme	Il a été démontré que la prise de bicarbonate de sodium peut provoquer une alcalose métabolique, voire une surcharge liquidienne chez la mère ou le fœtus (Richter, 2005) (Mahadevan, 2007). Une étude rétrospective dans les années 1960, a montré une augmentation des malformations majeures et mineures chez les nouveaux-nés exposés <i>in utero</i> au cours du 3 ^{ème} trimestre aux anti-acides. Cependant, l'étude individuelle des anti-acides n'a pas révélé d'augmentation de malformations (Richter, 2005).
Bilan des recommandations	Même s'il existe un risque lié au bicarbonate de sodium pendant la grossesse, ce risque apparaît lors d'un traitement prolongé et à très fortes doses. L'utilisation du GAVISCON® reste possible pendant la grossesse (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 35 : Bicarbonate de sodium et grossesse

3.6 Troubles dyspeptiques

3.6.1 Classes thérapeutiques et indications

Les troubles dyspeptiques peuvent être pris en charge par des cholagogues/cholérétiques, tels que la citrate de bétaine, le boldo, le fumeterre. Des anti-flatulents comme le charbon ou la siméticone permettent de soulager les flatulences et ballonnements.

3.6.2 Citrate de b ta ne

Spécialités concernées	CITRATE DE BETA�NE UPSA®
Cinétique	La b�ta�ne, du fait de sa polarité ne semble pas traverser le placenta chez les Rats, les Lapins, les Cochons et les Chiens (Micromedex healthcare series, 2003). Les données concernant la cinétique du citrate chez l'Animal ou chez l'Homme ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	L'étude du citrate sur des Souris, des Rats, des Hamsters et des Lapins n'a pas mis en évidence d'effet tératogène (Micromedex Healthcare series, 2003).
Etudes chez l'Homme	Il n'y a pas de données cliniques exploitables concernant la citrate de b�ta�ne (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	L'absence d'études cliniques ne permet pas de connaître le risque engendré par la prise de citrate de b�ta�ne. Par conséquent, il convient d'éviter la prise à tout moment de la grossesse (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 36 : Citrate de b ta ne et grossesse

3.6.3 Boldo (feuilles)

Spécialités concernées	OXYBOLDINE®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Une étude chez des Rats traités par une dose de 800mg/kg d'extrait de boldo et de boldine a mis en évidence des malformations chez le fœtus. Les auteurs ont conclu à une action du boldo sur la division de l'œuf et son implantation. En revanche, l'administration d'une dose de 500mg/kg n'a pas entraîné d'effet tératogène, mais il a été observé une diminution du poids fœtal (De Almeida, Melo, & Xavier, 2000).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme n'ont pas révélé d'effet tératogène ou foetotoxique.

	Cependant, le nombre de grossesses exposées est faible (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Compte-tenu des effets tératogènes retrouvés chez le Rat et du faible nombre d'études cliniques, la prise doit être évitée, notamment au premier trimestre.
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 37 : Boldo et grossesse

3.6.4 Fumeterre (parties aériennes)

Spécialités concernées	ODDIBIL®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Il n'existe pas d'études convaincantes de tératogénèse chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme sont insuffisantes pour exclure tout effet tératogène ou foetotoxique (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	L'absence de données pré-cliniques et cliniques ne permet pas de quantifier le risque lié à la prise de ce médicament.
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 38 : Fumeterre et grossesse

3.6.5 Siméticone

Spécialités concernées	SILIGAZ® METEOSPASYL® (associée à l'aléverine) METEOXANE® (associée au phloroglucinol) CARBOSYLANE® (associée au charbon) MAALOX BALLONEMENTS® (associée à l'oxyde d'aluminium et l'hydroxyde de magnésium) POLYSILANE DELALANDE® (associée à l'oxyde d'aluminium)
Cinétique	La siméticone est une silicone qui a une action locale et qui n'est pas absorbée (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).

Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal sont peu nombreuses (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Peu d'études ont trouvé un lien entre l'exposition à la siméticone et la survenue de malformations congénitales. Une étude de surveillance du « Michigan Medicaid Recipients » incluant 248 nouveau-nés exposés <i>in utero</i> au premier trimestre à la siméticone, a suggéré une possible association avec des malformations cardiaques mais les cofacteurs sont nombreux (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Compte-tenu de son absence d'absorption, la siméticone peut être utilisée si nécessaire (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 39 : Siméticone et grossesse

3.6.6 Charbon actif

Spécialités concernées	CHARBON DE BELLOC®, FORMOCARBINE®, CARBACTIVE® ACTICARBINE® (associé à la papavérine) CARBOSYLANE® (associé à la siméticone) CARBOSYMAG® (associé à la siméticone et à l'oxyde de magnésium)
Cinétique	Le charbon actif a une action locale et n'est pas résorbé (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Il n'y a pas d'études de tératogénèse chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Le charbon n'a pas révélé d'effet tératogène ou foetotoxique. Cependant le nombre de grossesses exposées est faible et il convient d'effectuer des études supplémentaires afin de confirmer ces données (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Compte-tenu de l'absence de passage systémique, le charbon activé peut être utilisé pendant la grossesse, si nécessaire (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 40 : Charbon actif et grossesse

3.7 Oxyuroses

3.7.1 Classes thérapeutiques et indications

Le traitement préventif ou curatif des oxyures est une demande fréquente en officine dans nos régions. Deux anti-helminthiques sont vendus sans ordonnance. Il s'agit du flubendazole, de la famille des benzimidazolés et du pyrantel. Ils agissent sur les nématodes, dont font partie les oxyures.

3.7.2 Flubendazole

Spécialités concernées	FLUVERMAL®
Cinétique	Le flubendazole a une absorption systémique très faible (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Des effets tératogènes ont été observés à fortes doses chez le Rat (malformations multiples au niveau digestif, encéphalique, squelettique...) (Yoshimura, 1987).
Etudes chez l'Homme	Une étude prospective sur 150 femmes enceintes exposées au premier trimestre de grossesse et une autre étude prospective sur 11 grossesses, n'a pas mis en évidence d'effet tératogène (Schaefer, Peters, & Miller, 2007).
Bilan des recommandations	Les données cliniques sont rassurantes mais trop peu nombreuses pour écarter tout risque. Par prudence, la prise doit être évitée (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 41 : Flubendazole et grossesse

3.7.3 Pyrantelembonate ou pamoate

Spécialités concernées	COMBANTRIN®
Cinétique	La résorption systémique du pyrantelembonate est très faible. Son action systémique est donc limitée (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez le Rat et le Lapin (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	Les données cliniques sont insuffisantes.
Bilan des recommandations	Les données disponibles sont peu nombreuses mais rassurantes. L'utilisation est envisageable en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 42 : Pyrantelembonate et grossesse

4 Troubles de la sphère ORL

4.1 Rhume

4.1.1 Classes thérapeutiques et indications

Deux types de molécules sont utilisés dans la prise en charge du rhume. La congestion nasale est traitée par des vasoconstricteurs (pseudoéphédrine), tandis que l'écoulement nasal est pris en charge par des anti-histaminiques de première génération (chlorphénamine, diphenhydramine, triprolidine et phéniramine).

4.1.2 Pseudoéphédrine

Spécialités concernées	SUDAFED® DOLIRHUME®, RHUMAGRIP® (associée au paracétamol) DOLIRHUME PRO® (associée au paracétamol et à la doxylamine) ACTIFED RHUME® (associée au paracétamol et à la triprolidine) ACTIFED Jour/nuit® (associée paracétamol et à la diphenhydramine) HUMEX RHUME® (associée au paracétamol et à la chlorphénamine) RHINADVIL®, RHINUREFLEX® (associé à l'ibuprofène)
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les amines sympathomimétiques peuvent se révéler tératogènes chez certaines espèces animales (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Il a été démontré qu'à dose toxique pour la mère, le chlorhydrate de pseudoéphédrine provoque une foetotoxicité (faible poids de naissance et retard d'ossification) (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).

Etudes chez l'Homme	Plusieurs études ont suggéré une association entre la prise de pseudoéphédrine pendant le premier trimestre de grossesse et l'apparition de gastroschisis⁵ ou d'atrésie⁶ de l'intestin grêle (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Cependant, Werler and al. ont montré que le risque est plus élevé seulement pour les spécialités associant pseudoéphédrine et paracétamol (Werler, Sheehan, & Mitchell, 2002). Le mécanisme supposé de cette malformation reposerait sur les propriétés alpha-adrénergiques de la pseudoéphédrine. Ceci entraîne une élévation de la pression sanguine et une vasoconstriction des artères utérines, pouvant ainsi affecter l'afflux sanguin vers le fœtus. Des études complémentaires sont nécessaires car certains auteurs n'écartent pas un lien avec la condition médicale de la mère (Black & Ashley Hill, 2003). Par ailleurs, d'autres études n'ont pas mis en évidence de lien avec un type particulier de malformations congénitales (étude de surveillance du « Michigan medicaid Recipients » sur 940 nouveau-nés exposés au premier trimestre, et données du « Swedisch Medical Birth registry » en 2006 qui a étudié 23 cas d'exposition à la pseudoéphédrine au premier trimestre) (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Le « Collaborative Perinatal project » a étudié les issues de 3082 femmes enceintes exposées à des sympathomimétiques au cours du premier trimestre. Il a alors été établi un lien entre l'exposition au premier trimestre et l'apparition de malformations dites mineures (hernie inguinale, pied bot), mais des confirmations indépendantes sont nécessaires (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	La pseudoéphédrine est déconseillée pendant la grossesse et notamment au premier trimestre (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 43 : Pseudoéphédrine et grossesse

⁵ Il s'agit d'une éviscération intestinale, à travers une fente dans la paroi abdominale. Ainsi, les intestins se retrouvent libres dans la cavité amniotique (Collège National de Chirurgie pédiatrique viscérale sous la direction de Emmanuel Sapin, 2010). Pour certains auteurs, l'origine de ce processus est une anomalie de l'involution de la veine ombilicale, qui a normalement lieu entre la 5^{ème} et la 6^{ème} semaine de gestation. Le mécanisme de cette malformation n'est pas encore élucidé mais les auteurs suggèrent un phénomène de constriction et d'ischémie, ainsi qu'un processus chimique (Benachi, Delahaye, & Saada, 2007).

⁶ Il s'agit d'une « occlusion complète ou incomplète, congénitale ou acquise d'un orifice ou d'un conduit naturel » (Garnier).

4.1.3 Maléate de chlorphénamine ou maléate de chlorphéniramine

Spécialités concernées	ACTIFED SIGN® (associé au paracétamol et à la vitamine C) HEXARHUME® (associé au biclotymol et à la phényléphrine) HUMEX RHUME® (associé au paracétamol et à la pseudoéphédrine) HUMEX ETAT GRIPPAL® (associé au paracétamol)
Cinétique	Le maléate de chlorphénamine traverse le placenta (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Une étude du « Michigan Medicaid Recipients » sur 61 nouveau-nés exposés <i>in utero</i> à la chlorphénamine (souvent associée à des décongestionnants, comme dans les spécialités commercialisées en France) au cours du premier trimestre de grossesse, n'a pas révélé de lien entre cette exposition et des malformations congénitales. Le « Collaborative Perinatal Project » a étudié 1070 femmes enceintes exposées au cours du premier trimestre de grossesse, et 3931 femmes exposées à n'importe quel moment de la grossesse. Aucun lien avec un type de malformations particulier n'a été mis en évidence. Cependant, plusieurs malformations individuelles (malformations gastro-duodénales, malformations oculaires et auriculaires, hernie inguinale, hydrocéphalie, luxation congénitale de la hanche, malformations de l'appareil génital féminin) pourraient avoir un lien avec la prise de chlorphénamine (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Une méta-analyse incluant plus de 200 000 femmes enceintes exposées en début de grossesse n'a pas mis en évidence de risque tératogène particulier (Seto, Einarson, & Koren, 1997). Lors d'une exposition au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre, il a été observé des effets sédatifs, ainsi que des signes digestifs voir un syndrome extra-pyramidal chez le nouveau-né, lorsque l'exposition a lieu à fortes doses et pendant une longue durée (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Ainsi, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque de malformations congénitales. Le collège américain des gynécologues et obstétriciens avec le collège américain d'asthme, allergie et immunologie a publié un article en 2000, déclarant la chlorphénamine comme l'anti-histaminique de choix pendant la grossesse (American college of obstetricians and gynecologists and the american college of allergy, asthma and immunology, 2000). L'utilisation semble donc possible au premier et deuxième trimestre. L'utilisation au 3^{ème} trimestre doit rester ponctuelle (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 44 : Chlorphénamine (ou chlorphéniramine) et grossesse

4.1.4 Triprolidine

Spécialités concernées	ACTIFED RHUME® (associée au paracétamol et à la pseudoéphédrine)
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008)
Etudes chez l'Homme	Deux études rétrospectives de cohorte réalisées en 1981 et 1985 sur 628 femmes enceintes exposées au cours du premier trimestre de grossesse à l'ACTIFED RHUME®, n'ont pas révélé d'augmentations de malformations congénitales (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Le « Collaborative Perinatal Project » a suivi 16 femmes exposées à la triprolidine au premier trimestre de grossesse et n'a pas de lien avec des malformations congénitales (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Deux études de surveillance du « Michigan Medicaid Recipients » sur 910 nouveau-nés exposés <i>in utero</i> au premier trimestre de grossesse ont suggéré un lien avec la survenue de malformations cardio-vasculaires. Mais des études complémentaires sont nécessaires (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Les études pré-cliniques et cliniques semblent rassurantes. Cependant, la triprolidine n'est pas commercialisée seule dans une spécialité en France, et la présence de pseudoéphédrine dans cette spécialité est déterminante. Il convient d'éviter la prise d'ACTIFED RHUME® pendant toute la durée de la grossesse.
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 45 : Triprolidine et grossesse

Spécialités concernées	FERVEX® (+ paracétamol + vitamine C)
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal sont absentes (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Le « Collaborative Perinatal Project » a suivi 831 femmes exposées à la phéniramine au premier trimestre de grossesse. Les auteurs ont mis en évidence une possible association à des malformations respiratoires, oculaires ou auriculaires, mais des confirmations indépendantes sont nécessaires. Lors de cette même étude, 2442 femmes ont été exposées à n'importe quelle période de la grossesse, et aucun lien avec des malformations congénitales n'a été rapporté (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Les études sont peu nombreuses, ne permettant pas d'évaluer le risque lié à cette molécule. Il s'agit d'une molécule de la famille des alkylamines (famille comprenant la chlorphéniramine et la triprolidine). Or, même si aucun effet tératogène n'a été révélé pour les autres molécules de cette famille, la prudence s'impose.
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 46 : Phéniramine et grossesse

4.1.6 Diphénhydramine

La seule spécialité concernée est ACTIFED JOUR/NUIT® (associée au paracétamol et à la pseudoéphédrine). Les données concernant la tératogénicité et la foetotoxicité de la diphénhydramine, ont été analysées dans la partie III. Nausées et vomissements.

4.2 Allergies

4.2.1 Classes thérapeutiques et indications

La prise en charge des symptômes de la rhinite allergique saisonnière ou non, à l'officine se fait par des anti-histaminiques H1. Deux générations de molécules existent : la première génération aux propriétés anticholinergiques, regroupant cyproheptadine, isothipendyl, prométhazine, brompheniramine, et dexchlorphéniramine. Les anti-histaminiques de seconde génération sont dépourvus d'effets anti-cholinergiques et sont représentés en automédication par la cétirizine et la loratadine.

4.2.2 Cétirizine

Spécialités concernées	ACTIFED ALLERGIE®, HUMEX ALLERGIE®, ZYRTECSET®, ALAIRGIX®
------------------------	---

	ACTIFED RHINITE ALLERGIQUE®, HUMEX RHINITE ALLERGIQUE® (associée à la pseudoéphédrine)
Cinétique	On ne sait pas si la cétirizine traverse le placenta. Mais son faible poids moléculaire suggère un passage libre (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Les études chez les Rats, les Souris et les Lapins à des doses bien supérieures à celles recommandées chez l'Homme n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	Une étude prospective en 1997 regroupant 120 femmes enceintes exposées à l'hydroxyzine ou à la cétirizine (métabolite actif de l'hydroxyzine), n'a pas révélé de malformations congénitales (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). D'autre part, les données du Registre médical suédois des naissances incluant 917 nouveaux-nés exposés <i>in utero</i> à la cétirizine, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique (Källén B. , 2002). Une étude de 2004 confirme aussi ces résultats (Nato, 2004). Les données du service d'information tératogène de Berlin, regroupant 196 femmes enceintes exposées à la cétirizine à n'importe quelle période de leur grossesse (dont 11% au premier trimestre), n'ont pas révélé de lien entre l'exposition et la survenue de malformations congénitales ou d'issues défavorables (Weber-Schoendorfer & Schaefer, 2008).
Bilan des recommandations	Les données disponibles sont rassurantes quant à l'effet tératogène ou foetotoxique (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 47 : Cétirizine et grossesse

4.2.3 Loratadine

Spécialités concernées	DOLIALLERGIE®
Cinétique	On ne sait pas si la loratadine traverse le placenta, mais son faible poids

	moléculaire suggère un passage rapide (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Les études chez les Rats et les Lapins à des doses supérieures aux doses utilisées chez l'Homme n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Un risque d'hypospadias a été évoqué en 2001, une étude plus précise chez le rat a été réalisée afin de déterminer si la loratadine peut perturber les androgènes et ainsi le développement de l'appareil reproducteur mâle. En effet, le Rat est une espèce sensible pour la détection des effets anti-androgènes. Ici, aucun effet anti-androgène n'a été détecté (McIntyre, Vancutsem, Treinen, & Morrissey, 2003).
Etudes chez l'Homme	Une étude réalisée en 2001, en lien avec un registre de malformations suédois a montré une faible augmentation du risque d'hypospadias chez les nouveau-nés exposés <i>in utero</i> en début de grossesse, à la loratadine. Cependant, quelques années plus tard, le même auteur a publié une autre étude qui ne confirme pas ce risque. Depuis d'autres études ont corroboré cette absence de lien entre hypospadias et exposition <i>in utero</i> à la loratadine (Hopital Armand-Trousseau, Paris). Les données du registre médical suédois des naissances ont permis d'analyser l'exposition de 292 femmes enceintes à la loratadine. Aucun effet malformatif n'a été observé (Källén B. , 2002). Ces résultats sont confirmés par de nombreuses études : une étude Motherisk sur 161 grossesses exposées comparées à autant de grossesses non-exposées, une étude de 2002 sur 1769 femmes enceintes, et un rapport de 2003 sur les données de 4 services d'information en tératologie (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Les données sont rassurantes quant au risque malformatif. L'utilisation est possible, si nécessaire, quel que soit le terme (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 48 : Loratadine et grossesse

4.2.4 Cyproheptadine

Spécialités concernées	PERIACTINE®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les études chez les Rats, les Souris et les Lapins à des doses 32 fois le

	maximum utilisé chez l'Homme, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Une étude observationnelle de 1982 a montré une foetotoxicité (retard de croissance du squelette, hydronéphrose...) augmentant avec la dose administrée, chez des Rats en début de gestation (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	Une étude de surveillance du « Michigan Medicaid recipients » incluant 285 nouveau-nés exposés à la cyproheptadine au premier trimestre, a révélé l'apparition de 12 malformations majeures. Le lien avec la cyproheptadine n'a pas pu être clairement établi, à cause de la présence de nombreux cofacteurs (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Il n'existe pas de données concernant l'exposition en fin de grossesse. Cependant, en théorie, l'exposition au long cours et à de fortes posologies à un médicament aux propriétés anti-cholinergiques peut entraîner l'apparition de symptômes digestifs (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de mise en route de l'alimentation...) et des troubles neurologiques (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Les données concernant l'aspect malformatif sont trop peu nombreuses pour exclure tout risque. De plus, la cyproheptadine comporte une propriété anti-sérotonine, pouvant avoir un effet utérotonique. Ceci déconseille son usage pendant la grossesse (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 49 : Cyproheptadine et grossesse

4.2.5 Isothipendyl

Cette molécule est retrouvée dans la spécialité HISTAPASYL®.

Les données Animales et Humaines sont insuffisantes pour pouvoir évaluer le risque tératogène ou foetotoxique lié à cette molécule.

4.2.6 Prométhazine

Spécialités concernées	PHENERGAN® RHINATHIOL promethazine® (associée à la carbocistéine) FLUISEDAL promethazine® (associée au benzoate de méglumine et au polysorbate)
------------------------	---

Cinétique	Il a été démontré que la prométhazine traverse rapidement le placenta à terme (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Une étude sur les effets de la prométhazine à fortes doses, utilisée par des femmes enceintes ayant fait une tentative de suicide, a été réalisée en Hongrie. 89 femmes sont incluses, avec une dose moyenne ingérée de 544mg. Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative du taux d'effets tératogènes observés chez les nouveau-nés exposés par rapport au groupe de contrôle (Petik, Acs, Bànhidy, & Czeizel, 2008). La tératogénicité est bien documentée. En effet, de nombreuses études sont disponibles, incluant 2 études prospectives de cohorte, 3 études cas-témoin et une étude rétrospective de cohorte. Aucune n'a mis en évidence un lien entre l'exposition à la prométhazine et l'apparition de malformations congénitales. (Mazzotta, Loebstein, & Koren, Treating allergic rhinitis in pregnancy, 1999) Cependant, une étude du « Michigan Medicaid recipients » incluant 1197 nouveau-nés exposés durant le premier trimestre de grossesse, a révélé un taux de malformations congénitales plus élevé que dans la population générale. Cependant de nombreux cofacteurs ont été détectés (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Les données concernant la toxicité fœtale ou néonatale sont insuffisantes mais les propriétés anticholinergiques de cette molécule imposent les mêmes risques qu'avec la cyproheptadine (symptômes digestifs et neurologiques à surveiller chez le nouveau-né) (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) . De plus, il a été montré que l'utilisation de la prométhazine pendant le travail pourrait affecter les plaquettes de la mère et du nouveau-né (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	L'utilisation est possible si nécessaire et si aucune alternative thérapeutique par d'autres anti-histaminiques H1 n'est possible (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 50 : Prométhazine et grossesse

4.2.7 Bromphéniramine

Spécialités concernées	DIMEGAN®
Cinétique	La bromphéniramine semble traverser le placenta (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez l'Animal (Centre

	National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Une étude du « Collaborative Perinatal Project » incluant 65 femmes enceintes exposées à la bromphéniramine au cours du premier trimestre de grossesse a révélé un taux de malformations plus élevé que dans la population générale (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). A l'inverse, une étude prospective et une autre rétrospective n'ont pas mis en évidence de lien entre l'exposition à ce médicament et la survenue de malformations congénitales (Mazzotta, Loebstein, & Koren, Treating allergic rhinitis in pregnancy, 1999). Les données concernant la toxicité fœtale ou néonatale sont insuffisantes mais les propriétés anticholinergiques de cette molécule imposent les mêmes risques qu'avec la cyproheptadine (symptômes digestifs et neurologiques à surveiller chez le nouveau-né) (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Les données sont peu nombreuses et contradictoires concernant le risque malformatif. L'utilisation est donc à éviter par prudence.
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 51 : Bromphéniramine et grossesse

4.2.8 Dexchlorphéniramine

Spécialités concernées	POLARAMINE®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Aucun effet tératogène n'a été identifié chez l'Animal (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).

Etudes chez l'Homme	Une étude incluant 14 grossesses exposées durant le premier trimestre de grossesse, n'a pas révélé d'association avec la survenue de malformations. Une étude de surveillance du « Michigan Medicaid Recipients » sur 1080 nouveau-nés exposés <i>in utero</i> au premier trimestre n'a pas mis en évidence de lien avec des malformations (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Les données concernant la toxicité fœtale ou néonatale sont insuffisantes mais les propriétés anticholinergiques de cette molécule imposent les mêmes risques qu'avec la cyproheptadine (symptômes digestifs et neurologiques à surveiller chez le nouveau-né) (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Il s'agit de l'isomère D de la chlorphéniramine, n'ayant pas non plus révélé d'effet tératogène chez l'Animal ou chez l'Homme. L'utilisation au premier trimestre semble possible, si nécessaire (Hopital Armand-Trousseau, Paris). L'utilisation aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres n'ayant pas été étudié, on évitera si possible son utilisation.
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 52 : Dexchlorphéniramine et grossesse

4.3 Pharyngites

4.3.1 *Classes thérapeutiques*

Les maux de gorge peuvent être soulagés, à l'officine, par des traitements symptomatiques locaux à base d'antiseptiques (bismuth, biclotymol, chlorhexidine, hexamidine, cétylpyridinium chlorure...), d'anesthésiques locaux (lidocaïne, tétracaïne) ou d'anti-inflammatoires locaux (enoxolone, tixocortol, alpha-amylase). D'autre part, certaines spécialités à base d'huile essentielle de menthe poivrée sont également disponibles.

4.3.2 *Antiseptiques locaux*

Le bismuth est retrouvé dans la spécialité BIQUINOL® (associé au gaïacol, à l'eucalyptol et au camphre) et dans PHOLCONES® (associé à la gaïfénésine et à l'eucalyptol).

Les données Animales et Humaines sont insuffisantes pour pouvoir évaluer le risque tératogène ou foetotoxique, lié à cette molécule.

Le biclotymol est retrouvé dans les spécialités HEXASPRAY®, HUMEX MAL DE GORGE® pastilles, SOLUTRICINE®, HEXALYSE® (associé au lysozyme et à l'enoxolone), HEXARHUME® (associé à la chlorphénamine et la phényléphrine)

Les données Animales et Humaines sont insuffisantes pour pouvoir évaluer le risque tératogène ou foetotoxique, lié à cette molécule.

La chlorhexidine est retrouvée dans la spécialité THIOVALONE® (associée au tixocortol) DRILL® pastilles (associée à la tétracaïne), ELUDRIL COLLUTOIRE® (associée à la tétracaïne) et CANTALENE® (associée au lysozyme et à la tétracaïne)

Les données concernant une administration par voie orale ne sont pas connues. Mais l'administration par intubation gastrique chez le Rat n'a pas mis en évidence d'effet tératogène. De plus, la chlorhexidine est largement utilisée pour la désinfection des voies vaginales lors de l'accouchement (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). En utilisation locale, la chlorhexidine est classée dans la catégorie B par la FDA.

L'hexamidine est retrouvée dans les spécialités COLLUDOL® (associée à la lidocaïne) et ERGIX MAL DE GORGE® (associée à la tétracaïne).

Les données Animales et Humaines sont insuffisantes pour pouvoir évaluer le risque tératogène ou foetotoxique, lié à cette molécule.

Le lysozyme est retrouvé dans les spécialités LYSOPAÏNE® (associé au cétylpyridinium chlorure), HEXALYSE® (associé au biclotymol et à l'enoxolone), et CANTALENE® (associé à la chlorhexidine et la tétracaïne)

Les données Animales et Humaines sont insuffisantes pour pouvoir évaluer le risque tératogène ou foetotoxique, lié à cette molécule. Cependant, il s'agit d'une protéine naturellement présente dans l'organisme (larmes, salive, sérum).

Cétylpyridinium chlorure	
Spécialités concernées	CODOTUSSYL MAUX DE GORGE® pastilles (associé à la lidocaïne, à l'acide ascorbique et à l'ascorbate sodique) LYSOPAÏNE® (associé au lysozyme)
Données chez l'Animal	Aucun effet tératogène n'a été détecté lors des études chez le Rat (Micromedex healthcare series, 2008).
Données chez l'Homme	Deux études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation des malformations congénitales liées à l'exposition à cet antiseptique

	(Micromedex healthcare series, 2008).
Bilan des recommandations	Les données disponibles semblent rassurantes mais restent insuffisantes pour évaluer le risque lié à cette exposition.

Tableau 53 : Cétalpyridinium chlorure et grossesse

4.3.3 Anesthésiques locaux

Tétracaïne	
Spécialités concernées	DRILL pastilles®, ELUDRIL collutoire® (associée à la chlorhexidine) CANTALÈNE® (associée à la chlorhexidine et au lysozyme) SOLUTRICINE TETRACAÏNE® (associée au biclotymol) ERGIX MAL DE GORGE® (associée à l'hexamidine)
Cinétique	Il s'agit d'une molécule ayant un faible poids moléculaire, permettant un passage rapide à travers le placenta mais aucune étude n'a été réalisée (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Les études chez le Rat et le Lapin après administration par voie sous-cutanée, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Homme	Une étude du « Collaborative Perinatal Project » a suivi 23 femmes exposées à la tétracaïne au cours du premier trimestre. Aucun lien avec des malformations n'a été mis en évidence (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Le risque est probablement faible mais les études sont inadéquates et insuffisantes pour s'assurer de l'absence de risque (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 54 : Tétracaïne et grossesse

Les spécialités à base de lidocaïne sont : HUMEX Collutoire® (associée au benzalkonium chlorure), COLLUDOL® (associée à l'hexamidine), STREPSIL LIDOCAÏNE® (associée à l'alcool benzylique et à l'amyle métacrésol), CODOTUSSYL® (associée au cetylpyridinium chlorure, à l'acide ascorbique et à l'ascorbate sodique).

Les données concernant la tératogénicité et la foetotoxicité de la lidocaïne, ont été analysées dans la partie III. Troubles gastro-intestinaux.

4.3.4 Anti-inflammatoires locaux

Enoxolone	
Spécialités concernées	HEXALYSE® (associé au biclotymol et au lysozyme) HUMEX GORGE IRRITEE®, VOCADYS® (associé à la lidocaïne et à l'erysimum)
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.

Etudes chez l'Animal	Une étude sur l'acide glycyrrhizique* chez les Rats a révélé une augmentation dose-dépendante des anomalies mineures. D'autre part, il a été observé une augmentation légère mais significative de la létalité et des hémorragies externes (Mantovani, et al., 1988).
Etudes chez l'Homme	Les données ne sont pas disponibles.
Bilan des recommandations	Il est difficile d'évaluer le risque chez l'Homme compte tenu de l'absence d'études disponibles. Au premier trimestre notamment, la prudence s'impose (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

*L'énoxolone est un anti-inflammatoire non-spécifique, dérivé de l'acide glycyrrhizique.

Tableau 55 : Enoxolone et grossesse

Tixocortol	
Spécialités concernées	THIOVALONE® (associé à la chlorhexidine)
Cinétique	Le tixocortol est un corticoïde administré par voie locale (pulvérisation buccale), ce qui entraîne un effet systémique limité. L'exposition du fœtus est donc moindre (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal ont mis en évidence un effet tératogène variable selon les espèces (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Chez l'Homme, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène lors de la prise par voie orale de corticoïdes au premier trimestre (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). En revanche, en cas de traitement prolongé, un retard de croissance intra-utérin est possible, y compris avec les corticoïdes locaux (Hopital Armand-Trousseau, Paris). De plus, lors d'une administration à fortes doses, des cas d'insuffisance surrénale sont décrits (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	L'utilisation reste possible, si besoin, en fonction du bénéfice/risque (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 56 : Tixocortol et grossesse

L'alpha-amylase est retrouvée dans les spécialités MAXILASE®, MEGAMYLASE® et OROMYLASE®.

Les données Animales et Humaines sont insuffisantes pour pouvoir évaluer le risque tératogène ou foetotoxique lié à cette molécule. Cependant, il s'agit d'une enzyme digestive naturellement présente dans l'organisme.

4.3.5 Huile essentielle de menthe poivrée

Spécialités concernées	LOCABIOTAL®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Homme	L'absorption de doses importantes d'huiles essentielles pendant la grossesse est considérée comme dangereux. En effet, certaines publications ont mentionné des propriétés abortives et émménagogues*. Cependant, d'autres auteurs n'ont pas observé ces propriétés et aucun rapport clinique ou scientifique n'a été retrouvé. Une revue de la littérature publiée en 2000 sur l'utilisation de plantes pour les nausées et vomissements pendant la grossesse, a trouvé 33 sources qui recommandaient l'utilisation de la menthe poivrée. Seulement 6 l'ont qualifié de dangereuse pendant la grossesse (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Il s'agit d'une huile essentielle à cétones, qui ne doit pas être utilisée pendant toute la durée de la grossesse, du fait de ses propriétés abortives et neurotoxiques (Baudoux, 2006).
Classement de la FDA	Catégorie C

* Emménagogue = stimule le flux sanguin dans la région pelvienne et l'utérus

Tableau 57 : Huile essentielle de menthe poivrée et grossesse

L'utilisation des huiles essentielles pendant la grossesse doit s'effectuer avec une grande prudence, notamment pendant le premier trimestre. Il convient alors d'éviter la voie orale. L'utilisation de la voie cutanée est possible, à condition d'éviter la zone abdominale et la zone dorso-lombaire. La voie sub-linguale pourra être utilisée de façon ponctuelle. De plus, certaines huiles essentielles sont systématiquement à rejeter. Il s'agit des huiles essentielles de sauge officinale, de cèdre de l'atlas, de romarin à camphre, d'hysope officinale, de menthe poivrée, de lavande stoechade, et de menthe pouliot, qui font partie des huiles essentielles à cétones, ayant des propriétés abortives et neurotoxiques.

Egalement, les huiles essentielles de giroflier, de feuilles de cannelle, de sarriette des montagnes, d'origan compact, de thym vulgaire à thymol, d'ajowan, qui font partie des huiles essentielles phénolées aux propriétés dermo-caustiques.

Ainsi que, les huiles essentielles de cannelle de chine et d'écorce de cannelle, qui font partie des huiles essentielles à aldéhydes aromatiques.

Enfin, les huiles essentielles de palmarosa, de thym vulgaire à géraniol, de monarde fistuleuse, de giroflier, et des feuilles de cannelle, qui font partie des huiles essentielles à géraniol ou à eugénol aux propriétés utérotoniques.

Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, les restrictions sont moins importantes. Cependant, la voie cutanée doit être envisagée en première intention en évitant la zone abdominale et la zone

dorso-lombaire. La voie orale ne sera envisagée que sur des périodes courtes. Les huiles essentielles à cétones restent contre-indiquées (Baudoux, 2006).

5 Troubles des voies aériennes supérieures

5.1 Troubles de la sécrétion bronchique et difficultés d'expectoration

5.1.1 *Classes thérapeutiques*

Dans les difficultés d'expectoration, trois molécules mucolytiques sont principalement utilisées : l'ambroxol, l'acétylcystéine et la carbocistéine.

5.1.2 *Ambroxol*

Spécialités concernées	MUXOL®, SURBRONC®
Cinétique	L'ambroxol traverse le placenta (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Animal	Les études chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Etudes chez l'Homme	Les données chez l'Homme sont peu nombreuses. Toutefois, l'ambroxol est utilisé en prénatal dans la prévention du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, montrant ainsi son innocuité en terme de toxicité néonatale (Laoag-Fernandez, Fernandez, & Maruo, 2000).
Bilan des recommandations	L'utilisation au premier trimestre n'a pas été étudiée, il convient d'éviter l'exposition pendant cette période (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). En fin de grossesse, les données sont rassurantes, mais restent insuffisantes (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 58 : Ambroxol et grossesse

5.1.3 *Acétylcystéine*

Spécialités concernées	EXOMUC®, FLUIMUCIL®, HUMEX EXPECTORANT®, CODOTUSSYL EXPECTORANT®, MUCOMYST®
Cinétique	Il s'agit d'une molécule de faible poids moléculaire, qui passe rapidement à travers le placenta (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Les études chez les Rats et les Lapins n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).

Etudes chez l'Homme	Les seuls rapports publiés décrivant l'exposition à l'acétylcystéine pendant la grossesse concernent son utilisation en tant qu'antidote dans les intoxications au paracétamol. Un cas publié en 1982 décrit une femme enceinte, à 36 semaines de gestation, ayant fait une intoxication au paracétamol. Elle a été prise en charge par de l'acétylcystéine en IV à 140 mg/kg puis 70mg/kg toutes les 4 heures. Aucune malformation majeure n'a été observée chez le nouveau-né. Deux autres cas d'intoxication maternelle au paracétamol chez 2 femmes enceintes à 15 et 32 semaines de gestation, traitées par de l'acétylcystéine en IV, n'ont pas entraîné de malformations chez les nouveau-nés. Une étude de 1989 du « Rocky Mountain Poison » et du « Drug center » rapporte les cas de 24 femmes ayant fait un surdosage en paracétamol et traitées par de l'acétylcystéine en IV. Il en résulte un cas de déformation de la position des pieds, et 4 cas de mort fœtale, qui se sont révélés être en lien avec la toxicité du paracétamol. Parmi les autres cas, aucune malformation n'a été observée. Une autre étude de 1997 du service d'information en tératologie en Angleterre a suivi 300 femmes enceintes intoxiquées au paracétamol et traitées par de l'acétylcystéine en IV. Aucune malformation observée n'a été mise en relation avec l'acétylcystéine (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Bilan des recommandations	Les données humaines sont peu nombreuses mais rassurantes et l'acétylcystéine semble utilisable quel que soit le terme de la grossesse (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Catégorie B

Tableau 59 : Acétylcystéine et grossesse

5.1.4 Carbocistéine

Spécialités concernées	BRONCHOKOD®, RHINATHIOL CARBOCYSTEINE®, CLARIX EXPECTORANT®, HUMEX EXPECTORANT®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	La carbocistéine n'est pas tératogène chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme sont rassurantes mais peu nombreuses (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).

Bilan des recommandations	L'utilisation semble possible quel que soit le terme (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 60 : Carbocistéine et grossesse

5.2 Toux sèche et toux d'irritation

5.2.1 *Classes thérapeutiques*

Les toux non productives gênantes sont prises en charges par des dérivés opiacés (codéine, dextrométhorphan), des anti-histaminiques H1 (Oxomémazine) ou d'autres molécules, telles que l'hélicidine (mucoglycoprotéine extraite d'*Helix pomatia L.*). Les Huiles essentielles à visée antiseptique respiratoire comme l'eucalyptus, sont aussi disponibles.

5.2.2 *Codéine*

Les spécialités concernées sont : NEOCODION®, EUPHON® sirop et POLERY® sirop (associée à l'erysimum), PULMOSERUM® sirop (associée au gaïacol), TUSSIPAX® (associée à la codéthyline et à un concentré pectoral), EUCALYPTINE LEBRUN® (associée à l'eucalyptol).

Les données concernant la tératogénicité et la foetotoxicité de la codéine, ont été analysées dans la partie II. Douleur.

5.2.3 *Dextrométhorphan*

Spécialités concernées	ATUXANE®, DRIL TOUX SECHE®, ERGIX TOUX SECHE®, HUMEX TOUX SECHE®, EUPHONYLL TOUX SECHE®, PULMODEXANE®, TUSSIDANE®, VICKS TOUX SECHE®
Cinétique	Le dextrométhorphan présente un faible poids moléculaire, lui permettant un probable passage rapide à travers le placenta (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008).
Etudes chez l'Animal	Une seule étude a été réalisée chez l'Animal. Il s'agit d'une étude <i>in ovo</i> sur les embryons de poulets. Lors de l'analyse des résultats, il a été mis en évidence des malformations au niveau du tube neural (malformations de la

	colonne vertébrale, malformations cranio-faciales, et autres malformations multiples....). Un mécanisme en lien avec l'action antagoniste du dextrométhorphan sur les récepteurs NMDA a été évoqué. En effet, les récepteurs NMDA joueraient un rôle important dans le développement du cerveau, et le dextrométhorphan pourrait interférer avec ce processus. Cependant, de nombreuses critiques ont été faites à propos de cette étude, notamment sur le fait que les embryons de poulets n'étaient pas adaptés pour les études de tératogénicité. De plus, les doses administrées étaient létales, ne permettant pas une éclosion des œufs. Cette étude est difficilement extrapolable à l'Homme (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008) (Debus, Kurlmann, Gehrmann, & Krasemann, 2001).
Etudes chez l'Homme	Le « Collaborative Perinatal Project » a suivi 300 femmes enceintes exposées au dextrométhorphan au premier trimestre. 24 malformations sont apparues. Pour une exposition à tout moment de la grossesse, 580 femmes ont été recensées et 15 malformations sont apparues. Cependant, les auteurs n'ont pas établi de lien entre l'exposition et la survenue des malformations. Une autre étude de surveillance publiée en 1985 sur 59 femmes exposées au dextrométhorphan pendant leur grossesse, n'a pas révélé d'association entre les malformations surveillées et le dextrométhorphan. De nombreux auteurs confirment les conclusions des deux études citées précédemment. (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008) Une source de 1998 a conclu que le dextrométhorphan est le médicament de choix dans le traitement de la toux chez la femme enceinte (Briggs, Freeman, & Yaffe, 2008). Lors d'une utilisation au cours du 3 ^{ème} trimestre de grossesse, notamment en cas de posologies élevées, on peut en théorie observer un syndrome de sevrage (irritabilité, trémulations, cri aigu, hypertonie) et une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Ceci s'explique par les propriétés morphinomimétiques de cette molécule (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Bilan des recommandations	L'utilisation de cette molécule semble possible au 1 ^{er} et 2 ^{ème} trimestre. Cependant, au 3 ^{ème} trimestre de grossesse, l'utilisation doit rester ponctuelle et à faible posologie. (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament)
Classement de la FDA	Catégorie C

Tableau 61 : Dextrométhorphan et grossesse

5.2.4 Oxoméazine

Spécialités concernées	TOPLEXIL®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Il n'y a pas d'études fiables de tératogénèse chez l'Animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les données chez l'Homme sont peu nombreuses. Cependant, il s'agit d'une molécule aux propriétés atropiniques, pouvant, en théorie, engendrer des symptômes notamment digestifs, lors d'une exposition proche de l'accouchement ou en cas d'utilisation au long cours à posologie élevée. Une

	sédation du nouveau-né peut également apparaître (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	En l'absence de données sur le risque malformatif, l'utilisation au premier trimestre reste déconseillée. L'administration au 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre semble possible, si nécessaire, en se limitant à un traitement ponctuel (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 62 : Oxoméazine et grossesse

5.2.5 Hélicidine®

Spécialités concernées	HELICIDINE®
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Il n'y a pas d'études de tératogénicité chez l'Animal (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Etudes chez l'Homme	Il n'y a pas d'études de tératogénicité ou de foetotoxicité chez l'Homme (Hopital Armand-Trousseau, Paris).
Bilan des recommandations	L'utilisation semble possible, si nécessaire (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.

Tableau 63 : Hélicidine et grossesse

5.2.6 Huile essentielle d'eucalyptus

Spécialités concernées	TROPHIRES® (associée au ténoate sodique)
Cinétique	Les données ne sont pas disponibles.
Etudes chez l'Animal	Il n'existe pas de données de tératogénèse pertinentes chez l'animal (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Etudes chez l'Homme	Les études chez l'Homme sont insuffisantes (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).
Bilan des recommandations	Les huiles essentielles sont déconseillées au cours du premier trimestre de grossesse. Les études concernant l'huile essentielle d'eucalyptus sont trop peu nombreuses pour envisager sa prise pendant le 2 ^{ème} et le 3 ^{ème} trimestre.

Classement de la FDA	Les données ne sont pas disponibles.
----------------------	--------------------------------------

Tableau 64 : Huile essentielle d'eucalyptus et grossesse

6 Fiches synthétiques pour le pharmacien d'officine

Contre-indiqué	Déconseillé	A éviter par prudence	Envisageable	Possible
Un risque est prouvé pour l'embryon ou le fœtus.	Un risque est suspecté pour l'embryon ou le fœtus.	Les données sont trop peu nombreuses pour évaluer le risque pendant la grossesse.	Les données sont peu nombreuses mais rassurantes. Il faut évaluer le bénéfice/risque.	Il a été démontré par plusieurs études l'absence de risque tératogène ou foetotoxique.

Douleur et fièvre			
Paracétamol		Possible	Risque suspecté de cryptorchidie en cas de prise pendant plus de 15 jours au cours de 1 ^{er} ou du 2 ^{ème} trimestre.
Codéine		A éviter par prudence	Suspicion de malformations surtout en cas d'usage prolongé.
Ibuprofène		Déconseillé au 1 ^{er} et 2 ^{ème} trimestre Contre-indiqué au 3 ^{ème} trimestre	Risque d'insuffisance rénale et de persistance du canal artériel.
Aspirine®	À doses anti-agrégantes	Envisageable	Peu de données.
	A doses > 500 mg/jour	Déconseillé au 1 ^{er} et 2 ^{ème} trimestre Contre-indiqué au 3 ^{ème} trimestre	Risque d'insuffisance rénale et de troubles cardiaques.
Caféine		Envisageable	Doses inférieures à 300 mg/jour
Phloroglucinol		Envisageable	Peu de données.

Tableau 65 : Douleur, fièvre et grossesse

Nausées, vomissements, mal des transports		
Métopimazine	A éviter par prudence	Peu de données.
Dimenhhydrinate	Envisageable	Risque de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.
Diphényldramine	Envisageable	
Doxylamine	Possible	AMM chez la femme enceinte au Canada dans une spécialité associant doxylamine et pyridoxine.

Tableau 66 : Nausées, vomissements et grossesse

Diarrhées		
Lopéramide	Envisageable	Traitement ponctuel uniquement, notamment au 1 ^{er} trimestre.
Nifuroxazide	A éviter par prudence	Pas de données. Efficacité non prouvée.
Diosmectite	Possible	Passage systémique faible.
Probiotiques	Possible	Voir détail fonction des souches.

Tableau 67 : Diarrhées et grossesse

Constipation		
Psyllium	Envisageable	Faible passage systémique. Tenir compte du risque de ballonnements.
Huile de paraffine	Envisageable	Faible passage systémique. Risque de malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) pouvant entraîner une hypothyroïdisme chez le fœtus en cas de traitement prolongé.
Lactulose	Possible	Faible passage systémique.
Macrogol	Possible	Molécule non résorbée.
Bisacodyl	Déconseillé	Peu de données.
Sénés	Envisageable	Peu de données. Traitement ponctuel uniquement.

Tableau 68 : Constipation et grossesse

Hémorroïdes		
Topiques locaux à base de lidocaïne	Envisageable	Aucune étude par voie topique, mais autres études rassurantes.
Topiques locaux à base de benzocaïne	A éviter par prudence	Pas de données.

Tableau 69 : Hémorroïdes et grossesse

Gastralgies		
Oméprazole	Envisageable	Un risque tératogène faible est suspecté.
Pantoprazole	Envisageable au 1 ^{er} trimestre	Peu de données spécifiques.
	A éviter par prudence au 2 ^{ème} et au 3 ^{ème} trimestre	Pas de données.
Sels de magnésium	Envisageable	Action locale. Tenir compte du risque de constipation.
Sels de calcium	Envisageable	Faible passage systémique.

		Traitement ponctuel uniquement car des « <i>milk-alkali syndrom</i> » et anomalies de l'ossification ont été rapportés en cas d'usage prolongé ou à fortes doses.
Sels d'aluminium	Envisageable	Faible passage systémique. Tenir compte du risque de diarrhées.
Alginate	Envisageable	Faible passage systémique.
Bicarbonate	Déconseillé	Risque d'alcalose métabolique. La spécialité GAVISCON® reste envisageable, compte tenu de la faible proportion de bicarbonate.

Tableau 70 : Gastralgies et grossesse

Troubles digestifs fonctionnels		
Citrate de bétaine	A éviter par prudence	Pas de données.
Boldo	A éviter par prudence	Pas de données. Effet tératogène trouvé chez le rat.
Fumeterre	A éviter par prudence	Pas de données.
Siméticone	Envisageable	Action locale.
Charbon	Possible	Action locale.

Tableau 71 : Troubles digestifs fonctionnels et grossesse

Oxyurose		
Flubendazole	A éviter par prudence	Peu de données.
Pyrantel	Envisageable	Peu de données.

Tableau 72 : Oxyurose et grossesse

Rhume		
Pseudoéphédrine	Déconseillé	Hypothèse d'augmentation du risque de gastroschisis.
Chlorphéniramine	Envisageable	Traitement ponctuel au 3 ^{ème} trimestre en raison d'un risque de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.
Triprolidine	Envisageable	Commercialisé seulement dans la spécialité ACTIFED® contenant de la pseudoéphédrine donc déconseillé.

Tableau 73 : Rhume et grossesse

Allergies		
Cétirizine	Envisageable	Données nombreuses et rassurantes.
Loratadine	Envisageable	Risque d'hypospadias non prouvé.
Cryproheptadine	Déconseillé	Propriété utérotonique.
Prométhazine	Envisageable	Risque de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.
Bromphéniramine	A éviter par prudence	Peu de données.
Dexchlorphéniramine	Envisageable au 1 ^{er} trimestre	Pas de données.
	A éviter par prudence au 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre	Peu de données. Risque de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.

Tableau 74 : Allergies et grossesse

Pharyngites	
Les études concernant les antiseptiques, anesthésiques et anti-inflammatoires locaux contenus dans les pastilles et collutoires pour le mal de gorge, sont trop peu documentés pour évaluer le risque lié à la prise pendant la grossesse.	

Tableau 75 : Pharyngites et grossesse

Fluidifiants bronchiques		
Ambroxol	A éviter par prudence au 1 ^{er} et 2 ^{ème} trimestre	Pas de données.
	Envisageable au 3 ^{ème} trimestre	Peu de données.
Acétylcystéine	Possible	Utilisation seulement dans les cas d'intoxication au paracétamol (à fortes doses).
Carbocistéine	Envisageable	Peu de données.

Tableau 76 : Fluidifiants bronchiques et grossesse

Anti-tussifs

Dextrométhorphane	Envisageable au 1 ^{er} et 2 ^{ème} trimestre	Une source l'a défini comme l'anti-tussif de choix pendant la grossesse.
	A éviter par prudence au 3 ^{ème} trimestre	Risque de syndrome de sevrage du nouveau-né si administration proche de l'accouchement.
Hélicidine	Envisageable	Peu d'études.
Codéine	A éviter par prudence	Suspicion de malformations surtout en cas d'usage prolongé.
Oxomémazine	Déconseillé au 1 ^{er} trimestre	Pas d'études.
	Envisageable au 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre	Peu d'études. Risque de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.
Suppositoires aux huiles essentielles	Déconseillé	Pas d'études.

Tableau 77 : Anti-tussifs et grossesse

Conclusion

Depuis la récente mise en place du libre accès dans les officines, le pharmacien tient une place grandissante au sein du circuit du médicament. Son rôle de conseil et d'encadrement pour ce qui est de l'automédication, et notamment chez la femme enceinte, doit être renforcé.

En effet, une prise médicamenteuse en automédication a été constatée et ce d'une manière non négligeable chez les femmes enceintes

La formation des professionnels de santé reste indispensable car, même si le risque tératogène est suspecté, le risque foetotoxique lié à une exposition pendant le 2^{ème} ou le 3^{ème} trimestre peut aussi engendrer des conséquences graves et semble être moins redouté.

Sur les 297 questions en lien avec des médicaments de prescription médicale facultative, retrouvés dans notre étude, un seul cas de malformation a pu être relié à une prise médicamenteuse. Quatre classes de médicaments ont suscité une majorité de questions, il s'agit des médicaments des troubles gastro-intestinaux, les médicaments des pathologies ORL, les médicaments de la prise en charge de la douleur et les médicaments des troubles des voies aériennes supérieures. Les femmes enceintes se tournent volontiers vers certains médicaments administrés localement, les médicaments de phytothérapie, qui peuvent apparaître plus inoffensifs, mais en réalité ces molécules sont souvent les moins étudiées.

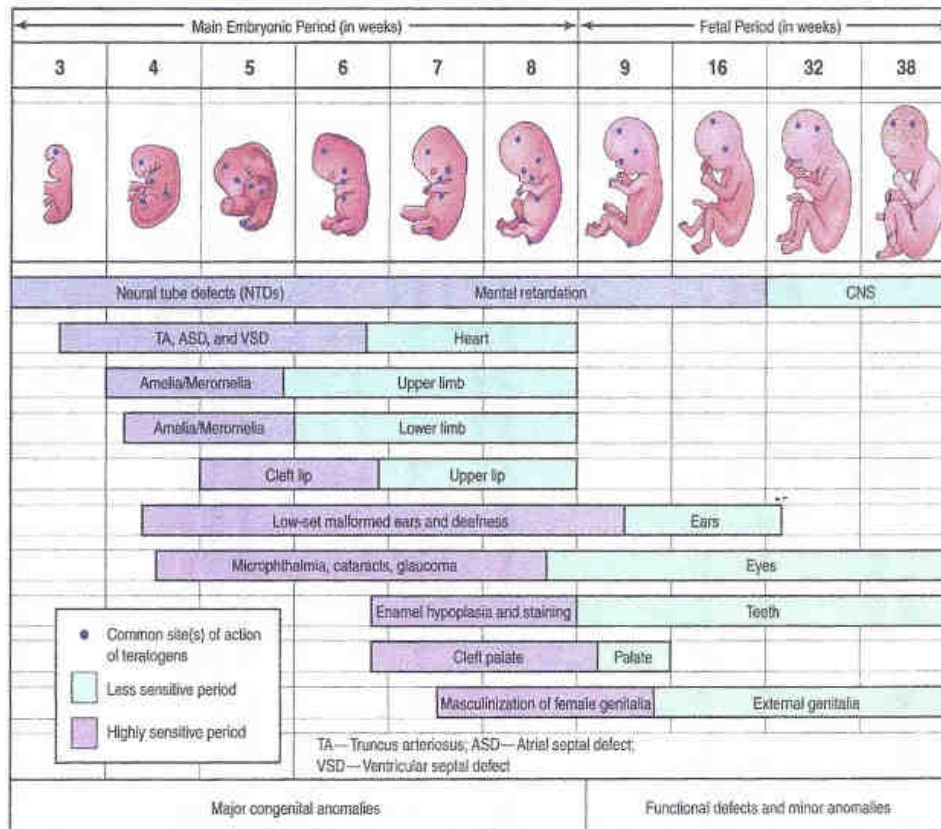
Ce constat est superposable aux différentes études réalisées sur le sujet. Les évolutions colligées sont rassurantes mais la méconnaissance du risque des AINS chez la femme enceinte, rapportée dans les études, paraît préoccupante et réaffirme l'indispensable rôle des professionnels de santé dans l'encadrement de l'automédication chez la femme enceinte.

Les données cliniques sont pour certaines molécules peu nombreuses et c'est la mise à jour des bases de données qui permettra de mieux évaluer le risque lié à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse. Chaque molécule doit être étudiée individuellement et ce sont ses caractéristiques pharmacocinétiques et ses propriétés pharmacologiques qui vont déterminer si son usage est envisageable pendant la grossesse. L'étude de la balance bénéfice pour la mère *versus* le risque pour le fœtus doit également toujours être prise en compte. La mise en place officielle de la déclaration des patients qui a vu le jour le 13 juin 2011 pourra peut-être apporter un éclairage différent sur les risques de l'automédication chez la femme enceinte.

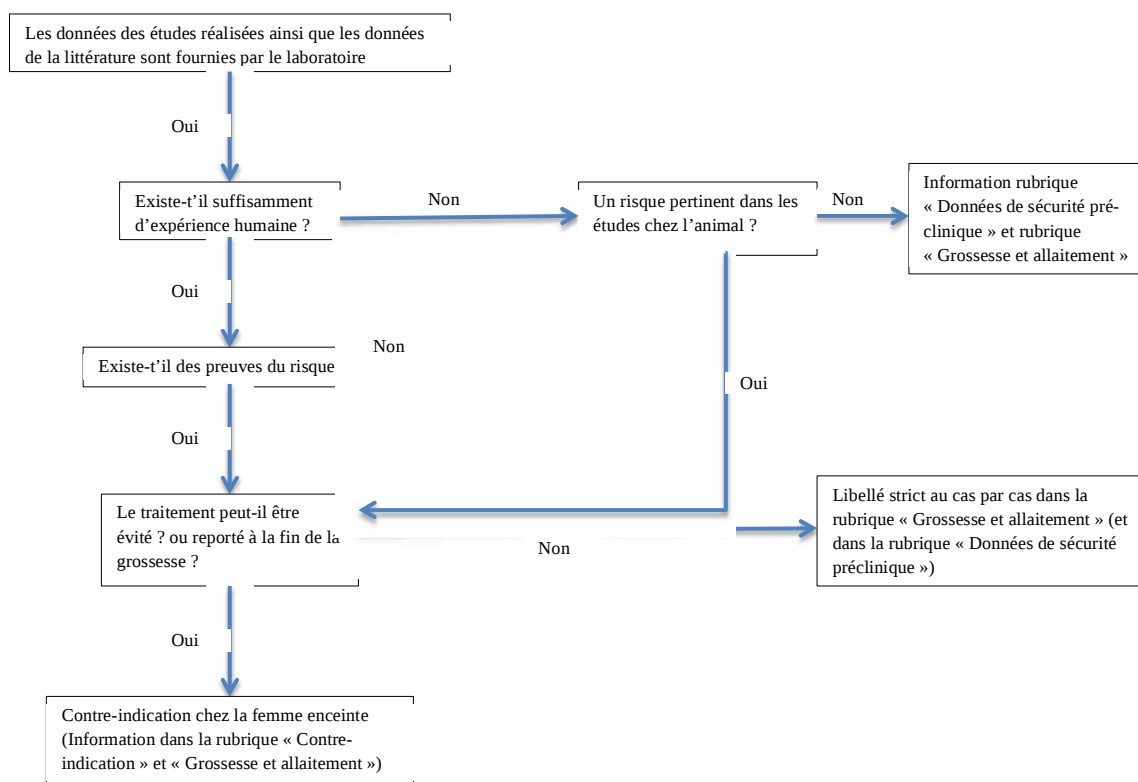
La Pharmacovigilance trouve dans ce domaine une place prépondérante en tant que centre de recueil et d'analyse des données ainsi qu'en tant que source d'information validée pour les différents professionnels de santé.

Annexes

Annexe n°1 : Périodes « critiques » du développement chez l'Homme (Moore & Persaud, 1998)



Annexe n°2 : Arbre décisionnel pour l'ajout d'une contre-indication pendant la grossesse
(European Medicines Agency, 2008)



Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
Thiovalone®	Tixocortol, chlorhexidine			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC	L	1987
Locabiotol®	HE menthe			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC	L	1987
Lysopaïne®	Cetylpyridinium chlorure, lysosyme			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC	L	1987
Supradyne®	Vitamines et oligoéléments			Généraliste	Asthénie	NC		1987
			Taenicides	Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		1987
Surbronc®	Ambroxol			NC	Troubles VAS	NC		1987
	Ambroxol			NC	Troubles VAS	NC		1987
			Antitussifs	Autre CHU	Troubles VAS	NC		1987
			AINS	Spécialiste CHU	Douleur	NC		1987
Contalax®	Bisacodyl			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	NC		1988
Reparil®	Aescine, ciéthylamine salicylate			Généraliste	Troubles circulatoires	NC		1988
Madecassol®	Hydrocotyle			Généraliste	Troubles circulatoires	NC		1988
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1988
			AntiH1	Spécialiste CHU	Troubles sphère ORL	NC		1988
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1989
			Phlébotoniques	Spécialiste CHU	Troubles circulatoires	NC		1989
			Traitement mycose gynéco	Pharmacien libéral	Troubles gynéco	NC	L	1989
			Anti-prurigineux local	Généraliste	Troubles cutanés	NC	L	1989
Spasfon®	Phloroglucinol			Spécialiste hôpitaux	Douleur	NC		1989
			AntiH1	Spécialiste CHU	Troubles sphère ORL	NC		1989
		Etiaxil		Généraliste	Parapharmacie	NC	L	1989
Jonctum®	Oxaceprol			Spécialiste libéral	Troubles cutanés	NC	L	1989
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1989
			AINS	Généraliste	Douleur	NC		1989
			AntiH1	Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	NC		1990
		Konjac		Autre CHU	Parapharmacie	NC		1990
Naxogyn®	Nimorazole			Spécialiste CHU	Troubles gynéco	NC		1990
			Anti-diarrhéiques	Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1990
			Antiprurigineux local	Généraliste	Troubles cutanés	NC	L	1990

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
Actifed®	Paracétamol, pseudoéphédrine, triprolidine			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	NC		1991
Rhinofebral®	Paracétamol, chlorphénamine, vitamine C			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	NC		1991
Respilene®	Pholcodine			Spécialiste libéral	Troubles VAS	NC		1991
	Loperamide			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1991
Meteoxane®	Phloroglucinol, simeticone			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1991
Solupsan®	Carbasalate calcique			Généraliste	Douleur	NC		1991
Oxyboldine®	Boldine			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1991
Lubentyl magnésie®	Paraffine			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1991
Natishedine®	Phénobarbital, passiflore			Généraliste	Troubles du sommeil	NC		1991
Aspirine®	Acide acétylsalicylique			Généraliste	Douleur	NC		1991
Ideolaxyl®	Aloes, séné			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		1991
Solacy®				Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1991
			Antalgiques	Généraliste	Douleur	NC		1991
			AINS	Spécialiste libéral	Douleur	NC		1991
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste hôpitaux	Troubles gastro-intestinaux	NC		1991
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1992
			Traitement oxyurose	Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		1992
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1992
Muxol®	Ambroxol			Généraliste	Troubles VAS	NC		1992
Sudafed®	Pseudoéphédrine			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	NC		1992
	Vitamine C			Généraliste	Asthénie	NC		1992
Spasmine®	Valériane, aubépine			NC	Troubles du sommeil	NC		1992
Doliprane®	Paracetamol			NC	Douleur	NC		1992
Respilene®	Pholcodine			Généraliste	Troubles VAS	NC		1992
Fervex®	Paracétamol, phéniramine, vitamine C			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1992
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1992
Povanyl®	Pyrrinium			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1992
			Anti-ulcéreux	Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	NC		1992
			Laxatifs	Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	NC		1992
Doxium®	Dobesilate calcique			Spécialiste CHU	Troubles circulatoires	NC		1993

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
Endotelon®	Pépins de raisin			Spécialiste CHU	Troubles circulatoires	NC		1993
			Antitussif	Spécialiste CHU	Troubles VAS	NC		1993
Trophires®	Eucalyptus, tenoate de sodium			Spécialiste libéral	Troubles VAS	NC		1993
	Vitamines et oligoléments	Vivamyne®		Spécialiste libéral	Asthénie	NC		1993
Rhinofebral®	Paracétamol, chlorphénamine, vitamine C			Spécialiste CHU	Troubles sphère ORL	NC		1993
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1993
Sympavagol®	Passiflore, aubepine			Spécialiste libéral	Troubles du sommeil	NC		1993
Avibon crème®	Retinol			Spécialiste CHU	Troubles cutanés	NC	L	1993
Hexapneumine®	Biclotymol, chlorphénamine, pholcodine			Généraliste	Troubles VAS	NC		1994
Sudafed®	Pseudoéphédrine			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1994
Solacy®	Soufre, Vitamine A, L-cystine			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1994
Nortussine®	Dextrométhorphane, mepyramine			Spécialiste libéral	Troubles VAS	NC		1994
Mucomyst®	Acétylcystéine			Généraliste	Troubles VAS	NC		1994
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1994
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste hôpitaux	Troubles gastro-intestinaux	NC		1994
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		1994
Povanyl®	Pyrvinium			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		1994
Surbronc®	Ambroxol			Spécialiste libéral	Troubles VAS	NC		1994
		Slimfast®		Généraliste	Parapharmacie	NC		1994
	Minoxidil			Spécialiste libéral	Troubles cutanés	NC		1994
Amydorectol®	Bismuth			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	NC		1994
Mucomyst®	Acétylcystéine			Généraliste	Troubles VAS	NC		1994
	Vitamine A			Généraliste	Asthénie	NC		1994
Solacy®	Vitamine A, L-cystine, Soufre, Levures			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1994
Mercalm®	Dimenhydrinate, caféine			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		1994
Rhin ATP®	ATP, sulfasuccinamide			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC	L	1994
Scabecid®	Lindane			Généraliste	Troubles cutanés	NC	L	1994
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1994
Nicotinell®	Nicotine			Généraliste	Addiction	NC		1995
Respilene®	Pholcodine			Pharmacien libéral	Troubles VAS	NC		1995
Aspirine®	Acide acétylsalicylique			Spécialiste CHU	Douleur	NC		1995

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
			Antitussif	Généraliste	Troubles VAS	NC		1995
Surbronc®	Ambroxol			Spécialiste hôpitaux	Troubles VAS	NC		1995
Sudafed®	Pseudoéphédrine			Spécialiste hôpitaux	Troubles sphère ORL	NC		1995
Mucomyst®	Acétylcystéine			Généraliste	Troubles VAS	NC		1995
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		1995
Biquinol®	Bismuth, cinéol, gaïacol, camphre			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1995
Transipeg®	Macrogol 3350			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC		1995
Sudafed®	Pseudoéphédrine			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1995
Mucomyst®	Acétylcystéine			Généraliste	Troubles VAS	NC		1995
Gynopevaryl®	Econazole			Généraliste	Troubles gynéco	NC	L	1995
Aspirine®	Acide acétylsalicylique			Généraliste	Douleur	B		1996
	Vitamine C			Généraliste	Asthénie	B		1996
Fervex®	Paracétamol, phéniramine, vitamine C			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		1996
Duphalac®	Lactulose			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	B		1996
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	Malformation cardiaque		1996
Mucomyst®	Acétylcystéine			Généraliste	Troubles VAS	B		1996
Aspirine®	Acide acétylsalicylique			Généraliste	Douleur	B		1996
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		1996
Actifed®	Paracétamol, pseudoéphédrine, triprolidine			Autre CHU	Troubles sphère ORL	B		1996
Sudafed®	Pseudoéphédrine			Autre CHU	Troubles sphère ORL	B		1996
	Paracétamol			Généraliste	Douleur	Fausse couche		1996
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	B		1996
Netux®	Codéine, phényltoxamine			Spécialiste libéral	Troubles VAS	B		1996
Biquinol®	Bismuth, cinéol, gaïacol, camphre			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		1996
Avibon crème®	Retinol			Spécialiste libéral	Troubles cutanés	B	L	1996
			Anti-émétiques	Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	Mort in utero a 4 mois et demi (jumeaux)		1996
	Minoxidil			Spécialiste CHU	Troubles cutanés	NC	L	1996
Spasfon®				Autre CHU	Douleur	B		1996
	Loperamide			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		1997
		Biostimuline®		Autre CHU	Parapharmacie	B	L	1997
		Retinol shampooing		Spécialiste libéral	Parapharmacie	NC	L	1997

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		1997
Locabiot®	HE menthe			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	B	L	1997
Nicopatch®	Nicotine			Généraliste	Addiction	B		1997
		Arko reine de prés		Pharmacien libéral	Parapharmacie	NC		1997
		Arko orthosiphon		Pharmacien libéral	Parapharmacie	NC		1997
		Arko thé vierge		Pharmacien libéral	Parapharmacie	NC		1997
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	B		1997
Odibil®	Fumeterre			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	B		1997
Bronchokod®	Carbocistéine			Généraliste	Troubles VAS	Plexius machial Gauche		1998
Rhinadvil®	Ibuprofène, pseudoéphédrine			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		1998
Spasfon®	Phloroglucinol			Généraliste	Douleur	B		1998
			Antalgiques	Médecin conseil	Douleur	B		1998
Nicorette®	Nicotine			Généraliste	Addiction	B		1998
		Gel 5 sur 5®		Généraliste	Parapharmacie	B	L	1998
Neocodion®	Codéine			Spécialiste CHU	Troubles VAS	B		1998
Daflon®	Flavonoïdes			Spécialiste CHU	Troubles circulatoires	Fausse couche		1998
			Antitussif	Spécialiste hôpitaux	Troubles VAS	B		1998
Transipeg®	Macrogol 3350			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		1998
Gynopevaryl®	Econazole			Généraliste	Troubles gynéco	B	L	1998
Surbronc®	Ambroxol			Spécialiste libéral	Troubles VAS	B		1998
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	B		1998
Argicilline®	Gramicidine			Pharmacien libéral	Troubles sphère ORL	Malformation cardiaque	L	1998
Exomuc®	Acétylcystéine			Généraliste	Troubles VAS	B		1998
Rhinadvil®	Ibuprofène, pseudoéphédrine			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		1999
Bifix®	Nifuroxazide			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		1999
Nurofen®	Ibuprofène			Spécialiste libéral	Douleur	B (ictère)		1999
			Traitement rhume des foins	Généraliste	Troubles sphère ORL	B		1999
Veinotonyl®	Marron d'inde, permethol			Spécialiste libéral	Troubles circulatoires	B		1999
Ercefuryl®	Nifuroxazide			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		1999
	Loperamide			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		1999
Periactine®	Cyproheptadine			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		1999

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
Brolene®	Propamidine			Spécialiste CHU	Troubles oculaires	B		1999
Desomedine®	Hexamidine			Spécialiste CHU	Troubles oculaires	B	L	1999
	Minoxidil			NC	Troubles cutanés	B	L	1999
Dafalgan®	Paracetamol			Généraliste	Douleur	B		2000
Maxilase®	Alpha-amylase			Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		2000
Locabiotol®	HE menthe			Généraliste	Troubles sphère ORL	B	L	2000
Fluvermal®	Flubendazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	Fausse couche à 8 SA		2000
Mictasol bleu®	Mauve, chlorure de méthylthioninium			Spécialiste hôpitaux	Autres	B		2000
Ergix mal de gorge®				Spécialiste CHU	Troubles sphère ORL	B (N'a pas pris le médicament)	L	2000
			Patchs anti-tabac	Généraliste	Addiction	NC		2000
Lomexin®	Fenticonazole			Généraliste	Troubles gynéco	NC	L	2000
Euphytose®	Valeriane, passiflore, aubepine, Ballote			Spécialiste libéral	Troubles du sommeil	B		2000
Mucomyst®	Acétylcystéine			Médecin conseil	Troubles VAS	B		2000
			AntiH1	Médecin conseil	Troubles sphère ORL	B		2000
Pevaryl crème®	Econazole			Pharmacien libéral	Troubles cutanés	B	L	2000
Actifed jour/nuir®	Paracétamol, pseudoéphédrine, diphenhydramine			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	B		2001
Advil®	Ibuprofène			Spécialiste CHU	Douleur	NC		2001
Acticarbine®	Papavérine, charbon			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2001
Mictasol®	Mauve, méthénamine			Pharmacien libéral	Autres	B		2001
Cyclo 3®	Ruscus, hescléridine, acide ascorbique			Spécialiste libéral	Troubles circulatoires	B		2001
Lansoyl®	Paraffine liquide			Autre CHU	Troubles gastro-intestinaux	B		2001
	Troxérutine			Spécialiste libéral	Troubles circulatoires	B		2001
Ascabiol®	Benzoate de benzyle, sulfiram			Généraliste	Troubles cutanés	B	L	2001
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2001
		Huile massage camphre		Pharmacien libéral	Parapharmacie	B	L	2001
Parapsyllium®				Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		2001
Apaisyl®	Isothipendyl			Spécialiste libéral	Troubles cutanés	B	L	2002
Smecta®	Diosmectite			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2002
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2002
			Traitement oxyurose	Pharmacien CHU	Troubles gastro-intestinaux	B		2002

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
Dimetane®	Pholcodine			Généraliste	Troubles VAS	B		2002
		Talc SCHOLL®		Généraliste	Parapharmacie	B	L	2002
Advil®	Ibuprofène			Généraliste	Douleur	B		2002
Effergal®	Paracetamol			Spécialiste libéral	Douleur	B		2003
		Lotion MUSTELA®		Spécialiste libéral	Parapharmacie	B		2003
Megamylase®	Alpha-amylase			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	B		2003
Netux®	Codéine, phényltoxamine			Spécialiste libéral	Troubles VAS	B		2003
Pulmoserum®	Codéine, gaïacol			Spécialiste libéral	Troubles VAS	B		2003
Nurofen®	Ibuprofène			Généraliste	Douleur	B		2003
Exomuc®	Acétylcystéine			Généraliste	Troubles VAS	IVG		2003
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		2003
		OENOBIOl solaire®		Généraliste	Parapharmacie	B		2003
Dacryoserum®	Borate de sodium, acide borique			Spécialiste hôpitaux	Troubles oculaires	B	L	2003
Advil®	Ibuprofène			Spécialiste libéral	Douleur	NC		2003
Dafalgan®	Paracétamol			Spécialiste libéral	Douleur	B		2003
Ascabiol®	Benzoate de benzyle, sulfiram			Spécialiste CHU	Troubles cutanés	B	L	2003
Citrate de bétaine®	Citrate de bétaine			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	Malformations multiples		2003
	Manganèse (oligoélément)			Autre CHU	Asthénie	B		2003
			Traitement urticaire	Généraliste	Troubles cutanés	B		2004
			IPP	Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	B		2004
Actifed jour/nuite®	Paracétamol, pseudoéphédrine, diphénylhydramine			Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	B		2004
Aspirine ph8®	Acide acétylsalicylique			Pharmacien libéral	Douleur	B (N'a pas pris le médicament)		2004
			AI local	Généraliste	Troubles rhumatologiques	B	L	2004
Ribomunyl®	Fractions ribosomales et protéoglycannes			Autre CHU	Asthénie	B		2004
	Lithium oligoélément			Spécialiste libéral	Asthénie	NC		2005
Nurofen®	Ibuprofène			Spécialiste libéral	Douleur	Grossesse gémellaire : 1 mort in utero, autre B		2005
Carbocystéine®	Carbocystéine			Spécialiste libéral	Troubles VAS	Grossesse gémellaire : 1 mort in utero, autre B		2005
Advil®	Ibuprofène			Généraliste	Douleur	B		2005
Codoliprane®	Paracétamol, Codéine			Généraliste	Douleur	Fausse couche précoce		2005

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
			Traitement rhume des foins	Généraliste	Troubles sphère ORL	Fausse couche à 12 SA		2005
Mucomyst®	Acétylcystéine			Spécialiste libéral	Troubles VAS	NC		2005
	Ibuprofène			Spécialiste libéral	Douleur	B		2005
Niflugel®	Acide niflumique			Généraliste	Troubles rhumatologiques	B (N'a pas pris le médicament)	L	2005
Hexaspray collutoire®	Biclotymol			Pharmacien libéral	Troubles sphère ORL	B (N'a pas pris le médicament)	L	2005
Euphytose®				Généraliste	Troubles du sommeil	Suspicion canal artériel, asymétrie des membres		2005
Hexalyse®	Lysosyme, biclotymol, enoxolone			Pharmacien libéral	Troubles sphère ORL	B (N'a pas pris le médicament)		2005
Geldolor®	Piment de cayenne, harpagophyton			Spécialiste libéral	Troubles rhumatologiques	B	L	2005
Rhinadvil®	Pseudoéphédrine, ibuprofène			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		2006
	Nifuroxazide			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	B		2006
		HE		Spécialiste libéral	Parapharmacie	B		2006
Prontalgine®	Paracétamol, caféine, codéine			Spécialiste libéral	Douleur	B		2006
Ibuprofène®	Ibuprofène			Spécialiste libéral	Douleur	B		2006
Advil®	Ibuprofène			Généraliste	Douleur	B		2006
Norlévo®	Lévonorgestrel			Pharmacien libéral	Autres	IVG		2006
Aspégic®	Acide acétylsalicylique			Spécialiste libéral	Douleur	B		2006
	Cetirizine			Spécialiste CHU	Troubles sphère ORL	B		2006
			Anti-poux	Patient	Troubles cutanés	B	L	2006
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	Fausse couche		2006
			Traitement oxyurose	Patient	Troubles gastro-intestinaux	B		2006
Euphytose®	Valériane, passiflore, aubépine, aallote			Pharmacien libéral	Troubles du sommeil	NC		2006
Reactine®	Cetirizine			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		2006
Clarix®	Pholcodine, erysimum			Généraliste	Troubles VAS	B		2006
Humex rhume®	Paracétamol, pseudoéphédrine, chlorphénamine			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		2006
Rhinathiol®				Généraliste	Troubles VAS	B		2006
Aspirine®	Acide acétylsalicylique			Généraliste	Douleur	NC		2007
Maxilase®	Alpha-amylase			Pharmacien libéral	Troubles sphère ORL	NC		2007
	Vitamine C + Cuivre	Vitacuire®		Pharmacien libéral	Asthénie	NC		2007
Titanoréine®	Carraghénates, dioxyde de titane, oxyde de zinc			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	NC	L	2007
	Chlorure de Mg			Pharmacien libéral	Asthénie	NC		2007

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
Parapoux®	Perméthrine			Pharmacien libéral	Troubles cutanés	NC	L	2007
Itax®	D-phénotrine			Spécialiste CHU	Troubles cutanés	B	L	2007
			AntiH1	Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	B		2007
	Doxylamine			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	Malformation pulmonaire		2007
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2007
			AntiH1	Dentiste libéral	Troubles sphère ORL	B		2007
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	B		2007
Phosphalugel®	Phosphate d'aluminium			Pharmacien libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		2008
Combantrin®	Pyrantel			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2008
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2008
			Anti-allergiques	Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	B		2008
Ascabiol®	Benzoate de benzyle, sulfiram			Spécialiste CHU	Troubles cutanés	B	L	2008
Maxilase®	Alpha-amylase			Généraliste	Troubles sphère ORL	B		2008
	Ibuprofène			Spécialiste CHU	Douleur	B (Grossesse gémellaire : retard de croissance)		2008
Spasmine®	Aubépine, valériane			Généraliste	Troubles du sommeil	B		2008
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	B		2008
Topaal®	Alginate, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de Mg			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	B		2008
Claradol®	Paracétamol, caféine			Généraliste	Douleur	B		2008
Codoliprane®	Paracétamol, codéine			Généraliste	Douleur	B		2008
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste CHU	Troubles gastro-intestinaux	B		2008
Supradyne®	Vitamines et oligoéléments			Généraliste	Asthénie	B		2008
	Lithium oligoélément			Généraliste	Asthénie	B		2008
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2008
Lysopaine®	Cétylpyridinium chlorure, lysosyme			Généraliste	Troubles sphère ORL	Aorte bicuspide	L	2008
			Anti-poux	Pharmacien libéral	Troubles cutanés	NC		2008
Helicidine®	Helicidine			Généraliste	Troubles VAS	Insémination non positive		2008
	Vitamines, oligoéléments et probiotiques	Bion 3®		Généraliste	Asthénie	B		2008
Aroma baume®	Salicylate de méthyle, girofle, piment de jamaïque			Pharmacien libéral	Troubles rhumatologiques	B (N'a pas pris le médicament)	L	2009
		Poux apaisyl®		Spécialiste CHU	Troubles cutanés	B	L	2009
	Vitamine A			Spécialiste CHU	Asthénie	B		2009

Médicament	DCI	Autre	Classe thérapeutique	Praticien	Classification	Issue à la naissance	Voie locale	Année
			Traitement allergie pollens	Spécialiste libéral	Troubles sphère ORL	B		2009
	Ibuprofène			Généraliste	Douleur	B		2009
Ginkor®	Ginkgo biloba, heptaminol, troxérutine			Spécialiste libéral	Troubles circulatoires	NC		2009
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	NC		2009
Aspirine®	Acide acétylsalicylique			Spécialiste libéral	Douleur	B		2009
			Anti-émétiques	Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	NC		2009
			AntiH1	Généraliste	Troubles sphère ORL	B		2009
	Loperamide			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2009
Ercefuryl®	Nifuroxazide			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2009
	Probiotiques	Bion transit®		Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2009
			Traitement rhinite allergique	Pharmacien libéral	Troubles sphère ORL	NC		2009
Aspegic®	Acide acétylsalicylique			Généraliste	Douleur	B		2010
Elevit®	Vitamines et oligoéléments			Patient	Asthénie	NC		2010
Tranquital®	Valériane, aubépine			Généraliste	Troubles du sommeil	B		2010
		Ginseng		Spécialiste CHU	Asthénie	NC		2010
			Antiseptiques oculaires	Pharmacien libéral	Troubles oculaires	B	L	2010
Fluvermal®	Flubendazole			Spécialiste libéral	Troubles gastro-intestinaux	B		2010
		HE Thym		Spécialiste libéral	Parapharmacie	B		2010
Maxilase®	Alpha-amylase			Spécialiste CHU	Troubles sphère ORL	B		2010
Spasfon®	Phloroglucinol			Spécialiste CHU	Douleur	B		2010
Mycoster vernis®	Ciclopirox			Spécialiste libéral	Troubles cutanés	IVG	L	2010
Aspirine®	Acide acétylsalicylique			Généraliste	Douleur	NC		2010
Toplexil®	Oxomémazine			Généraliste	Troubles VAS	Fausse couche		2010
	Ibuprofène			Généraliste	Douleur	Fausse couche		2010
	Pantoprazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	B		2010
	Oméprazole			Généraliste	Troubles gastro-intestinaux	B		2010

AINS = Anti-inflammatoires
AntiH1 = Anti-histaminiques H1
HE = Huile essentielle

NC = Non connu

B = Bonne

IVG = Interruption Volontaire de Grossesse

VAS = Voies aériennes supérieures

ORL = Oto-rhino-laryngologie

Les médicaments en italique sont des médicaments qui ont été retirés du marché aujourd'hui.

Annexe n°4 : Echantillon des cas de 2002 à 2010

Médicament	Mère				Nouveau-né	
	Âge	Démarche préventive ?	Période de question	Durée grossesse	Apgar	Sexe
Omeprazole + pantoprazole	31 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Toplexil® + ibuprofène	34 ans	N	1er trimestre	Fausse couche		
Aspirine®	30 ans	NC	1er trimestre	NC	NC	NC
Ciclopirox	NC	N	1er trimestre	IVG		
Maxilase® + Spasfon®	28 ans	N	1er trimestre	A terme	NC	F
Fluvermal® + HE Thym vulgaire	34 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Antiseptiques oculaires	NC	NC	2ème trimestre	A terme		F
Ginseng	39 ans	NC	NC	A terme	10 à 5 min	F
Tranquital®	35 ans	N	1er trimestre	A terme	10	G
Elevit®	36 ans	N	2ème trimestre	NC	NC	NC
Aspegic®	32 ans	NC	1er trimestre	A terme	10	F
Anti-histaminiques H1	30 ans	O	1er trimestre	NC	NC	NC
Lopéramide + Ercefuryl + Bion transit®	27 ans	N	1er trimestre	A terme	10	NC
Anti-histaminiques H1	28 ans	O	2ème trimestre	A terme	NC	NC
Anti-émétiques	25 ans	O	1er trimestre	NC	NC	NC
Aspirine®	35 ans	N	2ème trimestre	A terme	NC	F
Ginkor®	36 ans	N	1er trimestre	A terme	10	NC
Anti-histaminiques H1	38 ans	N	3ème trimestre	NC	NC	NC
Ibuprofène	34 ans	N	2ème trimestre	A terme	10	F
Anti-histaminiques H1	35 ans	O	1er trimestre	A terme		G
Vitamine A	38 ans	N	1er trimestre	A terme	10	G
Poux apaisyl®	34 ans	O	3ème trimestre	A terme	10	F
Bion 3®	20 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Helicidine®	36 ans	N	1er trimestre	Insémination non positive		
Anti-poux	28 ans	O	2ème trimestre	NC	NC	NC
Lysopaïne®	31 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Fluvermal®	35 ans	O	2ème trimestre	A terme	10	G
Supradine intensia® + Oligosol Lithium®	25 ans	N	1er trimestre	A terme	NC	G
Claradol® + Codoliprane®	30 ans	O	1er trimestre	A terme	10	NC
Topaal®	31 ans	O	2ème trimestre	A terme	10	F
Anti-histaminiques H1	NC	O	1er trimestre	A terme	10	NC
Spasmine®	38 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Ibuprofène	31 ans	N	3ème trimestre	Prématurité	10.10	2F
Maxilase®	21 ans	N	1er trimestre	A terme	9 à 1 min, 10 à 5 min	G
Ascabiol®	38 ans	N	3ème trimestre	A terme	NC	G
Anti-histaminiques H1	31 ans	O	1er trimestre	A terme	10	G
Combantrin® + Fluvermal®	29 ans	O	1er trimestre	A terme	10	G
Phosphalugel®	NC	O	1er trimestre	NC	NC	NC

	Mère				Nouveau-né	
Médicament	Âge	Démarche préventive ?	Période de question	Durée grossesse	Apgar	Sexe
Fluvermal®	18 ans	NC	2ème trimestre	A terme	10 à 5 min	F
Anti-histaminiques H1	NC	O	2ème trimestre	A terme	NC	G
Fluvermal®	NC	N	1er trimestre	A terme	10	F
Doxylamine	29 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Anti-histaminiques H1	34 ans	NC	3ème trimestre	A terme	10	G
Itax®	35 ans	N	2ème trimestre	A terme	10	G
Parapoux®	NC	N	3ème trimestre	NC	NC	NC
Chlorure magnésium	NC	NC	1er trimestre	NC	NC	NC
Titanoréine®	25 ans	NC	1er trimestre	NC	NC	NC
Maxilase® + Vitacuire®	NC	N	2ème trimestre	NC	NC	F
Aspirine®	30 ans	O	1er trimestre	NC	NC	NC
Reactine ®+ Clarix® + Humex rhume® + Rhinathiol®	33 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Euphytose®	38 ans	N	1er trimestre	NC	NC	NC
Anti-helminthiques	30 ans	O	2ème trimestre	A terme	10	G
Fluvermal®	34 ans	NC	1er trimestre	Fausse couche		
Anti-poux	39 ans	NC	2ème trimestre	A terme	NC	F
Aspegic®	33 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F
Norlévo®	34 ans	N	1 ^{er} trimestre	IVG		
Cetirizine	34 ans	N	1er trimestre	Prématurité	10 à 5 min	F
Advil®	31 ans	N	1er trimestre	A terme	NC	F
Prontalgine® + ibuprofène	27 ans	N	1er trimestre	A terme	10 à 5 min	F
HE	36 ans	NC	2ème trimestre	A terme	NC	NC
Nifuroxazide	NC	NC	1er trimestre	NC	NC	NC
Rhinadvil®	27 ans	N	1er trimestre	A terme	10 à 5 min	G
Gelodolor®	29 ans	O	2ème trimestre	Prématurité	NC	F
Euphytose®	NC	NC	NC	NC	NC	F
Hexalyse® + Hexaspray®	31 ans	O	3ème trimestre	Médicament non pris		
Niflugel®	NC	O	3ème trimestre	Médicament non pris		
Ibuprofène	NC	N	1er trimestre	A terme	NC	G
Mucomyst®	NC	N	2ème trimestre	NC	NC	NC
Anti-histaminiques H1	30 ans	O	1er trimestre	Fausse couche		
Codoliprane®	34 ans	N	1er trimestre	Fausse couche		
Advil®	40 ans	N	1er trimestre	A terme	10	G
Nurofen® + Carbocistéine	31 ans	N	1er trimestre	Prématurité	0.10	G
Granions Lithium®	32 ans	N	1er trimestre	NC	NC	F
Ribomunyl®	28 ans	O	3ème trimestre	A terme	10 à 5 min	G
AINS locaux	23 ans	O	3ème trimestre	A terme	NC	F
Aspirine®	NC	O	3ème trimestre	Médicament non pris		
Actifed Jour/nuite®	27 ans	N	1er trimestre	A terme	10	G

	Mère				Nouveau-né	
Médicament	Âge	Démarche préventive ?	Période de question	Durée grossesse	Apgar	Sexe
IPP	30 ans	O	3ème trimestre	A terme	NC	G
Traitement urticaire	NC	O	1er trimestre	A terme	10	F
Dafalgan®	41 ans	N	1er trimestre	A terme	10 à 5 min	F
Manganèse oligoélément	NC	N	1er trimestre	NC	NC	F
Citrate de bétaine®	30 ans	N	1er trimestre	A terme	10	G
Ascabiol®	36 ans	N	3ème trimestre	A terme	10	G
Advil®	33 ans	N	1er trimestre	NC	NC	NC
Dacryoserum®	28 ans	N	1er trimestre	A terme	10 à 5 min	F
Oenobiol solaire®	31 ans	N	2ème trimestre	NC	10	F
Anti-histaminiques H1	30 ans	O	1er trimestre	NC	NC	NC
Exomuc®	39 ans	N	1er trimestre	IVG		
Nurofen®	31 ans	N	2ème trimestre	A terme	10	NC
Megamylase® + Netux® + Pulmoserum® + Effergal®	35 ans	N	1er trimestre	A terme	10 à 5 min	G
Lotion Mustela® (phénoxyéthanol)	33 ans	N	1er trimestre	A terme	9 à 1 min, 10 à 5	G
Advil®	27 ans	N	1er trimestre	A terme	NC	F
Talc Scholl®	27 ans	N	3ème trimestre	A terme	10	F
Dimetane® + Fluvermal®	29 ans	N	1er trimestre	A terme	NC	F
Traitement oxyures	17 ans	O	1er trimestre	Prématurité	10 à 5 min	G
Fluvermal®	27 ans	N	1er trimestre	A terme	NC	F
Apaisyl® + Smecta®	27 ans	N	1er trimestre	A terme	10	F

N = Non
 O = Oui
 NC = Non connue

F = Fille
 G = Garçon



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

Pr Pascale JOLLIET
CHEF DE SERVICE

**DOSAGE DE MEDICAMENTS
TOXICOLOGIE**

Dr Eric DAILLY

Dr Claudine AZOULAY-FAUCONNIER
Dr Régis BOUQUIE
Dr Guillaume DESLANDES
Dr Catherine GANIERE-MONTEIL
Pr Alain PINEAU

Tél : 02 40 08 40 87

**CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE ET
D'INFORMATION SUR LES
MEDICAMENTS**

Dr Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Dr Anne CHIFFOLEAU
Dr Caroline JOYAU
Dr Julien MAHE
Dr Anne Lise RUELLAN

**CENTRE D'EVALUATION ET
D'INFORMATION SUR LA
PHARMACODEPENDANCE**

Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU
Dr Marie GERARDIN
Dr Marylène GUERLAIS
Dr Hélène LOMENECH
Dr Laura WAINSTEIN

Tél : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

E-mail : pharmacovigilance@chu-nantes.fr
pharmacodependance@chu-nantes.fr

SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE
INSTITUT DE BIOLOGIE
HOTEL DIEU

9, Quai Moncousu, 44093 NANTES Cedex 1

Docteur

Nantes, le

Réf : Q

Cher Confrère,

Au mois d'....., vous nous avez contacté pour votre patiente, Madame X., née le/../., qui a été traitée par® au début (au cours) de sa grossesse.

Je vous serais reconnaissante de bien vouloir nous faire savoir si l'enfant est né à terme ou non (précisez si possible le terme), le poids et la taille de naissance ainsi que l'Apgar, s'il y avait ou non des malformations.

Ces renseignements sont d'une grande importance pour nous aider à constituer et à mettre à votre disposition des banques de données « Grossesse-Médicaments » plus performantes.

Si vous ne l'avez pas revue, je vous serais reconnaissante de nous le signaler comme « perdue de vue ».

Vous pouvez également nous répondre à l'adresse e-mail :
pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Vous remerciant par avance, je vous prie de croire, Cher Confrère, à l'assurance de mes sincères salutations.

Docteur



Pr Pascale JOLLIET
CHEF DE SERVICE

**DOSAGE DE MEDICAMENTS
TOXICOLOGIE**
Dr Eric DAILLY
Dr Claudine AZOULAY-FAUCONNIER
Dr Régis BOUQUIE
Dr Guillaume DESLANDES
Dr Catherine GANIERE-MONTEIL
Pr Alain PINEAU

Tél : 02 40 08 40 87

**CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE ET
D'INFORMATION SUR LES
MEDICAMENTS**
Dr Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Dr Anne CHIFFOLEAU
Dr Caroline JOYAU
Dr Julien MAHE
Dr Anne Lise RUELLAN

**CENTRE D'EVALUATION ET
D'INFORMATION SUR LA
PHARMACODEPENDANCE**
Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU
Dr Marie GERARDIN
Dr Marylène GUERLAIS
Dr Hélène LOMENECH
Dr Laura WAINSTEIN

Tél : 02 40 08 40 96
Fax : 02 40 08 40 97
E-mail : pharmacovigilance@chu-nantes.fr
pharmacodependance@chu-nantes.fr

SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE
INSTITUT DE BIOLOGIE
HOTEL DIEU

9, Quai Moncousu, 44093 NANTES Cedex 1

Docteur

Nantes, le

Réf : O

Cher Confrère,

Le Centre Régional de Pharmacovigilance vous a déjà contacté afin de connaître l'issue de la grossesse de votre patiente Madame X., née le/./..., qui a été traitée par® au début (au cours) de sa grossesse.

N'ayant pas reçu de réponse de votre part, nous nous permettons de vous recontacter du fait de l'importance de l'enjeu pour nous tous.

En effet, pour des raisons éthiques évidentes, nous possédons très peu de renseignements sur les grossesses sous médicaments. Même pour des prises épisodiques, il est important de colliger tous les cas connus d'exposition embryonnaire ou fœtale au(x) médicament(s) afin de répondre au mieux à la demande des patientes et des prescripteurs.

Nous vous serions reconnaissants de nous faire savoir si vous avez revu la patiente en question, si oui quelle a été l'issue de la grossesse, si le poids de naissance et l'Apgar étaient corrects, s'il y avait ou non des malformations.

Si vous ne l'avez pas revue, je vous serais reconnaissante de nous la signaler comme « perdue de vue » ou si vous le savez, de nous indiquer le lieu de l'accouchement ou le nom du confrère ou de la sage-femme à contacter.

Vous pouvez également nous répondre à l'adresse e-mail :
pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Nous excusant de ce travail supplémentaire et vous remerciant par avance, je vous prie de croire, Cher Confrère, à l'assurance de mes salutations distinguées.

Docteur

Table des illustrations

Liste des figures

FIGURE 1 : FORMATION DU TUBE NEURAL (MITCHELL & SHARMA, 2005).....	12
FIGURE 2 : EVOLUTION DES VESICULES CEREBRALES PRIMITIVES (MITCHELL & SHARMA, 2005).....	13
FIGURE 3 : DEVELOPPEMENT DES BOURRELETS ENDOCARDIQUES (3 STADES SUCCESSIFS A, B, C) A PARTIR DU TUBE CARDIAQUE PRIMITIF (FIX & DUDEK, 2004).....	14
FIGURE 4 : RAPPORTS DU DIVERTICULE LARYNGO-TRACHEAL ET DE L'INTESTIN ANTERIEUR (FIX & DUDEK, 2004).....	16
FIGURE 5 : LES PHASES DE LA MATURATION PULMONAIRE (FIX & DUDEK, 2004).....	17
FIGURE 6 : TUBE DIGESTIF CHEZ L'EMBRYON DE 4 SEMAINES (MITCHELL & SHARMA, 2005).....	18
FIGURE 7 : INTESTIN POSTERIEUR A 4 SEMAINES (A) ET 7 SEMAINES (B) (FIX & DUDEK, 2004).....	20
FIGURE 8 : DEVELOPPEMENT DU METANEPHROS (MITCHELL & SHARMA, 2005).....	22
FIGURE 9 : DEVELOPPEMENT DU NEPHRON (POIRIER, CATALA, POIRIER, & BAUDET, 2005).....	23
FIGURE 10 : DIFFERENCIATION DES VOIES GENITALES (POIRIER, CATALA, POIRIER, & BAUDET, 2005).....	26
FIGURE 11 : DIFFERENCIATION DES ORGANES GENITAUX MASCULINS (POIRIER, CATALA, POIRIER, & BAUDET, 2005).....	26
FIGURE 12 : DIFFERENCIATION DES ORGANES GENITAUX FEMININS (POIRIER, CATALA, POIRIER, & BAUDET, 2005).....	27
FIGURE 13 : ORGANISATION DE L'APPAREIL BRANCHIAL CHEZ UN EMBRYON DE 4 SEMAINES (MITCHELL & SHARMA, 2005)	30
FIGURE 14 : DEVELOPPEMENT DE L'ŒIL A PARTIR DE LA GOUTTIERE OPTIQUE (POIRIER, CATALA, POIRIER, & BAUDET, 2005).....	33
FIGURE 15 : FORMATION DU LABYRINTHE MEMBRANEUX A PARTIR DE LA PLACODE OTIQUE (POIRIER, CATALA, POIRIER, & BAUDET, 2005).....	34
FIGURE 16 : COMPARAISON DES VOLUMES HYDRIQUES CHEZ LA FEMME ET LA FEMME ENCEINTE (LOICHOT & GRIMA, 2004)	38
FIGURE 17 : CIRCULATION FŒTALE (MITCHELL & SHARMA, 2005).....	43
FIGURE 18 : LES DIFFERENTES CATEGORIES DU MEDICAMENT (LECOMTE, LA FAIBLESSE DE L'AUTOMEDICATION EN FRANCE, 1998).....	67
FIGURE 19 : PROGRESSION DU MARCHE DE L'AUTOMEDICATION EN VALEUR DE 1984 A 2010 (AFIPA) * (MOLLINA, 1988)	77
FIGURE 20 : PROGRESSION DU MARCHE DE L'AUTOMEDICATION EN VOLUME DE 2002 A 2010 (AFIPA).....	78
FIGURE 21 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE (DEPARTEMENT DE PHARMACOLOGIE DE BORDEAUX)	91
FIGURE 22 : TYPES DE QUESTIONS POSEES PAR LES PRATICIENS.....	96
FIGURE 23 : CLASSIFICATION DES QUESTIONS SUR LES PRODUITS DE PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE.....	96
FIGURE 24 : REPARTITION DES PRATICIENS POSANT LES QUESTIONS.....	97
FIGURE 25 : REPARTITION DES QUESTIONS POSEES UNIQUEMENT PAR LES PHARMACIENS LIBERAUX.....	98
FIGURE 26 : CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS SUSCITANT LE PLUS DE QUESTIONS.....	99
FIGURE 27 : VOIE D'ADMINISTRATION DES PRODUITS AYANT SUSCITE UNE QUESTION.....	101
FIGURE 28 : PRISE DU PRODUIT PAR LA PATIENTE.....	101
FIGURE 29 : ISSUES DES GROSSESSES.....	102
FIGURE 30 : REPARTITION DES FEMMES ENCEINTES PAR TRANCHES D'AGES.....	103
FIGURE 31 : PERIODE DE PRISE DU MEDICAMENT.....	104
FIGURE 32 : DEMARCHE PREVENTIVE OU NON DE LA QUESTION.....	105
FIGURE 33 : PERIODE D'ACCOUCHEMENT.....	105
FIGURE 34 : APGAR DES NOUVEAU-NES.....	106
FIGURE 35 : SEXE DES NOUVEAU-NES.....	106

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : TABLEAU DE CORRESPONDANCE AGE DU FŒTUS, LONGUEUR "VERTEX-COCYX" ET POIDS (LANGMAN & SADLER, 2007).....	37
TABLEAU 2 : LES DIFFERENTS MECANISMES DE TRANSFERT A TRAVERS LA MEMBRANE PLACENTAIRE (ALSAT & EVAIN-BRION, 1998).....	46
TABLEAU 3 : MEDICAMENTS TERATOGENES ET LEURS MALFORMATIONS CORRESPONDANTES (ELEFANT, VAUZELLE, & COURNOT, MEDICAMENTS ET GROSSESSE, 2007)	55
TABLEAU 4 : MEDICAMENTS FOETOTOXIQUES ET LEURS EFFETS LES PLUS COURANTS (AUTRAT-LECA, CISSOKO, BENSODA-GRIMALDI, & JONVILLE-BERA, 2008).....	56
TABLEAU 5 : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA GESTATION CHEZ LE RAT, LE LAPIN, ET L'HOMME (MOMBURG, 2010).....	58
TABLEAU 6 : PHASES CRITIQUES DE L'EMBRYOGENESE CHEZ LE RAT, LE LAPIN ET L'HOMME (EN JOURS DE GESTATION) (MOMBURG, 2010)	58
TABLEAU 7 : ÉVALUATION DU RISQUE ET RECOMMANDATIONS DU RCP	63
TABLEAU 8 : PARACETAMOL ET GROSSESSE	115
TABLEAU 9 : CODEINE ET GROSSESSE.....	116
TABLEAU 10 : IBUPROFENE ET GROSSESSE	117
TABLEAU 11 : ASPIRINE ET GROSSESSE	118
TABLEAU 12 : CAFEINE ET GROSSESSE.....	119
TABLEAU 13 : PHLOROGLUCINOL ET GROSSESSE	120
TABLEAU 14 : METOPIMAZINE ET GROSSESSE.....	121
TABLEAU 15 : DIMENHYDRINATE ET GROSSESSE.....	121
TABLEAU 16 : DIPHENHYDRAMINE ET GROSSESSE	122
TABLEAU 17 : DOXYLAMINE ET GROSSESSE	123
TABLEAU 18 : LOPERAMIDE ET GROSSESSE.....	124
TABLEAU 19 : DIOSMECTITE ET GROSSESSE.....	125
TABLEAU 20 : NIFUROXAZIDE ET GROSSESSE	125
TABLEAU 21 : PROBIOTIQUES ET GROSSESSE	126
TABLEAU 22 : PSYLLIUM ET GROSSESSE	127
TABLEAU 23 : HUILE DE PARAFFINE ET GROSSESSE	127
TABLEAU 24 : LACTULOSE ET GROSSESSE	128
TABLEAU 25 : MACROGOL ET GROSSESSE.....	128
TABLEAU 26 : BISACODYL ET GROSSESSE	129
TABLEAU 27 : SENES ET GROSSESSE.....	129
TABLEAU 28 : LIDOCAÏNE ET GROSSESSE.....	131
TABLEAU 29 : OMEPRAZOLE ET GROSSESSE.....	133
TABLEAU 30 : PANTOPRAZOLE ET GROSSESSE	134
TABLEAU 31 : SELS DE MAGNESIUM ET GROSSESSE	135
TABLEAU 32 : SELS DE CALCIUM ET GROSSESSE	136
TABLEAU 33 : SELS D'ALUMINIUM ET GROSSESSE.....	137
TABLEAU 34 : ALGINATE ET GROSSESSE.....	138
TABLEAU 35 : BICARBONATE DE SODIUM ET GROSSESSE.....	138
TABLEAU 36 : CITRATE DE BÉTAÏNE ET GROSSESSE	139
TABLEAU 37 : BOLDO ET GROSSESSE.....	140
TABLEAU 38 : FUMETERRE ET GROSSESSE.....	140
TABLEAU 39 : SIMETICONE ET GROSSESSE.....	141
TABLEAU 40 : CHARBON ACTIF ET GROSSESSE	142
TABLEAU 41 : FLUBENDAZOLE ET GROSSESSE.....	143
TABLEAU 42 : PYRANTEL ET GROSSESSE	143
TABLEAU 43 : PSEUDOEPHEDRINE ET GROSSESSE	145
TABLEAU 44 : CHLORPHENAMINE (OU CHLORPHENIRAMINE) ET GROSSESSE	146

TABLEAU 45 : TRIPROLIDINE ET GROSSESSE	147
TABLEAU 46 : PHENIRAMINE ET GROSSESSE	148
TABLEAU 47 : CETIRIZINE ET GROSSESSE.....	149
TABLEAU 48 : LORATADINE ET GROSSESSE.....	150
TABLEAU 49 : CYPROHEPTADINE ET GROSSESSE	151
TABLEAU 50 : PROMETHAZINE ET GROSSESSE	152
TABLEAU 51 : BROMPHENIRAMINE ET GROSSESSE.....	153
TABLEAU 52 : DEXCHLORPHENIRAMINE ET GROSSESSE	154
TABLEAU 53 : CETYLPYRIDNIUM CHLORURE ET GROSSESSE	156
TABLEAU 54 : TETRACAÏNE ET GROSSESSE	156
TABLEAU 55 : ENOXOLONE ET GROSSESSE.....	157
TABLEAU 56 : TIXOCORTOL ET GROSSESSE	157
TABLEAU 57 : HUILE ESSENTIELLE DE MENTHE POIVREE ET GROSSESSE	158
TABLEAU 58 : AMBROXOL ET GROSSESSE.....	159
TABLEAU 59 : ACETYLCYSTEINE ET GROSSESSE.....	160
TABLEAU 60 : CARBOCISTEINE ET GROSSESSE.....	161
TABLEAU 61 : DEXTROMETORPHANE ET GROSSESSE	162
TABLEAU 62 : OXOMEMAZINE ET GROSSESSE	163
TABLEAU 63 : HELICIDINE ET GROSSESSE	163
TABLEAU 64 : HUILE ESSENTIELLE D'EUCALYPTUS ET GROSSESSE.....	164
TABLEAU 65 : DOULEUR, FIEVRE ET GROSSESSE	164
TABLEAU 66 : NAUSEES, VOMISSEMENTS ET GROSSESSE	164
TABLEAU 67 : DIARRHEES ET GROSSESSE	165
TABLEAU 68 : CONSTIPATION ET GROSSESSE	165
TABLEAU 69 : HEMORROÏDES ET GROSSESSE.....	165
TABLEAU 70 : GASTRALGIES ET GROSSESSE.....	166
TABLEAU 71 : TROUBLES DIGESTIFS FONCTIONNELS ET GROSSESSE	166
TABLEAU 72 : OXYUROSE ET GROSSESSE.....	166
TABLEAU 73 : RHUME ET GROSSESSE.....	167
TABLEAU 74 : ALLERGIES ET GROSSESSE.....	167
TABLEAU 75 : PHARYNGITES ET GROSSESSE.....	167
TABLEAU 76 : FLUIDIFIANTS BRONCHIQUES ET GROSSESSE.....	167
TABLEAU 77 : ANTI-TUSSIFS ET GROSSESSE	168

Bibliographie

- Abecassis, P., & Coutinet, N. (2007). *Le développement des médicaments d'automédication : enjeux pour les firmes, les institutions de régulation et les consommateurs.*
- Acs, N., Bànhidy, F., Puho, E., & Czeizel, A. (2010). No association between severe constipation with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring : a population-based case-control study. *Congenital Anom (Kyoto)* , 15-20.
- Afipa. (2010). *Enquête libre accès 2010.* Consulté le Février 22, 2012, sur <http://www.afipa.org/>
- Afipa. (2011). *Enquête libre accès 2011.* Consulté le Février 22, 2012, sur <http://www.afipa.org/>
- Afipa. (s.d.). *Les chiffres du marché de l'automédication.* Consulté le 26 Février, 2012, sur <http://www.afipa.org/1-afipa-automedication/119-l-automedication-responsable/327-les-chiffres-du-marche-de-l-automedication.aspx>
- Afipa. (2006). *Les français et l'automédication : sortir de l'ambivalence. Vers une politique concrète en 2006.* Consulté le Décembre 14, 2011, sur Afipa : communiqués de presse: http://www.afipa.org/fichiers/3880_communique_presse_afipa_final_2.pdf
- Afipa. (2003). *Présentation du professeur Claude Le Pen.* Consulté le Février 23, 2012, sur <http://www.afipa.org>
- Afipa. (2009). Un an après sa mise en place par les pharmaciens, 1 personne sur 4 a déjà acheté un médicament en libre accès.
- Afssaps. (2011). *Organisation de la pharmacovigilance.* Consulté le Avril 3, 2012, sur <http://www.afssaps.fr>
- Afssaps. (2009). *Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration.* Lettre aux professionnels de santé.
- Alsats, E., & Evain-Brion, D. (1998). Le placenta humain : neuf mois d'une intense activité encore méconnue. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie* , 1, pp. 509-16.
- American college of obstetricians and gynecologists and the american college of allergy, asthma and immunology. (2000). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* (84), 475-80.
- American pregnancy association. (2006). *Aluminium.* Consulté le Avril 18, 2012, sur American pregnancy association : promoting pregnancy wellness: <http://www.americanpregnancy.org/pregnancyhealth/aluminum.html>
- ANSM. (2012). *Organisation de la pharmacovigilance européenne.* Consulté le Mai 9, 2012, sur ANSM: [http://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
- Anukam, K., Osazuwa, E., & Reid, G. (2005). Improved appetite of pregnant rats and increased birth weight of newborns following feeding with probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14. *J Appl Res* , 5, 46-52.

- Arsenault, M.-Y., & Lane, C. A. (2002). Prise en charge des nausées et vomissements durant la grossesse. *Journal Gynécologie Obstétrique Canadien* , 120, 824-31.
- Assaly, A., Dürr, S., Schneider, D., & Triolet, J. (2008). *L'automédication*.
- Autrat-Leca, E., Cissoko, H., Bensouda-Grimaldi, A., & Jonville-Bera, A. (2008). Evaluation du risque médicamenteux chez la femme en âge de procréer. *Revue générale* .
- Bain, M. D., Copas, D. K., Taylor, A., Landon, M. J., & Stacey, T. E. (1990). Permeability of the human placenta in vivo to four non-metabolized hydrophilic molecules. *Journal of physiology* , 431, 505-13.
- Baudoux, D. (2006). *Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française : la grossesse*. Inspir S.A.
- Bavoux, F., Elefant, E., Rey, E., & Pons, G. (2001). Grossesse et médicaments. *Médecine thérapeutique* , 7, pp. 69-81.
- Begaud, B., Evreux, J., Jouglard, J., & Lagier, G. (1985). Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* , 40, 111-18.
- Benachi, A., Delahaye, S., & Saada, J. L. (2007). Le laparoschisis : une malformation de bon pronostic ? Dans A. Couture, C. Baud, M. Saguintaah, & C. Veyrac, *Les malformations congénitales : diagnostic anténatal et devenir* (Vol. 4, pp. 157-166). Montpellier: Sauramps medical.
- Black, R. A., & Ashley Hill, D. (2003). Over-the-counter medications in pregnancy. *American family physician* , 67 (12), 2517-24.
- Briggs, G. G., Freeman, R. K., & Yaffe, S. J. (2008). *Drugs in pregnancy and lactation* (éd. 8ème). Philadelphia: Wolters kluwer health.
- Care study group. (2008). Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction : a large prospective observational study. *BMJ* .
- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. (s.d.). Consulté en Mars et Avril 2012, sur Thériaque: www.theriaque.org
- Chambers, C. (2010). Nausea and vomiting. *OB.Gyn.News* , 24.
- Ching, M., Morgan, D., Mihaly, G., & Hardy, K. S. (1986). Placental transfer of omeprazole in maternal and fetal sheep. *Dev Pharmacol ther* , 323-331.
- Clausener, M., & Guardiola, I. (2012). Automédication : un marché en bonne santé. *Le moniteur des pharmacies* , 2919, pp. 8-10.
- Cnattingius, S., Signorello, L. B., & Annerén, G. (2000). Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. 343 (25), 1839-1845.
- Cochard, L. R. (2003). *Atlas d'embryologie humaine de Netter* (éd. 1ère). (M. Catala, Trad.) Paris: Masson.

- Collège National de Chirurgie pédiatrique viscérale sous la direction de Emmanuel Sapin. (2010). *Malformations congénitales de la paroi abdominale et diagnostic anténatal*. Montpellier: Sauramps medical.
- Cornély, M.-H. (2009). "Automédication" en Europe : état des lieux et enjeux. *Conférence-débat*. Pilule d'or Prescrire.
- Coulomb, A., & Baumelou, A. (2007). *Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution*. Paris: Ministère de la santé et de la protection sociale.
- Czeizel, A. E., & Vargha, P. (2005). A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Gynecologie obstetric* , 113-18.
- Damase-Michel, C., Lapyre-Mestre, M., Moly, C., Fournié, A., & Montastruc, J.-L. (2000). *Consommation des médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un centre hospitalier universitaire*. Paris: Masson.
- Dawes, M., & Chowienczyk, P. J. (2001). Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice and research clinical obstetrics and gynaecology* , 15 (6), 819-826.
- De Almeida, E. R., Melo, A. M., & Xavier, H. (2000). Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *pneumus boldus* and boldine in rats. *Phytotherapy research* , 14, 99-102.
- Debus, O., Kurlemann, G., Gehrman, J., & Krasermann, T. (2001). Dextromethorphan in pregnancy. *CHEST* , 1028-1040.
- Dehlink, E., Yen, E., & Leichtner, A. (2009). First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma : a population-based register study. *Clin Exp Allergy* , 39, 246-253.
- Département de pharmacologie de Bordeaux. (s.d.). *La pharmacovigilance en France*. Consulté le Mai 3, 2012, sur <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/reseauVigilance.htm>
- Dhanani, A., & Kreft-Jais, c. (2004). Pharmacovigilance : n'hésitez pas ! *la revue du praticien* , 666/667, pp. 1189-93.
- Diav-Citri, O., Arnon, J., Schechtman, S., Schaefer, C., Van Tonningen, M. R., Clementi, M., et al. (2005). The safety of proton pump inhibitors in pregnancy : a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* , 21, 269-75.
- Domingo, J. L., Gomez, M., & Colombia, T. (2000). Risks of aluminium exposure during pregnancy. *Contributions to science* , 479-87.
- Dr Gallot, D., Dr Laurichesse, H., & Dr Lemery, D. (2002). Prévention des risques foetaux. *La revue du praticien* , pp. 751-60.
- Dr Pouillard, J. (2001). L'automédication. *Conseil National de l'Ordre des Médecins*.
- Dr Schöni-Affolter, F., Dr Dubuis-Grieder, C., & Dr Strauch, E. (s.d.). Consulté le Juin 12, 2010, sur <http://www.embryology.ch/genericpages/moduleembryo.html>
- Elefant, E., & Bavoux, F. (2003). Teratogénèse et foetotoxicité médicamenteuse. *La revue du praticien* , pp. 1920-27.

- Elefant, E., Vauzelle, C., & Cournot, M.-P. A. (2007). Médicaments et grossesse. *Médecine thérapeutique*, 13, pp. 403-10.
- Elefant, E., Vauzelle, C., & Cournot, M.-P. A. (2007, Novembre). Médicaments et grossesse. *Médecine thérapeutique*, 13, pp. 403-10.
- Elias, J., Bozzo, P., & Einarson, A. (2011). Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation ? *Canadian family Physician*, 57, 299-301.
- Encha-Razavi, F., & Escudier, E. (2008). *Embryologie humaine : de la molécule à la clinique* (éd. 4ème). Elsevier masson.
- European Medicines Agency. (2008). *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation : from data to labelling*. Consulté le Janvier 20, 2012, sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf
- European Medicines Agency. (2012). *Regulators outside the european union*. Consulté le Mai 9, 2012, sur EMA:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000214.jsp&mid=WC0b01ac058003176d
- Finster, M., Morishima, H. O., Boyes, R. N., & Covino, B. G. (1972). The placental transfer of lidocaine and its uptake by fetal tissues. *Anesthesiology*, 36, 159-163.
- Fix, J. D., & Dudek, R. W. (2004). *Embryologie humaine*. (A. Defossez, Trad.) Paris: Pradel.
- Garnier, D. *Dictionnaire des termes de médecine* (éd. 26ème). Maloine.
- Giroud, J.-P., Bauriens, M.-C., & Rouveix, B. (1999). Intérêts et limites de l'automédication, un comportement à risque. *Automédication, autoprescription, autoconsommation*.
- Gonzalez, A.-S. (2011). Le délistage des médicaments : une voie d'accès au marché d'automédication, contexte, approche réglementaire et cas pratique. nantes, 44.
- Gunnarskog, J., & Bengt-Källén, A.-J. (1993). Drug intoxication during pregnancy : a study with central registries. *Reproductive toxicology*, 2, 117-121.
- Haute autorité de santé. (2009). Consulté le Mars 3, 2012, sur www.has-sante.fr
- Heinonen, O. a. (1977). Antinauseants, antihistamines and phenothiazines. Dans *Birth defects and drugs in pregnancy* (pp. 322-35). Publishing sciences group.
- Hopital Armand-Trousseau, Paris. (s.d.). *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. Consulté en Mars et Avril 2012, sur <http://www.lecrat.org>
- International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (2005). *Detection of toxicity to reproduction for medicinal products and toxicity to male fertility*. Guidelines.
- IPSOS. (2008, Mars 17). *Libre accès aux médicaments vendus sans ordonnance : les pharmaciens s'inquiètent*. Consulté le Mars 3, 2012, sur Ipsos: www.ipsos.fr

- Irdes. (2012). *La politique du médicament en france*. Consulté le Mai 8, 2012, sur <http://www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/HistoriquePolitiqueMedicament.pdf>
- Jacqz-Aigrain, E. (1998). Transfert placentaire des médicaments et risques foetaux. *Médecine thérapeutique* , 4 (9), pp. 737-42.
- Johansen, A. M., Wilcox, A. J., Lie, R. T., Andersen, L. F., & Drevon, C. A. (2009). Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverage and oral clefts : a population-based case-control study in norway. *American journal of epidemiology* , 1216-22.
- Källén, B. (2002). Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern fetal neonatal med* , 11 (3), 146-52.
- Källén, B., Nilssen, E., & Otterblad Olausson, P. (2008). Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr* , 97, 541-45.
- Khan, K., & Chang, J. (1997). Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Archives of Disease in Childhood* , 76, 59-60.
- Koren, G. (2002). Aspirin. *International medical news group* , 37, 19.
- La revue prescrire. (2003). L'exclusivité commerciale après un "switch" : autre moyen de protectionnisme industriel. *La revue prescrire* , 23, p. 827.
- La Rocca, M.-C., & Schwartz, I. (s.d.). *Le nouveau-né*. Consulté le Décembre 2, 2011, sur <http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//nvne.html>
- Lacroix, I., Hurault-Delarue, C., Kessler, S., Guitard, C., Vidal, S., Albouy-Cossard, C., et al. (2011). Premières données épidémiologiques sur le phloroglucinol et exposition au cours du premier trimestre de grossesse. (Elsevier-Masson, Éd.) *Gynécologie, obstétrique et fertilité* .
- Lacroix, I., Hurault-Delarue, C., Sarramon, M., Guitard, C., Berrebi, A., Vidal, S., et al. *EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leur RISque), the French prescription database in pregnant women: a 4 year-follow up*. CHU de Toulouse.
- Langman, J., & Sadler, T.-W. (2007). *Embryologie médicale* (éd. 8ème). (G. Belaïsch, Trad.) Pradel.
- Laoag-Fernandez, J., Fernandez, A., & Maruo, T. (2000). Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* , 26 (4), 307-12.
- Law, R., Maltepe, C., Bozzo, P., & Einarson, A. (2010). Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Canadian Family physician : Motherisk update* , 56, 143-44.
- Le Pen, C., Catherine, R.-P., & Julia, B. (1997). *Automédication et maîtrise des dépenses de santé en France*. Commission économique de l'AFSGP.
- Lecomte, T. (1999). Chiffres de l'autoconsommation en France et à l'étranger. *Automédication, autoprescription, autoconsommation*. Paris.
- Lecomte, T. (1998). La faiblesse de l'automédication en france. *Economie et statistique* , 312-313, 101-7.

Les entreprises du médicament. (s.d.). *Le circuit du médicament*. Consulté le Novembre 22, 2011, sur <http://www.leem.org/rubrique/monde-du-medicament>

Lindow, S., Regnéll, P., Sykes, J., & Little, S. (2003). An open-label, multicentre study assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon advance) in the treatment of hurtburn during pregnancy. *Int J Clin Pract* , 57, 175-9.

Loichot, C., & Grima, M. (2004). *Médicaments et grossesse*. Consulté le Juillet 3, 2010, sur http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_11_Medicaments_et_grossesse_septembre_2005.pdf

Mahadevan, U. (2007). Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* , 21 (5), 849-77.

Mahadevan, U., & Kane, S. (2006). American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* , 131 (1), 278-82.

Malm, H. (2005). *Use and risks of prescription drugs during pregnancy*. Consulté le Mai 6, 2012, sur <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/malm/useandri.pdf>

Mantovani, A., Ricciardi, C., Stazi, A., Macri, C., Piccioni, A., Badellino, E., et al. (1988). Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rat. *Food Chem Toxicol* , 26 (5), 435-40.

Marshall, J. K., Thomson, A. B., & Armstrong, D. (1998). Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can j Gastroenterol* , 12, 225-27.

Matijasevich, A., Santos, I. S., & Barros, F. C. (2005). *Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality ? A literature review*. Rio de Janeiro.

Mazzotta, P., Gupta, A., Maltepe, C., Koren, G., & Magee, L. (1998). Pharmacologic treatment of nausea and vomiting during pregnancy. *Canadian Family Physician* , 44.

Mazzotta, P., Loebstein, R., & Koren, G. (1999). Treating allergic rhinitis in pregnancy. *Practical drug safety* , 20 (4), 361-75.

McElhatton, Sullivan, & Volans. (1997). Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcome of 300 cases referred to the teratology information service. *Reproduction et toxicologie* , pp. 85-94.

McIntyre, B., Vancutsem, P., Treinen, K., & Morrissey, R. (2003). Effects of perinatal loratadine exposure on male rat reproductive organ development. *Reprod Toxicol* , 17 (6), 691-97.

Michot-Casbas, M. (2008). *Automédication et libre accès aux médicaments, enjeux de la responsabilité et de l'éducation des patients*. Consulté le Février 12, 2012, sur www.ethique.inserm.fr

Micromedex healthcare series. (2003). *Reprotox : Betaïne*. Consulté le Novembre 5, 2003, sur <http://healthcare.micromedex.com>

Micromedex healthcare series. (2008). *Reprotox : Cetylpyridinium chloride*. Consulté le 2008, sur <http://healthcare.micromedex.com>

Micromedex Healthcare series. (2003). *Reprotox : Citrate*. Consulté le Novembre 5, 2003, sur <http://healthcare.micromedex.com>

Mikou, S., Buire, A.-C., & Trenque, T. (2008). Automédication chez la femme enceinte. *Thérapie* , 63, pp. 415-18.

Miners, J. O., Robson, R. A., & Birkett, D. J. (1986). Paracetamol metabolism in pregnancy. *Br. J. Clin Pharmac.* , 22, 359-62.

Mitchell, B., & Sharma, R. (2005). *Embryologie* . (È.-M. Dr Alberti, D. Dr Carles, & F. Dr Pelluard-Nehmé, Trads.) Paris: Elsevier.

Mollina, N. (1988). *L'automédication*. Paris.

Momburg, R. (2010). Toxicologie de la reproduction, Toxicité juvénile. (S. :. assessment, Éd.)

Moore, K., & Persaud, T. (1998). *The developping humain : clinically oriented embryology*. Philadelphia: W.B Saunders Company.

Moraes, A., Schwartz, A., Spinoso, H., Florio, J., & Bernardi, M. (2004). Maternal exposure to diphenhydramine during the fetal period in rats : effects on physical and neurobehavioral development and on neurochemical parameters. *Neurotoxicology and Teratology* , 681-92.

Moulin, M. (1998). *Pharmacologie*. Masson abrégés.

Nakhai-Pour, H. R., Broy, P., & Bérard, A. (2011). Use of nonaspirin nonsteroidal drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Canadian Medical Association Journal* , 1713-20.

Nato. (2004). Advanced research workshop on "Drug in pregnancy : consensus conference on teratogen information services". *Reprod Toxicol* , 19 (2), 258.

Nikfar, S., Abdollahi, M., Moretti, M. E., Magee, M. A., & Koren, G. (2002). use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations, a meta-analysis. *Digestive Disease and sciences* , 47, 1526-29.

Nulman, I., Rovet, J., Barrera, M., Knittel-Keren, D., Feldman, B. M., & Koren, G. (2009). Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and Diclectin. *The journal of pediatrics* , 45-50.

Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments. (1999). *Etude de la prescription et de la consommation des veinotoniques en ambulatoire*. Agence du médicament - Direction des études et de l'information pharmaco-économiques.

Olive, G. (1996). Aspects éthiques et légaux de l'étude des médicaments au cours de la grossesse. Dans G. Pons, D. Cabrol, & M. Tournaire, *Les traitements médicamenteux du fœtus* (pp. 51-61). Paris: Springer.

Organization, W. H. (2000). *Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication*. Geneva.

Pasternak, B., & Hviid, A. (2010). Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *The new england journal of medicine* , 363, 2114-23.

- Payen, C. (2011). Intoxication par le paracétamol chez la femme enceinte : à propos d'un cas. *Archive de pédiatrie* , 18, pp. 1100-2.
- Pellerin, P., & Elefant, E. (2004). Un rôle difficile pour le pharmacien d'officine, le conseil en matière de médicament et grossesse. *Annales pharmaceutiques françaises* , 62, 253-59.
- Peny, J.-M. (2001). *Les médicaments en libre accès, la grande illusion*. Smart Pharma Consulting.
- Petik, D., Acs, N., Bànhidy, F., & Czeizel, A. (2008). A study of the potential teratogenic effect of large doses of promethazine used for a suicide attempt by 32 pregnant women. *Toxicol Ind Health* , 24, 87-96.
- Philippe, H.-J., Nisand, I., Paupe, A., & Lenclen, R. (1994). *Thérapeutique foetale*. Paris: Maloine.
- Poirier, J., Catala, M., Poirier, I., & Baudet, J. (2005). *Leçons d'embryologie humaine* (éd. 4ème). Paris: Maloine.
- Pons, J.-C., & Perrouse-Menthonnex, K. (2005). *Soigner la femme enceinte*. Paris: Masson.
- Pr Le Jeunne, C., Dr Aslangui, E., & Dr Perrot, S. (2008). Automédication. *La revue du praticien* , 58, pp. 1585-89.
- Prescrire. (2008). Automédication et grossesse : manque d'information. *La revue prescrire* , 301, p. 832.
- Quevauvilliers, J. (2009). *Dictionnaire médical avec atlas anatomique*. Elsevier Masson.
- Rabineau, D., Dupont, J.-M., & Plateaux, P. (2004). Consulté le Juin 3, 2010, sur Embryologie humaine le site: <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/Embryologie/AnimEntre/AnimEntre1.html>
- Rebordosa, C., Kegevnias, M., Sorensen, H., & Olsen, J. (2008). Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children : a birth cohort study. *International journal of epidemiology* , pp. 583-590.
- République Française. (2011). La pharmacovigilance. *Journal officiel de la république française* .
- Rey, E., Pons, G., & Olive, G. (1995). Les médicaments de l'unité foeto-placentaire. Dans G. Pons, D. Cabrol, & M. Tournaire, *Les traitements médicamenteux du fœtus* (pp. 5-14). Paris: Springer.
- Richter, J. E. (2005). Review article : the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* , 22, 749-57.
- Sadler, T. W., & Langman, J. (2007). *Embryologie médicale* (éd. 8ème). Pradel.
- Sandra. (2011). *Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution en 2011*. Consulté le Février 23, 2012, sur www.jaibobola.fr
- Schaefer, C., Peters, P. W., & Miller, R. K. (2007). *Drugs in pregnancy and lactation : treatment options and risk assessment* (éd. 2ème édition). Londres: Elsevier.
- Schmitt, B. (-f. (2002). L'automédication chez la femme enceinte. (E. Masson, Éd.) *Journal gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* , 31 (2), p. 211.

- Schmitt, B. (2002). L'automédication chez la femme enceinte. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* , 31 (2), 211.
- Service de pharmacologie clinique et Centre de pharmacovigilance du CHU de Toulouse. (2011). Edition spéciale "médicaments et grossesse". *BIP31* , 18, 29.
- Seto, A., Einarson, T., & Koren, G. (1997). Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines : meta-analysis. *Am J Perinatol* , 119-24.
- Staroselsky, A., Nava-Ocampo, A. A., Vohra, S., & Koren, G. (2008). Motherisk update : Hemorrhoids in pregnancy. *Canadian Family Physician* , 54, 189-90.
- Steudler, F. (1999). Aspects sociologiques de l'automédication. *Automédication, autoprescription, autoconsommation*. Paris: John Libbey eurotext.
- Syndicat National des Ophtalmologistes de France. (2008). Consulté le Août 29, 2011, sur Le site des ophtalmologistes de France: www.snof.org
- Tabassum, S., Afridi, B., & Aman, Z. (2005). Phloroglucinol for acceleration of labour : double blind, randomised controlled trial. *J Pak Med Assoc* , 55, 270-73.
- TERIS. (s.d.). Consulté le Mai 3, 2012, sur <http://depts.washington.edu/terisweb/teris>
- Toulouse, J. (1999). Le point de vue de l'ordre des médecins. *Automédication, autoprescription, autoconsommation*.
- Tsatsaris, V., Fournier, T., Malassiné, A., & Evain-Brion, D. (2010). La placentation humaine. Dans L. Marpeau, *Traité d'obstétrique* (pp. 3-13). Paris: Elsevier Masson.
- Tytgat, G., Heading, R., Müller-Lissner, S., Kamm, M., Schölmerich, J., Berstad, A., et al. (2003). Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment pharmacol ther* , 291-301.
- US department of health and human services ; FDA ; Center for drug evaluation and research. (2004). *Guidance for industry : Pharmacokinetics in pregnancy - Study design, data analysis and impact on dosing and labeling*. Consulté le Janvier 22, 2012, sur <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072133.pdf>
- US department of health and human services, FDA, Center for drug evaluation and research, center for biologics evaluation and research. (2002). *Guidance for industry - Establishing pregnancy exposure registries*. Consulté le Janvier 22, 2012, sur <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/UCM133332.pdf>
- Vidal. (2006). *Dictionnaire VIDAL* (éd. 82ème).
- Vidal Recos. (2011). *Annexe médicaments et grossesse*. Consulté le Septembre 1, 2011, sur <http://www.vidalrecos.fr/pages/>
- Weber-Schoendorfer, C., & Schaefer, C. (2008). The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod toxicol* , 19-23.

- Werler, M. M., Sheehan, J. E., & Mitchell, A. A. (2002). Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *American journal of epidemiology* .
- Wilkes, J. M., Clark, L. E., & Herrera, J. L. (2005). Acetaminophen overdose in pregnancy. *Southern Medical Association* , 1118-22.
- World Health Organization. (2002). *The importance of pharmacovigilance, safety monitoring of medicinal products*.
- World self-medication industry. *The story of self-care and self-medication, 40 pages of progress, 1970-2010*.
- Yoshimura, H. (1987). Teratogenicity of flubendazole in rats. *Toxicology* , 133-8.
- Zhuang, Y., & Huang, L. (2010). The effect of phloroglucinol on pain in first-trimester surgical abortion : a double-blind randomized controlled study. *Contraception* , 81, 157-60.

Nom – Prénoms : GABORIAU – Louise, Nadine, Marie

Titre de la thèse : Automédication chez la femme enceinte : bilan des questions des professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010.

Résumé de la thèse : En France, la récente mise en place du libre-accès dans les officines, facilite l'automédication. Une part non négligeable de cette pratique est observée chez la femme enceinte. Or, la prise médicamenteuse pendant la grossesse n'est jamais sans risque et le pharmacien doit encadrer cette démarche. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux questions posées par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010. Celles-ci concernaient une exposition à un médicament dit de prescription médicale facultative, pendant la grossesse. Pour chaque cas, nous avons étudié l'issue de la grossesse, le type de professionnel de santé posant la question, la classe de médicament concerné, la période d'exposition de la grossesse, et la prise réelle ou non du médicament. Sur les 297 cas retrouvés, un seul cas de malformation a pu être relié à une prise médicamenteuse. Quatre classes de médicaments ont suscité une majorité de questions, il s'agit des médicaments des troubles gastro-intestinaux, les médicaments des pathologies ORL (oto-rhino-laryngologie), les médicaments de la prise en charge de la douleur et les médicaments des troubles des voies aériennes supérieures. À partir des médicaments d'automédication répertoriés dans ces classes, nous avons réalisé un travail de synthèse de la littérature et des études précliniques et cliniques concernant la pharmacodynamie et la pharmacocinétique, afin de qualifier le risque lié à la prise de chaque molécule. Ce travail peut constituer un outil pour le pharmacien d'officine afin d'assurer son rôle de conseil auprès de la femme enceinte.

MOTS CLÉS : FEMME ENCEINTE, AUTOMÉDICATION, CONSEIL OFFICINAL, PHARMACOVIGILANCE

JURY :

PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de pharmacie, Nantes

ASSESEURS : Mme Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier
Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Nantes
M. Olivier QUANCARD, Docteur en pharmacie
