

Evaluation du risque médicamenteux chez la femme en âge de procréer

Autret-Leca Elisabeth^{1,2}, Cissoko Haware¹, Bensouda-Grimaldi Lamiae^{1,2},
Jonville-Béra Annie Pierre¹

¹ CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le médicament, Service de Pharmacologie, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9, France

² Université François Rabelais Tours, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le médicament, Service de Pharmacologie, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9, France

Résumé

Le risque de l'exposition fœtale aux médicaments est lié essentiellement au moment de cette exposition et au médicament lui-même. Ce risque est rare mais très anxiogène nécessitant parfois un avis spécialisé auprès des services de Pharmacologie Clinique.

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

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

En pratique, l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse se présente dans trois situations. La première correspond à une question posée *avant l'exposition au médicament* ou avant la grossesse chez une femme traitée pour une maladie chronique (risque d'un anti-épileptique, antidépresseur, anti-arythmique,...). Cette démarche "préventive" laisse au médecin, éventuellement aidé par un Centre Régional de Pharmacovigilance, le temps de la réflexion après avoir rassemblé toutes les informations disponibles. Seront ainsi proposés, le médicament pour lequel les données expérimentales et cliniques sont les plus rassurantes, les éléments de surveillance à programmer chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, et la surveillance des organes cibles en cas de risque malformatif plus ou moins étayé. La seconde situation est une démarche *diagnostique rétrospective* entreprise devant un enfant porteur de malformations ou ayant des manifestations néonatales. Se pose alors la question de leur lien possible avec un médicament pris pendant la grossesse. La troisième situation, la plus fréquente et la plus difficile, est l'évaluation des risques pour un enfant à venir qui est ou a été exposé à un ou plusieurs médicaments *en début de grossesse, au moment le plus "à risque"*. Le Centre Régional de Pharmacovigilance basera son avis sur l'ensemble des éléments cités dans la démarche préventive mais aussi sur la possibilité de dépistage anténatal.

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

Les données expérimentales sont toujours disponibles puisque l'étude de la tératogenèse est obligatoire dans deux espèces animales (un rongeur et un non rongeur) pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Leur intérêt est important lorsque l'on ne dispose pas encore de données chez l'Homme. L'absence d'effet tératogène chez l'animal est rassurante mais pas totalement extrapolable à l'espèce humaine. Habituellement, un effet tératogène est commun à une classe pharmacologique (rétinoïdes, thalidomide,...) rendant particulièrement prudent vis-à-vis de tout nouveau médicament structurellement proche d'une classe à risque (lénalidomide [Revlimid®] proche du thalidomide). A l'inverse, une classe médicamenteuse réputée non

tératogène peut, un jour, s'enrichir d'un nouveau médicament tératogène. Les informations essentielles concernant les données animales sont résumées aux rubriques "sécurité préclinique" et éventuellement "grossesse" du résumé des caractéristiques du produit.

Les données humaines, absentes au moment de la commercialisation (les femmes en âge de procréer étant exclues des essais), s'enrichissent avec l'exposition plus ou moins volontaire de femmes enceintes au nouveau médicament. Ainsi, le nombre de grossesses exposées augmente parallèlement au recul de la commercialisation. Les cas isolés de nouveau-nés porteurs de malformation ont valeur d'alerte, ce d'autant qu'il existe une similitude troublante sur l'organe cible ou une concordance avec les données animales, ce, qui incite à une surveillance particulière, à condition que la période d'exposition soit chronologiquement compatible avec le type d'anomalie observée. Les études de pharmaco épidémiologie permettent de confirmer ou d'infirmer ces alertes et d'en quantifier le risque éventuel mais elles sont rares. Ainsi des *études cas/témoin* qui comparent l'exposition médicamenteuse dans une population de nouveau-nés porteurs d'un syndrome malformatif à celle de témoins (indemnes de ce syndrome malformatif) ont permis d'établir le lien entre les adénocarcinomes du vagin et la consommation de diéthylstilboestrol (Distilbène®) par la mère (2). Les *registres* qui recueillent systématiquement tous les cas de malformations, ont établi le lien entre les anomalies de fermeture du tube neural et l'acide valproïque (Dépakine®) (3). Les études de *cohorte* qui comparent l'évolution des grossesses de femmes exposées à un médicament à celle de femmes non exposées sont plus rares car leur durée et leur coût sont les plus élevés.

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

Risques liés à la période d'exposition

La période d'exposition au médicament est déterminante. Elle peut être beaucoup plus longue que la période de prise du médicament, puisqu'il faut lui ajouter la durée d'élimination du médicament (cinq fois sa demi-vie). Elle peut concerner le début d'une grossesse alors que le médicament a été pris avant la conception si sa demi vie est longue (ex : isotrétinoïne). Schématiquement, on distingue 4 périodes au cours desquelles l'exposition à un médicament aura des conséquences très différentes.

- La première période s'étend de la conception au 12^{ème} jour de grossesse, date de fin d'implantation. Les échanges entre le futur embryon et sa mère sont alors relativement pauvres et on peut penser que les conséquences de l'exposition à un médicament sont faibles. En cas d'exposition avant le début de l'implantation, on parle de la loi du "tout ou rien" (mort embryonnaire ou absence d'effet), établie en expérimentation animale avec les radiations ionisantes mais non démontrée avec les substances chimiques.

- La seconde période qui va du 13^{ème} au 56^{ème} jour de grossesse est celle de l'organogenèse. Elle se déroule selon un calendrier précis pour chaque organe. C'est au cours de cette période que les risques de malformations sont les plus importants. Cette période à risque maximum correspond à celle où la femme et le médecin peuvent encore ignorer la grossesse. Il faut donc penser, lors de la prescription, en terme de *femme susceptible d'être enceinte* plutôt qu'en terme de femme enceinte, *et* en terme de *durée d'exposition* médicamenteuse plutôt qu'en terme de durée de prise de médicament.

- La troisième période s'étend du 56^{ème} jour de grossesse à l'accouchement. C'est la période foetale au cours de laquelle la morphogenèse est pratiquement achevée et où a lieu la croissance et la maturation des organes en place. Une exposition médicamenteuse peut entraver la croissance ou la maturation d'un ou plusieurs organes (système nerveux central, organes génitaux, reins), entraîner des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives, ou être responsable d'une cancérogenèse à distance. La découverte de certains de ces troubles est quelques fois difficilement attribuée à l'exposition médicamenteuse car elle peut être décalée par rapport à la naissance allant de quelques mois pour le développement psychomoteur, à plusieurs années pour les effets carcinogènes.

- Enfin, en cas de traitement prolongé jusqu'à la naissance, le nouveau-né peut manifester les effets liés à la présence du médicament (tableau d'imprégnation) qui peuvent persister pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Cette durée, importante à prévoir pour une prise en

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

Risques liés au médicament

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

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

- Les médicaments dont la tératogénicité est certaine sont ceux avec lesquels l'incidence des malformations fœtales est supérieure à l'incidence spontanée des malformations et touche un ou des organes cibles précis. La fréquence des malformations sépare des tératogènes puissants et les autres. Les tératogènes puissants (dérivés du rétinol, thalidomide,...) avec lesquels l'incidence des malformations est très élevée (>20%), sont exceptionnels (Tableau I), car cette constatation au cours des études de tératogénèse conduit souvent à arrêter le développement d'un médicament. Leur utilisation est formellement contre-indiquée non seulement chez la femme enceinte mais également chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. L'incidence des malformations observées avec les tératogènes peu puissants, est de l'ordre de 2 à 5% pour un ou plusieurs organes cibles. Ces données sont à interpréter en sachant que globalement, 2 à 4% des enfants naissent avec une malformation mineure ou majeure dont l'étiologie est inconnue dans 70% des cas et médicamenteuse dans 4 à 5% des cas. Les tératogènes peu puissants (acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, lithium, AVK) (Tableau II) sont beaucoup plus nombreux que les puissants. La décision de les prescrire dépend du bénéfice thérapeutique attendu pour la mère, des risques des traitements alternatifs, des connaissances actualisées, et des possibilités de diagnostic anténatal.

- Pour la plupart des médicaments, les informations sont limitées. On sait qu'ils n'ont pas ou peu d'effet tératogène chez l'animal mais on manque d'étude et de recul sur leur utilisation dans l'espèce humaine (4-8). On doit prendre en compte avant de les prescrire, la période et la durée d'exposition, la pathologie motivant la prescription et le rapport bénéfice/risque attendu. On peut en rapprocher certaines classes de médicaments qui sont très peu utilisées pendant la grossesse en raison d'alternatives plus adaptées mais qui seraient relativement peu à risque. Ainsi, parmi les antidiabétiques oraux (9), auxquels on préfère l'insuline chez la femme enceinte, la metformine n'est pas tératogène chez l'animal, les sulfamides hypoglycémiant ont un risque tératogène très faible chez l'animal et chez l'Homme et on ne dispose que de très peu de données avec les glitazones. Les statines sont contre-indiquées en cas de grossesse en raison du risque théorique d'anomalie du système nerveux central lié à la réduction de la synthèse du cholestérol (10). Une publication (10) rapporte une fréquence élevée de malformations du système nerveux central et des membres chez les fœtus de mère traitée par certaines statines. Cependant, une étude prospective de petite taille n'a pas confirmé ces données (11). La prescription d'une statine pose de toute façon peu de problème, puisqu'en dehors de l'hypercholestérolémie sévère, l'arrêt d'un hypolipémiant pendant la grossesse a peu d'impact sur le couple mère/enfant.

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

Les conséquences sur le développement à long terme de l'exposition in utero à un médicament sont beaucoup plus difficiles à étudier que la présence de malformation. Ainsi, ce n'est que récemment qu'a été mis en évidence le retard de développement verbal des enfants exposés in utero à l'acide valproïque. L'outil dont dispose le prescripteur pour apprécier le risque lié à un

médicament est le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui figure dans le dictionnaire Vidal®. Ses informations sont issues de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

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

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

Ces informations ne prennent pas en compte le bénéfice attendu pour la mère et peu la période d'exposition (dont on a dit l'importance) sauf si le risque est clairement identifié. Par ailleurs, le livret « médicaments et grossesse » récemment mis en ligne sur le site de l'AFSSaPS (<http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/grossess/indgrmed.htm>) aide le prescripteur à choisir la meilleure alternative dans la classe ou une autre classe plus sûre en terme d'embryo ou de foetotoxicité (sont actuellement en ligne les anti-infectieux et les psychotropes). Ces informations nécessitent souvent d'être complétées par des données plus adaptées à chaque grossesse, d'être plus précises et plus actualisées. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Tableau IV) disposent d'ouvrages de référence, d'une veille bibliographique et surtout d'une base de données d'exposition aux médicaments pendant la grossesse, commune à la plupart d'entre eux. Ils ont la compétence pharmacologique qu'ils ont appris à analyser à l'aune du calendrier du développement fœtal et néonatal. Ces éléments les autorisent à aider au meilleur choix médicamenteux pour le couple mère/foetus pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer.

Conclusion

Le moment le plus "à risque" est le début de grossesse et correspond à la période où la femme et le médecin peuvent encore ignorer la grossesse. Il est prudent de choisir à l'intérieur d'une classe le médicament celui pour lequel les données sont les plus nombreuses, car on ne sait presque rien du risque au moment de la commercialisation. C'est souvent en ne respectant pas ces règles que surviennent des expositions à des médicaments dont les conséquences sont mal connues. Le respect de l'éthique veut alors que ces données soient centralisées pour permettre d'en tirer profit pour des grossesses ultérieures. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance disposent d'outils et de compétences qui aident au meilleur choix médicamenteux pour le couple mère/foetus.

Tableau I : Médicaments à risque tératogène très élevé

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

* on peut en rapprocher son métabolite le levulomide (Revlimid®) qui vient d'être commercialisé (moins tératogène chez l'animal et sans donnée chez l'Homme)

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

Médicaments	Malformations les plus fréquentes	Conduite à tenir
Lithium (Theralithe®) (15)	Malformations cardiaques (cœur et gros vaisseaux) 7 à 8%. maladie d'Ebstein 0,1% à 0,2%.	Fenêtre thérapeutique conseillée jusqu'au 56 ^{ème} jour de grossesse Échographie axée sur le cœur ≥18 semaines d'aménorrhée
Valproate de sodium (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®) (3)	Anomalie de fermeture du tube neural (2 à 3%), dysmorphie faciale, fente faciale, crâniosténose, malformations cardiaques, urogénitales et des membres	Supplémentation par acide folique (5 mg/j) 1 mois avant la conception et 2 mois après. Échographie axée sur le tube neural, -
Carbamazépine, (Tégréto®) , oxcarbazépine (Trileptal®) (16)	anomalie de fermeture du tube neural (0.5 à 1%), fente faciale, malformations cardiaques	Supplémentation par acide folique (5 mg/j) 1 mois avant la conception et 2 mois après. Échographie axée sur le tube neural
Lamotrigine (Lamictal®)	Suspicion de fente labio-palatine	Echographie axée sur la face
Phénytoïne (Dihydan®, Dilantin®) (17)	Malformations canio-faciales et des phalanges : 1,5 %	Echographie axée sur les organes cibles.
Warfarine, couamdine, phénindione (18,19)	Atteinte des os du nez (hypoplasie ou absence) et des phalanges (hypoplasie), Ponctuation des épiphyses, Perte embryonnaire ou fœtale.	Déconseillé chez la femme enceinte Substituer par HBPM. Échographie du massif facial, du squelette, du cerveau.
Antithyroïdiens - carbimazole - propylthiouracil (20,21)	Aplasie cuir chevelu (carbimazole) Goitre fœtal et néonatal	Échographie axée sur la thyroïde et pour carbimazole sur la voûte crânienne
Cyclophosphamide	Malformations membres, face et craniosténose	Échographie axée sur membres, face et crâne
Danazol et autres androgènes	Masculinisation du fœtus féminin	Contre-indication après 8 semaines d'aménorrhée Échographie axée sur les organes génitaux
Diéthylstilbestrol	Cancer du vagin et autres atteintes génito-urinaires chez les enfants de fœtus exposés	Contre-indication absolue pendant la grossesse
Misoprostol (Cytotec®) (22)	Syndrome de Moebius	Contre-indication en l'absence de contraception associée
Méthotrexate (23)	Malformations système nerveux central et membres	Contraception pendant traitement et 3 mois après son arrêt Contre-indication pendant la grossesse
Paroxetine (Déroxat®)	Suspicion de malformations	Échographie axée sur le coeur

(24,25)	cardiaques	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (26)	<i>Suspicion</i> de malformations cardiaque et neurologique	Échographie axée sur le cœur et le SNC ; contre indication formelle à partir du 2 ^e trimestre

Tableau III : Médicaments à risque foetal et/ou néonatal (liste non exhaustive)

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

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

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

Ville	Départements concernés	Numéro de téléphone
Amiens	02, 60, 80	03.22.45.54.10
Angers	49, 53, 72	02.41.35.45.54
Besançon	25, 39, 70, 90	03.81.21.83.99
Bordeaux	24, 33, 40, 47, 64, 971, 972, 973, 974	05.56.98.16.07
Brest	29, 56	02.98.49.18.17
Caen	14, 50, 61	02.31.06.46.72
Clermont-Ferrand	03, 15, 43, 63	04.73.17.82.33
Dijon	21, 58, 71, 89	03.80.29.37.42
Grenoble	38	04.76.76.51.45
Lille	59, 62	03.20.96.18.18
Limoges	19, 23, 36, 87	05.55.05.61.40
Lyon	01, 07, 26, 69, 73, 74	04.72.11.69.97
Marseille	2A, 2B, 04, 13, 84	04.91.74.75.60
Montpellier	11, 30, 34, 48, 66	04.67.33.67.57
Nancy	54, 55, 57, 88	03.83.85.27.60
Nantes	44, 85	02.40.08.40.96
Nice	05, 06, 83	04.92.03.47.08
Paris (Hôpital Européen Georges Pompidou)	75 (1°, 14°, 15°, 16°), 92	01.56.09.39.88
Paris (Fernand Widal)	75 (2°, 9°, 10°, 17°, 18°, 19°), 78, 95	01.40.05.43.34
Paris (Pitié Salpêtrière)	75 (5°, 8°, 13°), 28	01.42.16.16.79
Paris (Saint Antoine)	75 (3°, 4°, 11°, 12°, 20°), 93	01.43.47.54.69
Paris (Cochin-Saint Vincent de Paul)	75 (6°, 7°), 91	01.40.48.82.13
Paris (Henri Mondor)	77, 94	01.49.81.47.63
Poitiers	16, 17, 79, 86	05.49.44.44.53
Reims	08, 10, 51, 52	03.26.78.77.80
Rennes	22, 35	02.99.28.43.63
Rouen	27, 76	02.32.88.90.79
Saint Etienne	42	04.77.12.77.37
Strasbourg	67, 68	03.88.11.64.80
Toulouse	09, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	05.61.25.51.12
Tours	18, 37, 41, 45	02.47.47.37.37

Références

- 1 - Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-36.
- 2 - Kaufman RH, Binder GL, Gray PM, Adam E. Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:51-8.
- 3 - Genton P, Semah F, Trinkka E. Valproic acid in epilepsy. Pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006;29:1-21.
- 4 - Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, *et al.* Epilepsy and pregnancy: Lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004;109:9-13.
- 5 - Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav* 2003;4:310-7.
- 6 - Diav-Citrin O, Park YF, Veerasuntharam G, *et al.* The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-8.
- 7 - Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, *et al.* Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997;64:559-65.
- 8 - Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
- 9 - Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 2007;41:1174-80.
- 10 - Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A* 2004;131:287-98.
- 11 - Ofori B, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:496-509.
- 12 - Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 1962;87:1232-42.
- 13 - Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, *et al.* Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.
- 14 - Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology* 1986;33:355-64.
- 15 - Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Marshall Johnson E, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-50.
- 16 - Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324:674-7.
- 17 - Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, *et al.* Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:181-8.
- 18 - Jilma B, Kamath S, Lip GY. Antithrombotic therapy in special circumstances. I-pregnancy and cancer. *BMJ* 2003;326:37-40.
- 19 - Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;45:17-21.
- 20 - Van Dijke CP, Heydendaël RJ, De Klein MJ. Methimazole, Carbimazole and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987;106:60-1.
- 21 - Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid women on methimazole. *Lancet* 1997;350:1520.
- 22 - Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, *et al.* Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants *N Eng J Med* 1998;338:1881-5.
- 23 - Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med* 1999;92:551-63.
- 24 - Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 2006;22:571-5.
- 25 - Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, *et al.* Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006;17:701-4.
- 26 - Cooper Wo, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, *et al.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.

- 27 - Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Ganesh Konduri G. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:519-23.
- 28 - Cuzzolin L, Dal Cerè M, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf* 2001;24:9-18.
- 29 - Lip GY, Churchill D, Beevers M, Auckett A, Beevers DG. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997;350:1446-7.
- 30 - Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daïkha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001;358:241-2.
- 31 - Adab N, Kini U, Vinten J, *et al.* The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
- 32 - Howe AM, Oakes DJ, Woodman PD, Webster WS. Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborn exposed to anticonvulsants during pregnancy. *Epilepsia* 1999;40:980-4.
- 33 - Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, *et al.* Association of prenatal Phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr* 2000;89:533-41.
- 34 - Scolnik D, Nulman I, Rovet J, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepin monotherapy. *JAMA* 1994;271:767-70.
- 35 - Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E, *et al.* Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F124-9.
- 36 - American academy of pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105:880-7.
- 37 - Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004;38:1265-71.
- 38 - Cissoko H, Swortfiguer D, Giraudeau B, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E. Exposition aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) en fin de grossesse : retentissement néonatal. *Arch Pediatr* 2005;12:1081-4.
- 39 - Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, *et al.* Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005;293:2372-83.
- 40 - Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy. Effects on the infant. *Drug Saf* 2005;28:565-81.
- 41 - Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-7.
- 42 - Swortfiguer D; Cissoko H, Giraudeau B, *et al.* Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. *Arch Pediatr* 2005;12:1327-31.
- 43 - Cissoko H. Jonville-Béra AP, Swortfiguer D, Giraudeau B, Autret-Leca E. Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. *Arch Pediatr* 2005;12:543-47.
- 44 - Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2005;132A:441-4.