

Quelles médications pour la femme enceinte et allaitante ? Mode d'emploi pour l'odontologiste

Thi-Ngoc-Bich Bui

▶ **To cite this version:**

Thi-Ngoc-Bich Bui. Quelles médications pour la femme enceinte et allaitante ? Mode d'emploi pour l'odontologiste. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770642

HAL Id: hal-01770642
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770642

Submitted on 15 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

ACADÉMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ D'ODONTOLOGIE

Année 2014 N° 6738

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

BUI Thi-Ngoc-Bich

Née le 27 avril 1987 à Metz (57)

QUELLES MÉDICATIONS POUR LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE ?

Mode d'emploi pour l'odontologiste

Présentée et soutenue publiquement le 27 Février 2014

Examinateurs de la thèse :

Pr J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
Dr C. CLÉMENT	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr D. DROZ	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr F. MASCHINO	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge
Dr J.-L. MATHIS	Docteur en Chirurgie Dentaire	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté d'Odontologie

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	**DROZ Dominique (Desprez)** PREVOST Jacques JAGER Stéphanie HERNANDEZ Magali LUCAS Cécile		Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle M.	**FILLEUL Marie Pierryle** GEORGE Olivier BLAISE Claire EGLOFF Benoît		Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M.	**CLEMENT Céline** CAMELOT Frédéric		Maître de Conférences* Assistant*
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	**AMBROSINI Pascal** BISSON Catherine MILLER Neal PENAUD Jacques BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie		Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. M. M. M. M. M.	**GUILLET-THIBAULT Julie** ARTIS Jean-Paul BRAVETTI Pierre VIENNET Daniel BAPTISTA Augusto-André DELAITRE Bruno MASCHINO François		Maître de Conférences* Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	**YASUKAWA Kazutoyo** MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain		Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. Mlle M.	**ENGELS-DEUTSCH Marc** AMORY Christophe MORTIER Eric BALTHAZARD Rémy PECHOUX Sophie VINCENT Marin		Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant* Assistante Assistant*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. Mlle M. M. Mlle Mme	**DE MARCH Pascal** ARCHIEN Claude SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie		Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	**STRAZIELLE Catherine** RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume		Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

souligné : ***responsable de la sous-section*** *temps plein

Mis à jour le 01.12.2013

Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

À notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Docteur en Chirurgie Dentaire
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Doyen de la Faculté d'odontologie de Nancy
Chef de Service du CSERD de Nancy
Docteur en Sciences Pharmacologiques
Habilité à diriger des Recherches
Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie).

Nous vous sommes reconnaissants de la spontanéité et de la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de présider le jury de notre thèse.

Nous vous remercions de la disponibilité, de la pédagogie et de la sympathie dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de nos études et pour le savoir que vous nous avez délivré.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre juge et directrice de thèse,

Madame le Docteur Céline CLÉMENT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine

Vice-Doyen en charge de la pédagogie

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable de la Sous-section : Prévention, Épidémiologie, Économie de la santé, Odontologie Légale

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail.

Nous vous remercions très sincèrement de votre grand intérêt pour notre sujet et pour l'élaboration de cette thèse.

Nous nous souviendrons de votre pédagogie, de votre soutien et de votre gentillesse.

Que ce travail soit pour vous la preuve de la gratitude et du respect que nous vous portons.

À notre juge,

Madame le Docteur Dominique DROZ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Lorraine
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Responsable de la Sous-section : Pédodontie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury.
Nous avons apprécié votre dévouement et la gentillesse envers les patients que vous nous avez transmis.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect pour votre savoir.

À notre juge,

Monsieur le Docteur François MASCHINO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalier Universitaire
Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie-Dentaire
Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

Nous vous remercions d'avoir participé à ce jury et de l'intérêt que vous portez à notre travail.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

À notre juge,

Monsieur le Docteur Jean-Luc MATHIS

Docteur en Chirurgie Dentaire

Vous nous avez fait le plus grand plaisir en acceptant de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour tout ce que vous avez fait pour nous et tout ce que vous nous avez transmis au cabinet et en dehors.

Vous nous avez été d'une grande aide et d'un grand soutien dans notre vie professionnelle avec vos précieux conseils.

Nous vous prions de trouver dans ce travail la marque de toute notre reconnaissance et toute la sympathie que nous vous portons.

À Frédéric CAMELOT,

Merci d’avoir été présent et de m’avoir aidée dans mon travail de thèse, notamment pour l’enquête et son analyse.

À tous les étudiants et à tous les professionnels de santé, pour

leur participation et leur aide dans mon travail d’étude, de recherche et de synthèse.

À ma famille,

À Thibaut,

À mes amies et amis, …nancéiens,

… alsaciens,

… et messins,

À mon cabinet préféré de Nancy,

À tous les praticiens et praticiennes, que j'ai connus pendant mon cursus, mes stages et ma vie professionnelle.

QUELLES MÉDICATIONS POUR LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE ?

Mode d’emploi pour l’odontologiste

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS 27

TABLE DES FIGURES 28

TABLE DES TABLEAUX 29

INTRODUCTION 32

PARTIE I : 33

SANTE BUCCODENTAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE 33

1.MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES LIEES A LA GROSSESSE ET LEURS EFFETS 34

1.1. Modifications endocrines 34

1.2. Modifications neurologiques 35

1.3. Modifications cardiovasculaires 35

1.4. Modifications hématologiques 36

1.5. Modifications respiratoires 37

1.6. Modifications gastro-intestinales 37

1.7. Modifications rénales 38

1.8. Modifications métaboliques 38

1.9. Modifications générales 39

1.10. Modifications psychologiques 39

2.IMPACT DE LA GROSSESSE SUR L'ETAT BUCCODENTAIRE 39

2.1. Manifestations gingivales et parodontales 41
2.1.1. Gingivite gravidique 41
2.1.2. Épulis gravidique 43
2.1.3. Maladie parodontale 44

2.2. Lésions de la muqueuse buccale 45
2.2.1. Pemphigoïde gravidique 45
2.2.2. Atrophie de la muqueuse linguale 47
2.2.3. Infections virales 47
2.2.4. Aphtose buccale 49
2.2.5. Péricoronarite 51

2.3. Pathologies dentaires 52
2.3.1. Lésion carieuse 52
2.3.2. Erosion dentaire 53
2.3.3. Complications infectieuses d'origine pulpaire 54
2.3.4. Mobilité dentaire, halitose et hyperesthésie 54

3.IMPACT D'UN ETAT BUCCODENTAIRE ALTERE SUR L'ISSUE D'UNE GROSSESSE 55

3.1. Menace d'accouchement prématuré (MAP) 55

3.2. Les naissances de faible poids ou hypotrophie fœtale 57

3.3. Pré-éclampsie 57

4.PRISE EN CHARGE DE LA SANTE BUCCODENTAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE 58

4.1. Consultation et prévention 58

4.2. Précautions générales lors d'une grossesse à tout stade 59

4.2.1. Incidence du stress 59
4.2.2. Hypotension 60
4.2.3. Incidence de l'amalgame 61
4.2.4. Risques associés aux radiations ionisantes 61
4.2.5. Risques associés à l'infection 63

4.3. Précautions lors de soins dentaires 64
4.3.1. Lors de la grossesse 64
4.3.2. Lors de l'allaitement 66

4.4. Précautions lors de prescriptions médicamenteuses 66

PARTIE II : 67

ÉTUDE ET EVALUATION DES EFFETS DES MEDICAMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE 67

1.DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME 68

1.1. Voies d'administration du médicament 68
1.1.1. Voie orale 68
1.1.2. Voie parentérale 68
1.1.3. Voie transmuqueuse 69
1.1.4. Voie cutanée 69

1.2. Etapes pharmacocinétiques du médicament 69
1.2.1. Absorption/ résorption 69
1.2.2. Distribution 70
1.2.3. Métabolisme/ biotransformation 71
1.2.4. Elimination 71

2.MEDICAMENTS ET GROSSESSE 72

2.1. Influence de la grossesse sur la pharmacocinétique du médicament 72

2.1.1. Sur l'absorption/ résorption 72
2.1.2. Sur la distribution 73
2.1.3. Sur le métabolisme 74
2.1.4. Sur l'élimination 75

2.2. Paramètres à prendre en compte 75
2.2.1. Paramètres maternels 75
2.2.2. Paramètres placentaires 76
2.2.3. Paramètres fœtaux 76

2.3. Conséquences du médicament sur la grossesse 77
2.3.1. Période préimplantatoire et loi du tout ou rien 77
2.3.2. Période embryonnaire et effets tératogènes 78
2.3.3. Période fœtale et effets fœtotoxiques 78
2.3.4. Période prénatale et effets néonataux 79

3.MEDICAMENTS ET ALLAITEMENT 80

3.1. Paramètres influençant le passage du médicament dans le lait maternel 81

3.2. Facteurs influençant l'exposition médicamenteuse 82

3.3. Effets indésirables chez l'enfant allaité 83

3.4. Recommandations 83

4.ÉVALUATION DU MEDICAMENT CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE 84

4.1. Étude d'un médicament et généralités 84
4.1.1. Structures administratives dédiées au médicament 84
4.1.1.1. La Pharmacopée 85
4.1.1.2. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'European medicines agency (EMA) 85
4.1.1.3. La Haute autorité de santé (HAS) 86
4.1.1.4. La Food and drug administration (FDA) 86
4.1.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM) 87

4.2. Etudes animales 89

4.3. Etudes cliniques 91

4.3.1. Chez la femme enceinte 91

4.3.2. Chez la femme allaitante 98

PARTIE III : 101

MEDICATIONS D'INTERET CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE, RISQUES ET PRATIQUE ODONTOLOGIQUE 101

1.INFORMATIONS DISPONIBLES ET CENTRES D'INFORMATIONS 102

1.1. Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) 102

1.2. Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) 103

1.3. Les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) 105

1.4. La Food and drug administration (FDA) 106

2.MEDICATIONS D'INTERET EN ODONTOLOGIE ET LEURS RISQUES LORS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT 108

2.1. Anesthésiques 108

2.1.1. Anesthésiques de surface 108

2.1.2. Anesthésiques loco-régionaux 108

2.1.2.1. Lidocaïne 109

2.1.2.2. Articaïne 110

2.1.2.3. Mépivacaïne 111

2.1.2.4. Prilocaïne 112

2.1.2.5. Bupivacaïne 113

2.1.2.6. Procaïne et tétracaïne 113

2.1.3. Anesthésiques inhalés (gaz anesthésiques) 114

2.2. Vasoconstricteurs 116

2.3. Antibiotiques 117
2.3.1. Bêta-lactamines 117
2.3.1.1. Pénicillines 117
2.3.1.2. Inhibiteurs des bêtalactamases 119
2.3.2. Macrolides vrais 121
2.3.2.1. Azithromycine 121
2.3.2.2. Erythromycine 122
2.3.2.3. Spiramycine 124
2.3.2.4. Clarithromycine 125
2.3.2.5. Josamycine 126
2.3.3. Macrolides apparentés 127
2.3.3.1. Synergistines 127
2.3.3.2. Lincosamides 128
2.3.4. Tétracyclines 130
2.3.5. Nitro-imidazolés 131

2.4. Antifongiques 133
2.4.1. Polyéniques 133
2.4.1.1. Amphotéricine B 133
2.4.1.2. Nystatine 135
2.4.2. Imidazolés 135
2.4.2.1. Miconazole 135
2.4.2.2. Econazole 136
2.4.2.3. Fluconazole 137
2.4.2.4. Kétoconazole 139

2.5. Antiviraux 141
2.5.1. Traitements antiviraux du groupe Herpès. 141
2.5.2. Traitement antirétroviraux du VIH 142

2.6. Antiseptiques locaux 143
2.6.1. Principales familles d'antiseptiques 143
2.6.2. Chlorhexidine 144

2.6.3. Povidone iodée 145
2.6.4. Ammonium quaternaire et hexétidine 146

2.7. Antalgiques 147
2.7.1. Antalgiques non opioïdes 147
2.7.1.1. Paracétamol 147
2.7.1.2. Aspirine ou acide acétylsalicylique 150
2.7.1.3. AINS 152
2.7.2. Antalgiques opioïdes faibles 153
2.7.2.1. Codéine et dihydrocodéine 153
2.7.2.2. Tramadol 155
2.7.3. Antalgiques opioïdes mixtes ou forts 157
2.7.3.1. Buprénorphine 158
2.7.3.2. Morphine 159

2.8. Anti-inflammatoires 161
2.8.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 161
2.8.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens : les corticoïdes 164

2.9. Antiémétiques 168
2.9.1. Antagonistes de la dopamine 168
2.9.1.1. Métoclopramide 168
2.9.1.2. Dompéridone 169
2.9.1.3. Métopimazine 170
2.9.1.4. Alizapride 171
2.9.2. Antihistaminiques H1 171
2.9.2.1. Doxylamine 171
2.9.2.2. Méclozine 172
2.9.2.3. Diménhydrinate et diphénhydramine 173
2.9.3. Antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine 174
2.9.3.1. Ondansétron 175
2.9.3.2. Granisétron 175
2.9.4. Neuroleptique à visée antiémétique 176

2.10. Anti-RGO 178

2.10.1. Antiacides 178
2.10.1.1. Antiacides à base de calcium, de magnésium ou d'aluminium 178
2.10.1.2. Antiacides associés à des alginates 179
2.10.2. Inhibiteurs d'acide gastrique 180
2.10.2.1. Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) 180
2.10.2.2. Antihistaminiques H2 181
2.10.2.3. Sucralfate 183

2.11. Antispasmodique à visée digestive 184

2.12. Anti-hémorragiques 185

2.13. Sédatifs 187
2.13.1. Les antihistaminiques H1 sédatifs 187
2.13.2. Benzodiazépines 188
2.13.3. Barbituriques 191

2.14. Nutriments 194
2.14.1. Minéraux 195
2.14.1.1. Fluor 195
2.14.1.2. Fer 196
2.14.1.3. Autres minéraux 198
2.14.2. Vitamines 199
2.14.2.1. Vitamine B9 199
2.14.2.2. Vitamine A 200
2.14.2.3. Vitamine D 202
2.14.2.4. Autres vitamines 203

3.SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS (TABLEAUX RECAPITULATIFS) 205

PARTIE IV : 211

ENQUETE LOCALE : EVALUATION DES CONNAISSANCES DES ETUDIANTS DE 6EME ANNEE EN ODONTOLOGIE, EN 2012 211

1.CONTEXTE 212

2.OBJECTIF ET HYPOTHESE 212

3.POPULATION 213

4.MATERIEL ET METHODES 213

4.1. Élaboration du questionnaire 213

4.2. Le questionnaire 213

4.3. Recueil des données 216

4.4. Traitement des données 216

5.RESULTATS 216

5.1. Corrigé du questionnaire 216

5.2. Les antibiotiques. 217

5.3. Les antifongiques et les antiviraux 218

5.4. Les antalgiques et anti-inflammatoires 220

5.5. Les antiémétiques / antispasmodiques / antiacides 221

5.6. Les sédatifs 222

5.7. Les anesthésiques locaux 223

5.8. Les vasoconstricteurs 224

5.9. Les antiseptiques 225

5.10. Les vitamines et minéraux 226

6.DISCUSSION 227

6.1. La population 227

6.2. La problématique des médications chez la femme enceinte et allaitante 227

6.3. Vers une amélioration des connaissances 231

CONCLUSION 235

BIBLIOGRAPHIE 236

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti- Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CRAT	Centre de Référence des Agents Tératogènes
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EEA	European Economic Area (espace économique européen)
EMA	European Medicines Agency
FCS	Fausse Couche Spontanée
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrophique
HCS	Hormone Chorionique Somatoamniotrophique
IC	Intervalle de Confiance
IPP	Inhibiteur de Pompe à Protons
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire
MAP	Menace d'Accouchement Prématuré
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto - Rhino - Laryngologie
RCIU	Retard de Croissance Intra- Utérin
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
SA	Semaine d'Aménorrhée
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Gingivite gravidique, au 6ème mois de grossesse (Photo du Dr CLÉMENT) 42

Figure 2 : Épulis gravidique, niveau maxillaire antérieur (d'après Pirie et al, 2007)..... 43

Figure 3 : Épulis gravidiques niveau maxillaire antérieur, au 8ème mois de grossesse, (Photo du Dr CLÉMENT) 43

Figure 4 : Lésions gingivales lors d'une pemphigoïde gravidique (d'après Ragot et Imbert, 2004)..... 46

Figure 5 : Lésions bulleuses au palais lors d'une pemphigoïde gravidique (d'après Kuffer et al, 2009)..... 46

Figure 6 : Facteurs impliqués dans le développement de la carie : facteurs personnels, facteurs liés à l'environnement buccal et facteurs directement liés au développement de la carie (d'après Selwitz et al, repris par Vergnes, 2011)..... 52

Figure 7 : Compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide chez une femme enceinte en position allongée (d'après Alantar et al, 1987)..... 60

Figure 8 : Position de la femme enceinte (d'après Alantar et al, 1987)..... 61

Figure 9 : Effets des rayonnements ionisants sur les cellules (d'après Foucart, 2004) 62

Figure 10 : Risque médicamenteux pour le fœtus en fonction de la période de développement embryo-fœtal (d'après Zouiten Skhiri et al, 2011)..... 80

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Conduite à tenir au cours de la grossesse pour une médication donnée, après confrontation des données cliniques et non cliniques (selon ANSM, 2013 ; EMA, 2008) 95

Tableau 2 : Catégories de risques associés aux médicaments au cours de la grossesse d'après la classification de la FDA (selon Roche, 2010 ; Sauvé, 2011) 97

Tableau 3 : Principales molécules anesthésiques utilisées en odontologie (d'après Mortier et al, 2001)..... 109

Tableau 4 : Principales familles d'antiseptiques utilisées en odontologie (d'après Casamajor et Descroix, 2009 ; Muster, 2008)..... 144

Tableau 5 : Principaux AINS utilisés en odontologie et leurs catégories de risque selon la FDA (Casamajor et Descroix, 2009; Delaloye et al, 2006; Briggs et al, 2008)..... 162

Tableau 6 : Principaux corticoïdes utilisés en odontologie et leurs catégories de risque selon la FDA (Casamajor et Descroix, 2009 ; Briggs et al, 2008 ; Hale, 2012)..... 165

Tableau 7 : Principales benzodiazépines utilisées en odontologie (Casamajor et Descroix, 2009)..... 188

Tableau 8 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Anesthésiques, Vasoconstricteurs, Antibiotiques) .. 206

Tableau 9 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Antibiotiques (suite), Antifongiques, Antiviraux, Antiseptiques locaux)..... 207

Tableau 10 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Antalgiques et Anti-inflammatoires)..... 208

Tableau 11 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Antiémétiques, Anti-RGO, Antispasmodiques, Anti-hémorragique) 209

Tableau 12 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Sédatifs, Minéraux, Vitamines)..... 210

Tableau 13 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antibiotiques chez la femme enceinte et allaitante en 2012..... 217

Tableau 14 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antifongiques chez la femme enceinte et allaitante en 2012..... 218

Tableau 15 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antiviraux chez la femme enceinte et allaitante en 2012 219

Tableau 16 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antalgiques et des anti-inflammatoires chez la femme enceinte et allaitante en 2012..... 220

Tableau 17 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antiémétiques, antispasmodiques et antiacides chez la femme enceinte et allaitante en 2012 221

Tableau 18 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription de sédatifs chez la femme enceinte et allaitante en 2012..... 222

Tableau 19 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des anesthésiques locaux chez la femme enceinte et allaitante en 2012..... 223

Tableau 20 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des vasoconstricteurs chez la femme enceinte et allaitante en 2012..... 224

Tableau 21 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antiseptiques chez la femme enceinte et allaitante en 2012..... 225

Tableau 22 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des vitamines et des minéraux chez la femme enceinte et allaitante en 2012.... 226

INTRODUCTION

L'utilisation et la prescription de médications au cours de la grossesse et de l'allaitement sont toujours une source d'inquiétude tant pour le professionnel de santé que pour la patiente. De par la complexité de l'état gravidique et la toxicité médicamenteuse éventuelle pour le fœtus et le nouveau-né, une incertitude subsiste sur les médications envisageables chez la femme enceinte et allaitante. Les professionnels de santé, sans évaluation du risque encouru, se restreignent souvent par prudence, limitant ainsi les prescriptions médicamenteuses chez ces dernières.

Il est par conséquent nécessaire de connaitre les risques sur la grossesse et sur l'enfant allaité attribués à chaque médication ainsi que de mettre à jour les recommandations d'utilisation et de prescription chez la femme enceinte et allaitante afin d'aider l'odontologiste à évaluer le risque et à choisir la molécule la plus appropriée.

Pour cela, dans un premier temps, nous nous attacherons à décrire les répercussions possibles de la grossesse sur l'état buccodentaire, ainsi que les conséquences d'un mauvais état buccodentaire chez la femme enceinte et allaitante. Les deux situations nécessitent une prise en charge indiquant parfois une utilisation et une prescription de médications conséquentes.

Dans un second temps, nous étudierons les molécules et leurs effets chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que les méthodes d'évaluation du risque médicamenteux chez ces dernières. Nous mettrons ensuite en évidence les différentes médications d'intérêt chez celle-ci dans notre pratique odontologique, ainsi que leurs risques et leurs recommandations d'utilisation. Enfin, nous présenterons une enquête menée auprès des étudiants de 6ème année en odontologie à la Faculté de Nancy afin d'évaluer leurs connaissances en matière d'utilisation et de prescription de certaines médications lors de ces étapes de la vie d'une femme, ce qui nous permettra peut-être de comprendre et d'expliquer la prudence voire même la "frilosité" des chirurgiens-dentistes à prescrire des médicaments adaptés chez la femme enceinte et allaitante.

PARTIE I :

Santé buccodentaire chez la femme enceinte et allaitante

La santé buccodentaire est le reflet de notre état de santé général.

Lors de la grossesse, la santé générale et la santé buccodentaire sont perturbées par des modifications physiologiques. Il est par conséquent nécessaire pour tout praticien de connaitre l'impact d'une grossesse sur la santé buccodentaire ainsi que les répercussions possibles d'un état buccodentaire altéré sur l'issue de la grossesse d'une patiente, pour une prise en charge efficace au cabinet dentaire.

L'allaitement n'influe pas sur la santé buccodentaire de la mère mais sur celle de l'enfant allaité. En effet, il permettrait un meilleur développement des structures faciales et dentaires de celui-ci, mais prolongé et en nocturne, il serait également considéré comme un facteur de risque possible parmi d'autres, dans le développement de la carie de la petite enfance (Does breastfeeding increase risk of early childhood caries, 2013). Cependant, aucune étude actuelle n'a pu vraiment démontrer le lien exact entre l'allaitement et ces phénomènes (Defrenne, 2012).

1. Modifications physiologiques liées à la grossesse et leurs effets

La grossesse est un processus physiologique dynamique transitoire destiné à la formation et à la maturation d'une nouvelle vie, se caractérisant par des modifications concomitantes. Lors des neuf mois de grossesse, la femme enceinte est sujette à différents symptômes ayant pour origine ces changements.

1.1. Modifications endocrines

Les modifications physiologiques chez la femme enceinte résultent essentiellement de l'activité endocrinienne du placenta secrétant des hormones stéroïdes. Ce bouleversement endocrinien se reflète par une augmentation de sécrétions des œstrogènes et des progestérones, ainsi que des hormones polypeptidiques, des gonadotrophines chroniques telles que la gonadotrophine chorionique humaine (HCG, dont la mesure du taux permet le diagnostic de grossesse) et l'hormone chorionique somatoamniotrophique (HCS, qui stimule le développement des glandes mammaires en vue de la lactation) (Tournaire et Aubriot, 1991).

En fin de grossesse les sécrétions peuvent augmenter jusqu'à 10 fois par rapport à la concentration normale des taux du cycle menstruel pour la progestérone, et jusqu'à 30 fois la concentration normale pour l'œstrogène (Zachariasen, 1989).

Ces modifications endocrines peuvent se traduire par des nausées et des vomissements, vraisemblablement d'origine multifactorielle, mais généralement attribuées à une élévation des œstrogènes et des gonadotrophines, mais aussi par un diabète gravidique, qui résulte d'une altération du métabolisme du glucose suite à la production d'hormones placentaire et maternelle lors de la grossesse. Ce diabète gestationnel rétrocède après l'accouchement, mais les femmes qui présentent cette manifestation au cours de la grossesse ont un risque plus élevé de développer ultérieurement un diabète de type 2. Le contrôle du poids après l'accouchement peut réduire de façon conséquente ce risque. (Roche, 2010)

Ces modifications hormonales ont également des répercussions sur la sphère buccale au niveau des tissus parodontaux, de la salive, de la flore bactérienne et de la réponse immunitaire (Agbo-Godeau, 2002 ; Hage et al, 1996), ce que nous développerons spécifiquement dans le chapitre 2 de cette partie.

1.2. Modifications neurologiques

Elles se manifestent surtout au cours du 1er trimestre. Il s'agit principalement de fatigue, de dépression, d'hypotension posturale et de syncopes, dues à la compression de la veine cave inférieure (Roche, 2010).

1.3. Modifications cardiovasculaires

Elles sont caractérisées par :

- une augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin,
- une tachycardie,
- une augmentation du volume d'éjection systolique pouvant être associée à un souffle systolique n'exposant pas la patiente à un risque d'endocardite (Roche, 2010).

La pression artérielle est fonction du débit cardiaque et des résistances périphériques. En dépit de l'augmentation du débit cardiaque, la pression artérielle baisse de façon proportionnelle à

la baisse des résistances périphériques de 7 semaines d'aménorrhée (SA) jusqu'à environ 24-28 SA. Puis, le shunt artério-veineux créé par l'unité fœto-placentaire et les effets vasomoteurs des hormones entraînent une augmentation des résistances périphériques provoquant une remontée de la pression artérielle qui revient en fin de grossesse à un niveau égal à celui antérieur à la grossesse (UVMaF, 2011).
La pression veineuse reste inchangée au niveau des membres supérieurs mais elle augmente considérablement au niveau des membres inférieurs. Ceci est dû à la compression des gros vaisseaux et de la veine cave inférieure, favorisant l'apparition d'œdèmes et de varices (Tournaire et Aubriot, 1991 ; UVMaF, 2011).
On observe une augmentation de la stase veineuse et un ralentissement de la circulation veineuse dans les membres inférieurs, pouvant être à l'origine de thrombose et de douleurs au niveau de ceux-ci (Bauser, 2000).

En fin de grossesse, lorsque la femme enceinte est en décubitus dorsal (position allongée), l'utérus gravide comprime la veine cave inférieure, limitant le retour veineux et causant une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle. Cette hypotension de décubitus peut se manifester cliniquement par un grand malaise et une chute de tension. On recommande de ce fait de faire adopter à la patiente gravide une position de décubitus latéral gauche lors de la réalisation de soins (Tournaire et Aubriot, 1991 ; Roche, 2010).
L'hypertension est également une manifestation possible et fréquente. Elle constitue une des complications importantes de la grossesse, à l'origine de morbidité et de mortalité chez la mère et chez le fœtus (Roche, 2010).

1.4. Modifications hématologiques

Elles sont représentées notamment par :

- une augmentation importante du volume plasmatique et une augmentation du volume des hématies avec hémodilution relative, se traduisant par une diminution de la concentration en hémoglobine. Ceci est à l'origine de l'anémie physiologique de la grossesse.
- une anémie vraie, du fait de la demande fœtale en fer et en folates. Cela se traduit par une asthénie, une fatigue, une pâleur, une dyspnée, une polypnée permanente, une tachycardie, des étourdissements, des vertiges, des malaises et des céphalées.
- une chute de la concentration en électrolytes plasmatiques, dont le calcium et le potassium, qui entrainent des syndromes douloureux et des crampes.

- une diminution de l'hématocrite.
- une neutrophilie.
- une augmentation de la coagubilité, due à une augmentation conséquente de plusieurs facteurs de coagulation à l'origine de thrombose veineuse mais aussi de coagulopathie intravasculaire disséminée.

(Bauser, 2000 ; Roche, 2010 ; UVMaF, 2011)

1.5. Modifications respiratoires

Elles se traduisent par :

- une augmentation du débit sanguin pulmonaire.
- une diminution de la capacité pulmonaire résiduelle fonctionnelle d'environ 20% suite à la restriction de la mobilité du diaphragme par compression utérine. Ce phénomène rend les échanges gazeux plus efficaces.
- une augmentation du risque d'obstruction en raison des changements histologiques du tractus respiratoire.
- une augmentation de la consommation d'oxygène d'environ 15 à 20% en raison de l'augmentation du métabolisme basal.
- une augmentation de la ventilation alvéolaire (plus de 60%) en raison de l'augmentation du débit respiratoire causée par l'élévation du taux de progestérone. Cette hyperventilation entraine une hypocapnie dès le début de la grossesse et une légère alcalose respiratoire.

Tous ces phénomènes expliquent l'essoufflement facile des femmes gestantes.

(Tournaire et Aubriot, 1991 ; Bauser, 2000 ; UVMaF, 2011)

1.6. Modifications gastro-intestinales

Elles se manifestent par :

- un ralentissement général des différentes fonctions entrainant des troubles digestifs.
- des modifications de pression intra-œsophagienne et intra gastrique à l'origine des reflux gastro-œsophagiens (RGO) et des vomissements. Les symptômes des RGO sont souvent présents à partir du 2ème trimestre et dans les derniers mois de grossesse.
- une diminution de la mobilité et de la sécrétion gastrique avec augmentation du pH gastrique aux 1er et 2ème trimestres, responsable en partie des nausées de début de

grossesse. Les symptômes de nausées et de vomissements peuvent débuter vers la 4ème SA pour s'estomper après la 12ème SA, mais peuvent persister au-delà.

- une diminution de la motilité intestinale avec ralentissement du transit gastrique qui s'accompagne d'une augmentation de la résorption d'eau au niveau du colon, favorisant et accentuant la constipation.

(Roche, 2010 ; UVMaF, 2011 ; Jonville et Vial, 2012)

1.7. Modifications rénales

Elles se traduisent par :

- une augmentation du débit plasmatique rénal dès le début de la grossesse, mais qui diminue à l'approche du terme.
- une augmentation de la filtration glomérulaire. La conséquence est une augmentation de la clairance entrainant une excrétion médicamenteuse plus rapide et plus importante et une augmentation de la créatinine, de l'urée, de l'iode, du calcium et de l'acide urique, dont les taux sanguins vont diminuer.
- une perturbation de la fonction tubulaire avec augmentation de l'excrétion de certains acides aminées, de protéines, de glucose, de vitamine B12, de folates, de vitamine C, de sodium et de l'eau ainsi qu'une augmentation du seuil de réabsorption du glucose et des bicarbonates.

(Bauser, 2000 ; UVMaF, 2011)

1.8. Modifications métaboliques

Une augmentation du métabolisme basal est observée en raison des besoins accrus liés au travail supplémentaire du cœur et des poumons afin de fournir l'énergie nécessaire à l'unité fœto- placentaire.

Une perturbation du métabolisme des lipides, des protéines et des glucides est également possible. Elle se traduit par une augmentation du taux de triglycérides et de cholestérol, une diminution de la glycémie (hypoglycémie), une augmentation de la sécrétion de l'insuline et de la résistance à l'insuline et une augmentation des acides gras plasmatiques.

(UVMaF, 2011 ; Roche, 2010)

1.9. Modifications générales

Le développement d'une grossesse nécessite un état d'immunodépression. La grossesse est une greffe semi-allogène qui a pour conséquence une augmentation de la sensibilité de la gestante aux infections et aux maladies infectieuses dont certaines peuvent avoir une incidence directe sur le fœtus (herpès, varicelle, rubéole, syphilis, etc) (UVMaF, 2011 ; Roche, 2010).

Des modifications corporelles sont également observées, telles qu'une augmentation du volume corporel avec pour conséquences directes une distribution des médicaments augmentée et une augmentation du poids (Bauser, 2000).

On constate une perturbation de l'état général, pouvant se traduire par une somnolence, une asthénie, une turgescence mammaire, des nausées, une aversion alimentaire (anorexie, boulimie) et des modifications de l'appétit. En fin de grossesse, on note assez régulièrement une anxiété, une baisse de la qualité du sommeil et des douleurs diverses (UVMaF, 2011).

1.10. Modifications psychologiques

La grossesse et la naissance d'un enfant s'accompagnent de modifications affectives issues des transformations corporelles et des remaniements psychologiques liés à la puerpéralité. La femme enceinte peut présenter une vulnérabilité psychique, une versatilité avec changements de comportements, d'attitude et d'humeur, un stress pendant la grossesse ou après l'accouchement et des manifestations anxieuses (Bauser, 2000 ; UVMaF, 2011).

2. Impact de la grossesse sur l'état buccodentaire

La sphère buccale, à l'image du reste du corps, subit les conséquences des modifications hormonales liées à l'état gravido-puerpéral. On note des répercussions sur :

- les tissus parodontaux et particulièrement la gencive : celle-ci possède en effet des récepteurs aux hormones stéroïdes au niveau de la paroi vasculaire (Agbo-Godeau, 2002). L'augmentation des taux d'œstrogène et de progestérone entraine une vasodilatation et une fluidité plus importante de la matrice des tissus conjonctifs et donc une augmentation de la perméabilité des vaisseaux, une hyper-vascularisation à tendance œdémateuse et un

état congestif. Cela se traduit cliniquement par une inflammation parodontale exacerbée et une hyperplasie gingivale (Hage et al, 1996).

Spécifiquement, les œstrogènes entrainent une prolifération du tissu conjonctif et augmentent la perméabilité et le nombre de capillaires des tissus buccaux. La progestérone favorise, en synergie avec l'œstrogène, la perméabilité des vaisseaux et a aussi un pouvoir immunosuppresseur favorisant la prolifération de certains germes néfastes, d'où une modification de la flore bactérienne et un risque infectieux dentaire majoré (Hage et al, 1996 ; Agbo-Godeau, 2002).

- la salive : elle contient de la progestérone et du 17-beta œstradiol tout au long de la grossesse avec une augmentation marquée de ce taux au cours du 3ème trimestre (Zaki et al, 1984). Cela se traduit par des bouleversements qualitatifs et quantitatifs de la salive altérant son pouvoir de défense naturelle, son activité antibactérienne, son pouvoir tampon, et influençant de même l'inflammation buccodentaire concomitante à la grossesse.

  Qualitativement, on observe une diminution du pH salivaire jusqu'à 6,1/6,2. Ce pH est normalement situé hors grossesse aux environs de 6,7. Il redevient proche de la neutralité après l'accouchement. Cela peut être causé par un déficit en calcium et une diminution de la concentration en anion bicarbonate ($HCO3^-$) due au taux élevé de progestérone, par l'existence de vomissements ou par un désir de consommation d'aliments à dégradation acide (sucre, chocolat, pâtisseries,…). Cette acidification progressive du pH favorise ainsi le développement de la flore bactérienne cariogène telle que *streptocoque mutans*, mais aussi *candida albicans*, à l'origine de candidoses, sans oublier les problèmes d'érosions dentaires (Hage et al, 1996 ; Declercq et al, 2000).

  Quantitativement, la femme enceinte présente une hyper-sialorrhée (ou ptyalisme), qui est une hyper salivation transitoire et modérée. Elle se manifeste surtout lors des trois premiers mois de grossesse et diminue entre le 2ème et le 5ème mois, obligeant la parturiente à déglutir fréquemment. Il n'existe pas d'explication à ce phénomène, mais il peut être associé aux perturbations digestives fréquentes survenant lors de la grossesse telles que les RGO, les vomissements ou les nausées. Il entraine rarement un inconfort majeur (Agbo-Godeau, 2002).

- la flore bactérienne : l'œstradiol et la progestérone, ainsi que l'action immunosuppressive de cette dernière, peuvent modifier la flore buccale. Ces hormones peuvent se substituer à

certains facteurs de croissance bactérienne permettant ainsi la prolifération de certaines espèces. La bactérie anaérobie à gram- *prevotella intermedia* augmente ainsi de façon significative au cours de la grossesse, ce qui semble être induit par l'élévation systématique des hormones se substituant à la vitamine K3 (Hage et al, 1996). Celle-ci est le facteur de croissance essentiel à *prevotella intermedia*, bactérie décrite par ailleurs comme l'un des parodontopathogènes majoritairement retrouvé dans la maladie parodontale d'après Haffajee et Socransky et Socransky et al, cités par Cochet (2013). La femme enceinte serait ainsi plus sujette aux parodontopathies du fait de cette action microbiologique accrue.

- la réponse immunitaire : la forte concentration en progestérone et en œstrogène, et notamment les propriétés immunosuppressives de la progestérone affectent la réponse immunitaire en inhibant le chimiotactisme des neutrophiles, la phagocytose, les activités antigéniques et les réponses des anticorps T cellulaires, ainsi qu'une diminution du rapport lymphocytes CD4/CD8 lors de la grossesse. La femme enceinte présente ainsi un fort risque infectieux et cette immunodéficience rend aussi les tissus parodontaux plus sensibles à l'action pathogène de la plaque bactérienne dentaire et aggraverait un état parodontal défectueux préexistant (Hage et al, 1996).

La cavité buccale réagit de ce fait par des manifestations gingivales et parodontales, par des lésions de la muqueuse buccale et par des pathologies dentaires.

2.1. Manifestations gingivales et parodontales

2.1.1. Gingivite gravidique

La gingivite gravidique est la manifestation la plus commune avec une fréquence de 30 à 70% chez les femmes enceintes (Loe et Silness, 1963).
Elle apparait dès le 2ème mois de grossesse et peut devenir progressivement plus sévère, pour s'atténuer vers le 8ème mois. Elle représente une réponse inflammatoire, localisée ou généralisée, exacerbée par la présence de plaque bactérienne et par l'augmentation des sécrétions hormonales. Elle est caractérisée par une inflammation gingivale associée à une hyperplasie gingivale en phase avec les pics de sécrétion hormonale (2ème et 8ème mois).

Cliniquement, la gencive marginale présente un aspect érythémateux, œdèmatié, congestif et de consistance molle. Elle est de couleur rouge vif, voire bleutée, due à l'accumulation de sang dans les vaisseaux sous-jacents. L'œdème est prononcé avec parfois une exubérance et parfois des épulis et des papilles congestives. La texture est vernissée avec perte de son aspect granité, due au suintement de la gencive et à la diminution de l'épaisseur de la kératine. Le saignement peut être provoqué ou spontané (figure 1). Elle est rarement douloureuse, mais peut l'être. C'est l'inquiétude qui pousse le plus souvent la femme enceinte à consulter.



Figure 1: Gingivite gravidique, au 6ème mois de grossesse (Photo du Dr CLÉMENT)

Le facteur étiologique principal reste le facteur bactérien de la plaque dentaire.

Le traitement symptomatologique repose donc sur un contrôle de plaque approprié. L'odontologiste doit alors instaurer un enseignement de ce contrôle de plaque et une motivation à l'hygiène par un brossage régulier et efficace avec l'utilisation possible d'adjuvants tels que les brossettes interdentaires, les fils dentaires, l'hydropulseur et l'aérosol dentaire. Un contrôle par le praticien avec une périodicité adaptée au contexte et aux besoins de la patiente doit y être associé. Il peut renforcer cette hygiène par la prescription d'agents agissant sur la plaque bactérienne, tels que des antiseptiques locaux préconisés chez la femme enceinte que nous décrirons ultérieurement et systématiquement réaliser un nettoyage professionnel type détartrage pour assainir. Une antibiothérapie n'est pas indiquée car les gingivites sont complètement réversibles après suppression mécanique de la plaque dentaire. La sévérité de cette gingivite est corrélée à l'état buccodentaire initial et à la qualité de l'hygiène bucco dentaire. La gingivite gravidique est réversible et disparait après l'accouchement (Bauser, 2000 ; Agbo-Godeau, 2002 ; Roche, 2010).

2.1.2. Épulis gravidique

C'est une manifestation gingivale de la grossesse, observée chez 5% des femmes enceintes, définie comme une tumeur framboisée bénigne hyperplasique et apparaissant généralement durant le 2ème trimestre de grossesse.

Cliniquement, elle se présente comme une hyperplasie gingivale, masse rouge hémorragique, molle, indolore, souvent nodulaire ou ulcéreuse, et pédiculée. Elle est souvent localisée dans les espaces inter proximaux, dans la région papillaire, pouvant s'extérioriser en vestibulaire et linguale, avec une prédilection dans les zones vestibulaires, maxillaire antérieure et incisive mandibulaire (figures 2 et 3). Elle croit rapidement mais ne dépasse pas 2 cm et est rarement associée à une perte osseuse. Toutefois, lorsqu'elle est volumineuse, elle peut entrainer une mobilité dentaire.



Figure 2 : Épulis gravidique, niveau maxillaire antérieur (d'après Pirie et al, 2007)



Figure 3 : Épulis gravidiques niveau maxillaire antérieur, au 8ème mois de grossesse, (Photo du Dr CLÉMENT)

Son étiologie reste inconnue, bien qu'un traumatisme, une hygiène insuffisante et les modifications hormonales soient notamment impliqués dans son développement.
Cette tumeur disparait dans la plupart des cas spontanément après l'accouchement ou à l'arrêt de l'allaitement. Des récidives sont possibles lors de grossesses ultérieures. Elle apparaitra alors plus précocement et sera plus volumineuse.
Une exérèse chirurgicale, sous anesthésie locale, peut s'avérer nécessaire si cette dernière se révèle douloureuse et/ou gênante fonctionnellement lors de la mastication ou lors de l'hygiène, voire gênante esthétiquement. Cependant, ce traitement peut être suivi de récidives. C'est donc la raison pour laquelle il sera préférentiellement réalisé au delà du 2ème trimestre de grossesse voire après l'accouchement. Une alternative à la chirurgie par la cryothérapie peut être envisagée et une antibiothérapie à bonne diffusion tissulaire peut améliorer temporairement les lésions.
L'épulis gravidique évolue spontanément de façon favorable, mais un diagnostic différentiel par examen anatomo-pathologique doit aussi être établi pour écarter les cas de granulome pyogénique et à cellules géantes, de néoplasie et de tumeur maligne (Agbo-Godeau, 2002 ; Pirie et al, 2007 ; Roche, 2010).

2.1.3. Maladie parodontale

La maladie parodontale est une maladie inflammatoire regroupant deux phases cliniques : la gingivite et la parodontite.
Cliniquement, la gingivite se traduit par une inflammation de la gencive marginale du parodonte sans perte d'attache épithélio-conjonctive. La parodontite se traduit par une atteinte de tout le parodonte (gencive marginale, desmodonte ou ligament alvéolo-dentaire, cément et os alvéolaire) avec une perte progressive de l'attache parodontale et une perte osseuse, entrainant la formation de poches parodontales, de mobilités dentaires et enfin la perte des dents à un stade avancé et/ou non traité.

Son étiologie repose principalement sur la formation d'un biofilm polymicrobien (plaque bactérienne) d'après Mouton et al cité par Joly (2006). Mais la parodontite peut aussi être influencée par de nombreux facteurs de risque tels que l'âge, le sexe, le stress, la nutrition, les maladies générales, les médicaments, le tabac, l'hygiène buccodentaire, les facteurs locaux dentaires et le facteur hormonal lors de la grossesse (Salvi et al, 1997). La patiente enceinte présente ainsi un risque plus élevé, bien que transitoire, de développer des maladies

parodontales ou d'aggraver un état préexistant. Des études ont mis en évidence cette relation entre la grossesse et cette condition parodontale (Silness et Loe, 1964 ; Machuca et al, 1999).
Par ailleurs, la maladie parodontale représenterait également un facteur de risque supplémentaire de développer des maladies systémiques telles que le diabète (Gurav et Jadhva, 2010), les maladies cardiovasculaires (Mustapha et al, 2007), les infections respiratoires (Scannapieco et al, 2003), mais également de favoriser des issues défavorables de grossesse (Offenbacher et al, 1996 ; Agueda et al, 2008), ce que nous traiterons dans le chapitre 3 de cette partie.
Les mécanismes en jeu impliquant la parodontite dans le déclenchement et la progression de certaines maladies systémiques seraient la translocation des bactéries buccales vers d'autres organes (théorie de l'infection focale), le largage d'endotoxines bactériennes et le largage de médiateurs inflammatoires dans la circulation sanguine (Li et al, 2000).

Un diagnostic précoce de la parodontite est fortement préconisé et une prise en charge rapide est nécessaire si une telle maladie est découverte. Deux suivis parodontaux chez la femme enceinte ont été recommandés par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) dès 2002, ce que nous expliciterons dans le chapitre 4 de cette partie.
Le traitement de la parodontite repose sur :

- un traitement initial étiologique avec motivation à l'hygiène et contrôle de plaque (brossage régulier et efficace et utilisation d'adjuvants), notamment chez les femmes en âge de procréer et/ou dès que la grossesse est connue,
- des traitements non chirurgicaux avec moyens mécaniques (détartrage et surfaçage), moyens antiseptiques (antiseptiques locaux) et moyens antibiotiques seulement pour les phases aigues (gingivite ulcéro-nécrotique et abcès parodontal),
- des traitements chirurgicaux pour l'élimination des poches parodontales (Joly, 2006).

Réalisés au 2ème trimestre, les traitements non chirurgicaux ne sont pas nocifs pour le fœtus (Dridi et al, 2008), mais leur efficacité peut être perturbée par les réponses tissulaires non optimales lors de la grossesse (Guncu et al, 2005).

2.2. Lésions de la muqueuse buccale

2.2.1. Pemphigoïde gravidique

C’est une dermatose bulleuse auto-immune avec atteinte de la jonction dermo-épidermique, induite par la grossesse, avec des prédispositions génétiques. Elle est rare et apparait au début du 2ème ou du 3ème trimestre de grossesse.

Cliniquement, l’éruption cutanée est prurigineuse avec des plaques urticariennes et des lésions bulleuses ; elle débute en région péri-ombilicale et s’étend de façon centrifuge au reste du corps. Les lésions sont constituées de papules œdémateuses, érythémateuses, confluant en larges plaques à contours polycycliques, bien limités. Au niveau buccal, les gencives présentent des érythèmes prononcés avec des efflorescences secondaires (figure 4) et des bulles hémorragiques sur le voile du palais (figure 5).



Figure 4 : Lésions gingivales lors d'une pemphigoïde gravidique (d'après Ragot et Imbert, 2004)



Figure 5 : Lésions bulleuses au palais lors d'une pemphigoïde gravidique (d'après Kuffer et al, 2009)

La symptomatologie des lésions disparait après l’accouchement en 5 à 8 semaines.

Le traitement consiste en une corticothérapie, générale dans les formes bulleuses étendues et locale dans les formes peu étendues, ou des antihistaminiques et notamment des antiseptiques pour favoriser la guérison.

Le diagnostic repose sur un examen histologique et le pronostic fœtal est bon. Cependant, des complications possibles pour le fœtus ont été décrites (hypotrophie, prématurité et lésions cutanées transitoires dans quelques rares cas) et des récidives potentielles lors de grossesses ultérieures (Agbo-Godeau, 2002).

2.2.2. Atrophie de la muqueuse linguale

L'atrophie de la muqueuse linguale a 2 étiologies :

- Par carence en **fer** : les besoins en fer augmentent au cours de la grossesse, d'où une anémie quand le stock initial de la mère est insuffisant. On observe une pâleur du visage, une dyspnée d'effort, une asthénie prononcée, une érosion des commissures labiales et une langue lisse et dépapillée (Cabrol et al, 2003).

  Le traitement consiste en une supplémentation en fer, prescrit par le médecin traitant, le gynécologue ou la sage-femme.
- Par carence en **folates** (vitamine B9) : cette carence est présente notamment chez les femmes ayant un régime alimentaire pauvre en viande et en légumes verts. On observe une pâleur et une dyspnée augmentées et une langue lisse et dépapillée avec parfois un syndrome hémorragique. Cette carence favorise les anomalies de fermeture du tube neural chez le fœtus (Cabrol et al, 2003).

  Le traitement consiste en une administration d'acide folique, prescrit par le médecin traitant, le gynécologue ou la sage-femme.

Une supplémentation en fer et en folates est d'ailleurs recommandée chez la femme enceinte dès le début de la grossesse, ce que nous détaillerons dans la partie III.

2.2.3. Infections virales

- **Herpès**

L'infection herpétique est une maladie virale chronique responsable d'éruptions cutanées récidivantes. Les récurrences herpétiques surviennent notamment en réponse à un stress physique ou psychique. La primo-infection à l'Herpès Simplex Virus 1 (HSV1) par contact cutané ou muqueux direct avec un sujet infecté, arrive souvent pendant l'enfance mais les

modifications hormonales et/ou psychiques peuvent la favoriser. Des femmes enceintes peuvent donc contracter le virus pour la première fois, étant donnée leur état de santé fragilisé, et avoir les premières poussées au cours de la grossesse. Cette primo-infection est rare pendant la grossesse mais peut avoir des conséquences graves telles qu'un avortement, des malformations fœtales, voire un herpès généralisé du nouveau-né (Roche et Cavaillon cités par Madrona (2011)). La contamination par l'Herpès Simplex Virus 2 (HSV2) lors de la grossesse peut également entrainer des conséquences néonatales.

Cliniquement, cela se traduit par une gingivostomatite vésiculeuse, transparente, de la taille d'une tête d'épingle. Les vésicules sont réunies en nombre variable et entourées d'un halo érythémateux. Les lésions siègent le plus souvent au niveau labial. Elles sont précédées de sensations de brûlures, de fourmillements et d'inflammation. Elles sont en forme de bouquet et évoluent en 6 à 10 jours.

Le traitement de la primo-infection herpétique repose notamment sur des antiviraux (aciclovir, valaciclovir), mais associe également des antipyrétiques, des antalgiques, des anti-inflammatoires et des bains de bouche pour le traitement symptomatique. On observe une régression progressive des lésions sans séquelles en 8 à 10 jours (Madrona, 2011 ; Agbo-Godeau, 2002).

- **VIH**

Un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par la mère au fœtus, par voie transplacentaire ou lors de l'accouchement, est existant. Cependant, ce risque a été diminué de manière significative ces dernières années grâce aux traitements antirétroviraux (que nous détaillerons dans la partie III) administrés à la mère séropositive pendant sa grossesse. Une prise en charge spécialisée est donc indispensable (Agbo-Godeau, 2002).

- **Syphilis**

Son dépistage est obligatoire lors de la déclaration de la grossesse avant la quinzième semaine. C'est une maladie sexuellement transmissible (MST), associée ou non au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). La forme primaire se manifeste par le chancre d'inoculation, dont un chancre buccal, et s'accompagne toujours d'une adénopathie importante. La forme secondaire s'exprime par des lésions extrêmement polymorphes et contagieuses, souvent associées à une atteinte cutanée et à des signes généraux.

La description classique univoque du chancre est celle d'une érosion muqueuse à base cartonnée, mais le chancre buccal peut être de véritables ulcérations accompagnées de douleurs. Il siège principalement au niveau des lèvres, des gencives, de la langue ou encore des amygdales. Ce type de lésions peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres ulcérations buccales comme un carcinome ou un aphte. Les manifestations buccales de la forme secondaire sont des lésions superficielles et disséminées (Fleury et Agbo-Godeau, 2008).

Une syphilis primaire survenant au cours de la grossesse entraîne une contamination fœtale avec risque d'avortement, de mort néonatale ou de syphilis congénitale. Le diagnostic est confirmé par les sérologies et le traitement repose sur la pénicilline ou les macrolides en cas d'allergie, en sachant que ces derniers traversent peu la barrière foetoplacentaire et sont peu efficaces sur l'infection fœtale (Agbo-Godeau, 2002).

2.2.4. Aphtose buccale

Selon la littérature, il n'y aurait pas de lien entre la grossesse et l'aphtose buccale récidivante. Cependant, lors de la grossesse, on peut observer une exacerbation d'une aphtose buccale récidivante, ou une amélioration/disparition transitoire, voire une réapparition après l'accouchement ou encore le démarrage de cette même aphtose qui persiste après l'accouchement (Agbo-Godeau, 2002).

L'aphte est une lésion superficielle de la muqueuse buccale entrainant une sensation de brûlure, qui n'a pas de traitement spécifique curatif et qui guérit spontanément en 8 jours.

Dans les cas invalidants, la maladie pose surtout la question de la poursuite ou de la mise en route d'un traitement. Les traitements locaux ou généraux ont pour but de soulager la douleur et d'accélérer la cicatrisation. Les traitements de fond pour limiter la fréquence des récidives ont seulement un effet suspensif et ne sont pas constamment efficaces (Agbo-Godeau et Szpirglas, 2005).

Un traitement préventif peut diminuer ou supprimer les facteurs favorisants. Il consiste en :

- une mise en état de la cavité buccale par élimination ou traitement des foyers irritatifs et infectieux, notamment dentaires et prothétiques,
- une suppression des aliments décrits comme favorisant l'apparition des aphtes (ananas, noix, fraises, crustacés, gruyère, chocolat, tomate, peau des fruits) (Agbo-Godeau et Szpirglas, 2005).

Un traitement local est préconisé de façon générale, dans les formes vulgaires ou récidivantes, à visée antiseptique et antalgique avec :

- des bains de bouches à base de chlorhexidine (Paroex®), dont l'usage chez la femme enceinte et allaitante sera évoqué dans la partie III.
- des gels/solutions à appliquer localement à base d'acide hyaluronique : Borostyrol®gel, Hyalugel®, Gum Aftamed®. Ils ne présentent pas d'effets indésirables particuliers lors de la grossesse et de l'allaitement, d'autant plus si leur utilisation se fait par voie locale. Leur usage est de ce fait possible chez la femme enceinte et allaitante (Vidal, consulté le 17/01/14, mise à jour 19/11/13).
- des gels à base d'acide salicylique, Pyralvex®. Aucune donnée n'a été retrouvée concernant son utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Il est alors préférable de ne pas les utiliser.
- des anesthésiques locaux de contact, Xylocaïne®, Dynexan® (dont l'usage chez la femme enceinte et allaitante sera évoqué dans la partie III).
- des applications d'acide trichloracétique pouvaient être faites par l'odontologiste, mais cela impliquait un risque de brûlure et de nécrose de la muqueuse. Ce produit est désormais interdit et retiré du marché.
- des applications au crayon de nitrate d'argent, qui permettent un soulagement immédiat.
- des pastilles à sucer (type Lyso6®). Leur utilisation est à éviter lors de la grossesse et lors de l'allaitement (Vidal, consulté le 17/01/14, mise à jour 12/12/13).
- des antibiotiques locaux, comme de la tétracycline dissoute dans l'eau en application topique. Toutefois la tétracycline est contre-indiquée de façon générale en raison de la résistance aux antibiotiques qu'elle peut entrainer au niveau buccal.
- des corticoïdes locaux (Diprosone®, Dermoval®) (dont l'usage chez la femme enceinte et allaitante sera évoqué dans la partie III), mais leur efficacité est contestée.
- des pansements gastriques utilisés en bain de bouche (Ulcar®, Maalox®, Gaviscon®) dont l'usage chez la femme enceinte et allaitante sera évoqué dans la partie III.

(Agbo-Godeau, 2005 ; Dentalespace.com)

Un traitement général dans les formes récidivantes et les maladies générales d'aphtose est préconisé avec :

- des immunomodulants (Isoprinosine®) qui interviennent sur la composante cellulaire et humorale de la réponse immunitaire et qui ne sont pas contre-indiqués chez la femme enceinte.
- des inhibiteurs du chimiotactisme des polynucléaires (Colchicine®) pour les formes d'aphtose buccale sévère. Ces derniers n'entrainent pas d'embryo-fœtopathie chez la parturiente, mais nécessitent un dosage des enzymes hépatiques.
- des corticoïdes généraux (détaillés dans la partie III), qui sont efficaces dans les aphtoses banales et multiples. Cependant, leur indication est discutée dans les aphtoses récidivantes en raison de leurs effets secondaires plus néfastes en cas de traitements prolongés et répétés.
- la thalidomide, traitement de choix des aphtes buccaux récidivants. Elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte du fait du risque majeur de phocomélies.
- la pentoxifylline (Torental®), qui est un vasodilatateur. Il n'existe aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte et allaitante. Elle est alors déconseillée chez cette dernière.
- une vitaminothérapie en vitamine C. La supplémentation en vitamine C lors de la grossesse n'est pas recommandée, ce que nous expliciterons dans la partie III.

(Agbo-Godeau et Szpirglas, 2005; Agbo-Godeau, 2002)

2.2.5. Péricoronarite

Les accidents muqueux et dentaires sont assez fréquents chez la femme enceinte, notamment en raison des modifications des réponses inflammatoires et immunologiques lors de la grossesse.

Cela se traduit par une douleur spontanée de la région rétromolaire avec une gêne à la mastication. On observe une muqueuse rouge et oedématiée en distal de la 2ème molaire, recouvrant en partie la couronne de la dent de sagesse, avec une empreinte des cuspides antagonistes due au contact de cette muqueuse hyperplasique. Une palpation douloureuse des muqueuses et une sérosité purulente peuvent s'en écouler.

La guérison peut être obtenue par des traitements locaux (antiseptiques locaux) ou généraux (antibiothérapie), mais nécessite parfois l'extraction de la dent pour éviter l'infection chronique (Madrona, 2011 ; Agbo-Godeau, 2002).

2.3. Pathologies dentaires

2.3.1. Lésion carieuse

Dans l'imaginaire populaire, la grossesse est souvent associée à une perte de dents ou à un développement de lésions carieuses. Le vieil adage « Un enfant, une dent » est toujours d'actualité. Selon une étude menée en France, 51,6% des femmes développent des caries à l'issue de leur grossesse. Ce sont les femmes jeunes (18-29 ans), d'origine étrangère et/ou à faible niveau d'éducation qui semblent les plus concernées (Vergnes et al, 2012).

C'est une maladie multifactorielle d'origine infectieuse dont le développement est lié à l'intrication de facteurs biologiques, comportementaux et socio-économiques (figure 6). La lésion carieuse se traduit par une rupture du cycle déminéralisation-reminéralisation de la surface de l'émail.

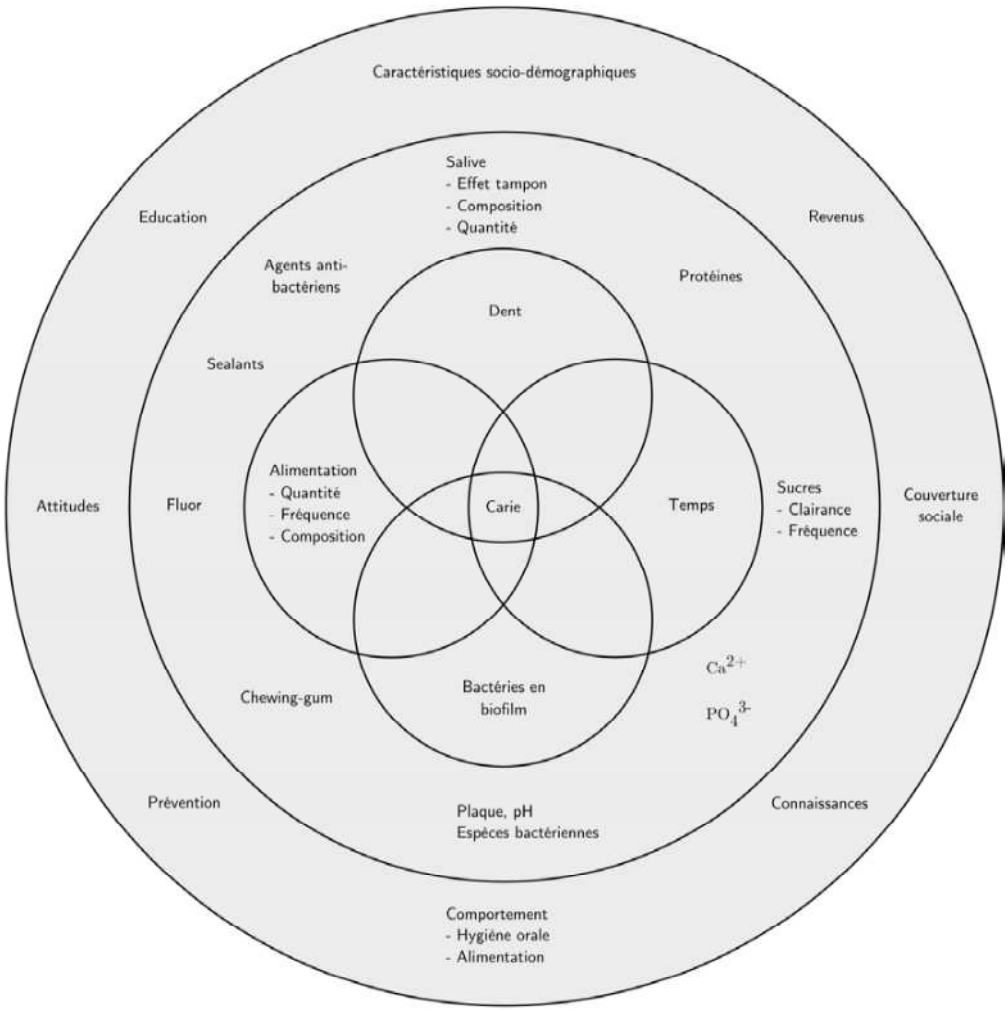


Figure 6 : Facteurs impliqués dans le développement de la carie : facteurs personnels, facteurs liés à l'environnement buccal et facteurs directement liés au développement de la carie (d'après Selwitz et al, repris par Vergnes, 2011)

L'apparition de caries et/ou de reprises d'activité carieuse est très fréquente dans cette période gestationnelle. Elle est favorisée par des modifications de l'environnement buccal, telles que : les nausées, vomissements et RGO qui sont à l'origine d'un comportement alimentaire plus cariogène (en-cas riches en hydrates de carbone, prises fréquentes, grignotage, augmentation de l'acidité), les modifications salivaires et l'hygiène bucco-dentaire défavorable (Roche, 2010).

L'information est le meilleur des remèdes. Une motivation à une hygiène rigoureuse et l'explication de l'incidence du comportement alimentaire (aliments non sucrés, boissons non sucrées) sur l'activité carieuse et l'importance d'un régime nutritionnel varié et équilibré sont nécessaires pour un bon développement de l'enfant et une bonne santé bucco dentaire de la mère. Il est également préconisé de mettre en place :

- un traitement préventif avec diminution de la charge bactérienne par une hygiène suffisante (enseignement au brossage), un nettoyage prophylactique professionnel (détartrage) et une étanchéification des restaurations inadéquates.

  On recommandera à la parturiente d'utiliser des bains de bouche à base de chlorhexidine, des dentifrices fluorés et de mastiquer quotidiennement des chewing-gums au xylitol dans la prévention de la carie dentaire.
- un traitement restaurateur des lésions carieuses (New York State Departement of Health, 2006).

2.3.2. Erosion dentaire

L'érosion se définit comme la dissolution des tissus minéralisés (notamment l'émail) sous l'action de substances chimiques. Elle est liée à l'attaque acide provoquée par les vomissements observés au 1er trimestre et par les RGO occasionnés lors de la grossesse.

Elles sont fréquemment rencontrées au niveau des faces linguales du groupe inciso-canin mandibulaires et des faces palatines des incisives maxillaires. On observe une perte de substance amélaire au niveau cervical, mais rarement des destructions importantes.

Ces phénomènes sont de courte durée, mais quelques recommandations peuvent être établies pour la femme enceinte, telles que d'éviter le brossage immédiat après les vomissements/RGO (attendre environ 1 heure), de privilégier le rinçage avec du bicarbonate de sodium ou à défaut de l'eau et d'éliminer au maximum les aliments trop acides. Une gouttière de fluoration peut être nécessaire pour la reminéralisation des tissus dentaires par apport topique de fluorures (Bi-Fluocaril®), ainsi que des gels ou vernis fluorés et des soins

conservateurs/restaurateurs pour traiter ces lésions cervicales (Bauser, 2000 ; Pirie et al, 2007).

2.3.3. Complications infectieuses d'origine pulpaire

Elles se traduisent par des foyers apicaux (kystes ou granulomes), cellulites, voire ostéites. Ces complications peuvent être latentes sur une période plus ou moins longue. Leur réactivation est favorisée en présence d'une baisse de l'immunité, notamment chez la femme enceinte en raison de la production d'hormones immunosuppressives (Hage et al, 1996, Agbo-Godeau, 2002).
Le traitement préventif consiste à éradiquer tous ces foyers infectieux avant la grossesse et dans le cas contraire, de réaliser les traitements nécessaires lors de leur réactivation (reprise de traitement endodontique, extraction, antibiothérapie).

2.3.4. Mobilité dentaire, halitose et hyperesthésie

Une mobilité dentaire généralisée, sans évidence de maladie parodontale, a été rapportée au cours de certaines grossesses. Elle serait due à des modifications minérales d'origine hormonale dans l'os alvéolaire et non à une perte d'attache alvéolaire. Celle-ci rétrocède spontanément après l'accouchement (Pirie et al, 2007 ; Roche, 2010).

L'augmentation des hormones féminines, progestérone et œstrogène, peut entrainer une halitose spécifique. D'une part, leurs concentrations salivaires et leur imprégnation des muqueuses buccales favorisent la prolifération d'une flore anaérobie protéolytique, de composés sulfurés volatiles, responsable de l'halitose. D'autre part, l'hyperplasie gingivale, sous forme de gingivite ou épulis gravidique, permet l'existence de niches bactériennes, inaccessibles au brossage et favorisant la colonisation d'une flore anaérobie. Une hygiène suffisante complétée par des bains de bouche à base de chlorhexidine (Paroex®) ou à base de dioxyde de chlore ou de zinc (Listérine®), pendant une période maximale de 15 jours, est recommandée pour diminuer cette halitose (Declercq et al, 2002).

Enfin, il a été constaté que la grossesse prédispose aussi à des modifications de la sensibilité dentaire. Une hypersensibilité dentinaire, notamment conséquence de l'érosion dentaire, est observée lors de la grossesse (Pirie et al, 2007). On pourra recommander dans un premier

temps l'utilisation de dentifrice désensibilisant. Dans un deuxième temps, on pourra prescrire des bains de bouche fluorés ou mettre en place des gels et vernis fluorés voire réaliser les traitements restaurateurs nécessaires des lésions dentaires.

3. Impact d'un état buccodentaire altéré sur l'issue d'une grossesse

Une infection bucco-dentaire peut également avoir une incidence sur la santé générale et dans notre cas une conséquence sur la grossesse. Nous savons que la maladie parodontale est un facteur de risque potentiel pour les issues défavorables de grossesses (Offenbacher et al, 1996) telles que la menace d'accouchement prématuré (MAP), les naissances de faible poids et la pré-éclampsie. Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer l'implication de la maladie parodontale :

- la première implique que certaines bactéries parodontopathogènes passant dans le sang, induiraient une bactériémie systémique puis atteindraient l'utérus par voie sanguine et seraient à l'origine des contractions utérines précoces.
- la deuxième implique les médiateurs de l'inflammation sécrétés pour lutter contre la maladie parodontale : ces cytokines seraient véhiculées dans le sang jusqu'à l'unité fœto-maternelle et traverseraient la barrière placentaire pour induire les contractions utérines précoces responsables de l'accouchement prématuré et/ou de la naissance de faible poids ou de la pré-éclampsie (Vergnes, 2011 ; Luc et al, 2012).

3.1. Menace d'accouchement prématuré (MAP)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prématurité se définit comme tout accouchement survenant avant 37 SA révolues. Selon l'âge gestationnel, on distingue : la très grande prématurité (avant 28 SA), la grande prématurité (de 28 à 32 SA), la prématurité modérée (de 33 à 34 SA) et le préterme (de 35 à 36 SA). On différencie aussi la prématurité spontanée des prématurités indiquées médicalement.

La prévalence des naissances prématurées est en augmentation dans le monde : actuellement de 12% aux États-Unis et de 5 à 10% en Europe (Goldenberg et al, 2008), dont 6% en France (Sibony, 2006). Avec le retard de croissance intra-utérin (RCIU), les accouchements prématurés sont considérés comme un problème majeur de santé publique car ils représentent

la principale cause de mortalité et de morbidité néonatales. Les séquelles chez les nourrissons survivants sont multiples : problèmes respiratoires, neurologiques, sensoriels, digestifs, hépatiques, cardiaques, immunologiques, infectieux et développementaux. La sévérité et le pronostic de ces complications dépendent de l'âge gestationnel.

La prématurité spontanée est la conséquence d'un travail prématuré et/ou d'une rupture précoce des membranes, induite soit directement par les bactéries soit indirectement par les médiateurs inflammatoires. Les principales causes sont les infections maternelles (infections systémiques, urinaires, vaginales ou cervicales) et les pathologies placentaires, utérines ou fœtales. La contamination mère/fœtus se fait soit par voie hématogène (bactériémie) soit par voie basse ascendante (réservoir bactérien vaginal).
Plusieurs facteurs de risques sont aussi impliqués dans l'étiopathogénie des MAP, tels que : le célibat, le statut socio-économique précaire, des conditions de vie stressantes, la malnutrition, la négligence des soins prénataux, la consommation de produits toxiques (tabac, alcool, drogues), les facteurs maternels (poids, taille, âge, génotype), les grossesses multiples et la maladie parodontale (Dridi et al, 2008).

En effet, **la condition parodontale maternelle est un facteur de risque indépendant pour les MAP**, mise en évidence par plusieurs études (Offenbacher et al, 1996 ; Khader et Ta'ani, 2005 ; Vergnes et Sixou, 2007 ; Agueda et al, 2008 ; Nabet et al, 2010), mais aucun mécanisme causal n'a pu être identifié avec certitude. Le lien entre les naissances prématurées et les maladies parodontales reste encore un sujet de débat (Dridi et al, 2008). Six études récentes (Xiong et al, 2006 ; Vergnes et Sixou, 2007 ; Offenbacher et al, 2006 ; Bogess et al, 2006 ; Farrell et al, 2006 ; Michalowitz et al, 2006, cités par Dridi et al, 2008) ont été reprises pour faire le point sur le sujet. Il en résulte que :

- la corrélation entre maladie parodontale et MAP est probable, mais aucune relation de cause à effet n'a été démontrée.
- les résultats restent contradictoires en fonction des conditions parodontales, des populations étudiées et du niveau socio-économique.
- le bénéfice du traitement parodontal non chirurgicale chez la femme enceinte demeure hypothétique et confus sur l'issue de la grossesse (selon les études de Michalowicz et al, 2006 ; El Mouadden et al, 2007, Polyzos et al, 2009, cités par Dridi et al, 2008) mais selon Luc et al (2012), il reste bénéfique pour la mère.

3.2. Les naissances de faible poids ou hypotrophie fœtale

Selon l'OMS, les naissances de faible poids (moins de 2500 g) se caractérisent par toute naissance avec un poids significativement inférieur aux normes de références par rapport au terme pour l'âge gestationnel. Un enfant vivant dont le poids à la naissance se situe en-dessous du 10ème percentile pour l'âge gestationnel est considéré comme hypotrophe.
Ces naissances de faible poids sont fréquemment associées à la naissance prématurée spontanée. Elles représentent aussi un risque élevé de mortalité et de morbidité infantiles.
La maladie parodontale est aussi évaluée comme facteur de risque dans les naissances de faible poids dans plusieurs études (Offenbacher et al, 1996 ; Khader et Ta'ani, 2005 ; Vergnes et Sixou, 2007 ; Agueda et al, 2008). Selon ces auteurs, **un lien entre maladie parodontale et naissances de faible poids est probable**.

3.3. Pré-éclampsie

La pré-éclampsie, appelée aussi toxémie gravidique, est une pathologie propre à la grossesse, se définissant par une hypertension artérielle gravidique survenant dans la 2ème moitié de la grossesse (au delà de 22 SA). Elle est caractérisée par une pression systolique supérieure à 140 mm Hg ou une diastolique supérieure à 90 mm Hg, combinée à une protéinurie. Le terme pré-éclampsie fait référence au fait qu'il s'agit d'une condition clinique qui, non prise en charge, peut évoluer vers l'éclampsie, laquelle se manifeste par l'apparition de convulsions et constitue une situation d'urgence vitale à la naissance (selon Assouline et Smadja, 2001 cité par Cochet, 2013).
Elle est associée à un risque de mortalité et de morbidité infantiles et maternelles. Elle pourrait être une conséquence de l'état infectieux et inflammatoire de l'état bucco-dentaire (notamment des tissus parodontaux) et donc une cause d'accouchement prématuré. Des études ont aussi rapporté **un lien probable entre la maladie parodontale et le risque de pré-éclampsie** (Vergnes, 2008 ; Nabet et al, 2010).

Les études actuelles ne permettent pas encore d'infirmer ou de confirmer le lien entre la maladie parodontale et les issues de grossesse décrites précédemment. Cependant, le gynécologue, l'obstétricien, la sage-femme et l'odontologiste doivent prendre en compte **la**

condition parodontale maternelle comme facteur de risque possible et mettre en place une prise en charge selon le principe de précaution (Dridi et al, 2008).

4. Prise en charge de la santé buccodentaire chez la femme enceinte et allaitante

Les pathologies bucco-dentaires susceptibles d'être rencontrées pendant la grossesse et leurs répercussions possibles sur celle-ci nécessitent une prise en charge adaptée pour le bon déroulement de la grossesse. Or, la femme enceinte et allaitante présentant un état général particulier, nécessite une prise en charge particulière, avec des précautions particulières pour pouvoir intervenir sans mettre en danger la santé de la mère, du fœtus et du nouveau-né.

4.1. Consultation et prévention

Selon une étude menée dans le comté d'Iowa aux États-Unis, un tiers des femmes interrogées considèreraient que la consultation dentaire ne faisait pas partie de leurs priorités lors de la grossesse et 49% des répondantes avaient consulté un chirurgien-dentiste pendant cette période. Les principales raisons rapportées et facteurs associés à la non consultation étaient d'ordre personnel et comportemental (peur, non douleur et non nécessité, âge, éducation, statut), d'ordre financier (pas de couverture sociale, pas de mutuelle), une connaissance limitée voire absente des relations possibles entre la santé buccodentaire et les issues de grossesse défavorables, et la méconnaissance de la possibilité de soins dentaires lors de la grossesse (Al-Habashneh et al, 2005).

En France, l'étude de Vergnes et al (2013) a montré que 57% des femmes interrogées déclaraient avoir ressenti au moins un problème bucco-dentaire durant la grossesse, mais seulement 26% d'entre elles avaient consulté. De même, l'enquête de Vernier (2008) menée à Reims, révèle que 75% des femmes enceintes interrogées présentaient des modifications orales, mais seulement 15% avaient consulté leur chirurgien-dentiste et que seule la moitié de celles qui présentaient des douleurs avaient consulté. Toujours selon Vernier (2008), plus de la moitié des femmes enceintes ont déclaré n'avoir reçu aucune information sur leur santé bucco-dentaire pendant la grossesse. On constate ainsi qu'une proportion importante de

femmes ressent un problème bucco-dentaire durant la grossesse sans nécessairement consulter un chirurgien-dentiste pour y remédier.

Lors d'une grossesse, l'obstétricien, le gynécologue ou le praticien traitant sera consulté pour faire le point sur l'état de santé et le suivi gestationnel (Roche, 2010). En théorie, dès qu'il y a un désir d'enfant, une consultation chez le chirurgien dentiste est nécessaire pour une remise en état de la cavité buccale. Des visites régulières chez celui-ci sont vivement recommandées et ce, bien avant la grossesse. La prévention buccodentaire est d'autant plus importante chez la femme enceinte de par les possibles répercussions sur l'issue de grossesse.
Depuis 2002, l'ANAES, désormais la Haute Autorité de Santé (HAS), recommande chez la femme enceinte deux consultations bucco-dentaires : un examen clinique systématique dès le début de la grossesse et un examen dans les 6 mois qui suivent celui-ci. L'avenant n°3 de la convention nationale signé en novembre 2013 met également en place un examen de prévention bucco-dentaire pour les femmes enceintes à partir du 4ème mois de grossesse. De plus, la prise en charge à 100% de cet examen à partir du 1er jour du 4ème mois de grossesse et ce jusqu'à 12 jours après la naissance, devrait inciter les femmes enceintes à la consultation et aux soins dentaires (Lancement de l'examen buccal pour les femmes enceintes, 2014).

Le chirurgien dentiste a ainsi pour rôle de dispenser des conseils d'hygiène et de diététique afin d'éduquer la patiente et de la rendre actrice de sa santé bucco dentaire, mais aussi d'effectuer les soins nécessaires avec un certain nombre de précautions à respecter.

4.2. Précautions générales lors d'une grossesse à tout stade

4.2.1. Incidence du stress

La réduction du stress et de l'anxiété doit s'inscrire dans le traitement. Elle reposera sur une bonne relation praticien odontologiste-patient, sur une mise en confiance de la mère et sur l'usage éventuel de techniques de relaxation ainsi que de médications sédatives prévues à cet effet (que nous traiterons dans la partie III) (Roche, 2010). Une attitude adaptée avec calme, empathie et soutien est nécessaire pour diminuer le stress. Le dialogue est de toute importance pour la mise en confiance de la patiente. Il visera à expliquer nos gestes et leur innocuité vis-à-vis du fœtus.

4.2.2. Hypotension

La femme enceinte, particulièrement au 3ème trimestre, peut présenter des épisodes d'hypotension lorsqu'elle est positionnée de façon allongée. C'est le syndrome hypotensif du décubitus dorsal, qui se définit par la compression de la veine cave inférieure (Roche, 2010) (figure 7).

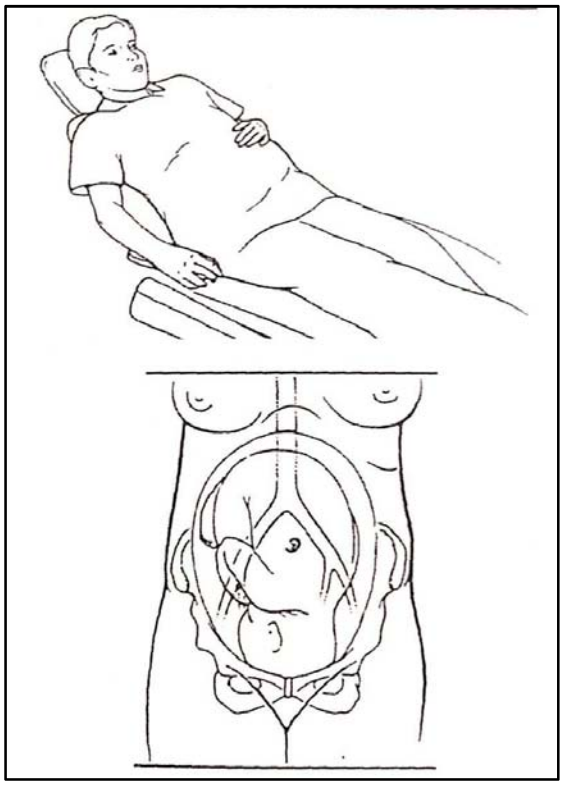


Figure 7 : Compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide chez une femme enceinte en position allongée (d'après Alantar et al, 1987)

La femme enceinte doit donc être positionnée de façon semi-assise (45°) ou en décubitus latéral gauche partiel, avec un coussin en mousse sous le flanc et le côté droit pour rehausser la hanche droite de 10 à 15 cm afin de prévenir tout risque de malaise hypotensif (New York State Departement of Health, 2006) (figure 8).

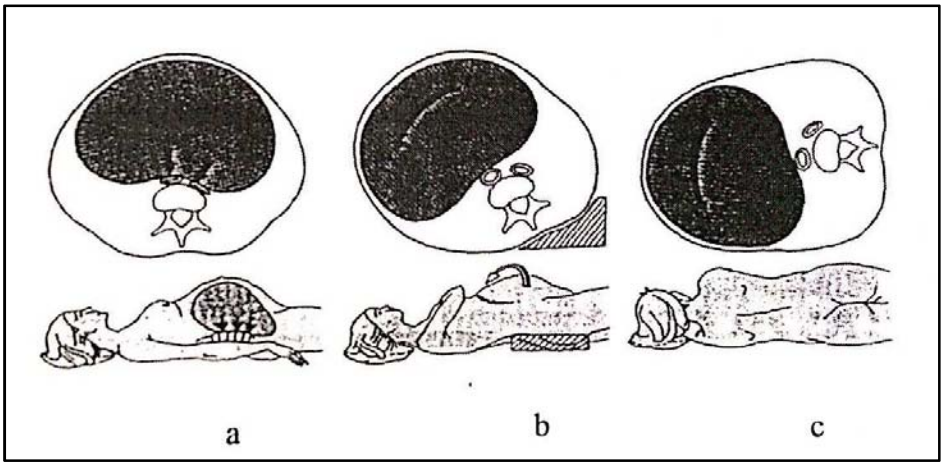


Figure 8 : Position de la femme enceinte (d'après Alantar et al, 1987)
Compression de la veine cave inférieure (a),
Prévention par la surélévation du côté droit (b),
Traitement par la mise en position latérale de sécurité (c)

4.2.3. Incidence de l'amalgame

L'amalgame, pour l'effet toxique possible lié au mercure par passage de la barrière placentaire, est à éviter selon l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, 1998).

En France, il est recommandé d'éviter la pose ou la dépose d'amalgames chez les femmes enceintes. Il est préférable d'utiliser des résines composites ou des ciments verres ionomères. La dépose, lorsqu'elle est nécessaire, doit s'effectuer sous digue et sous aspiration chirurgicale afin de minimiser le risque d'inhalation des vapeurs de mercure (Ministère de la Santé et des Sports, 2009).

4.2.4. Risques associés aux radiations ionisantes

La prise de clichés radiographiques constitue un sujet de controverse. En règle générale, toute irradiation pendant la grossesse est potentiellement dangereuse pour le fœtus, particulièrement durant le 1er trimestre (Roche, 2010). En effet, les rayonnements ionisants peuvent avoir des effets immédiats ou différés sur les cellules (figure 9).

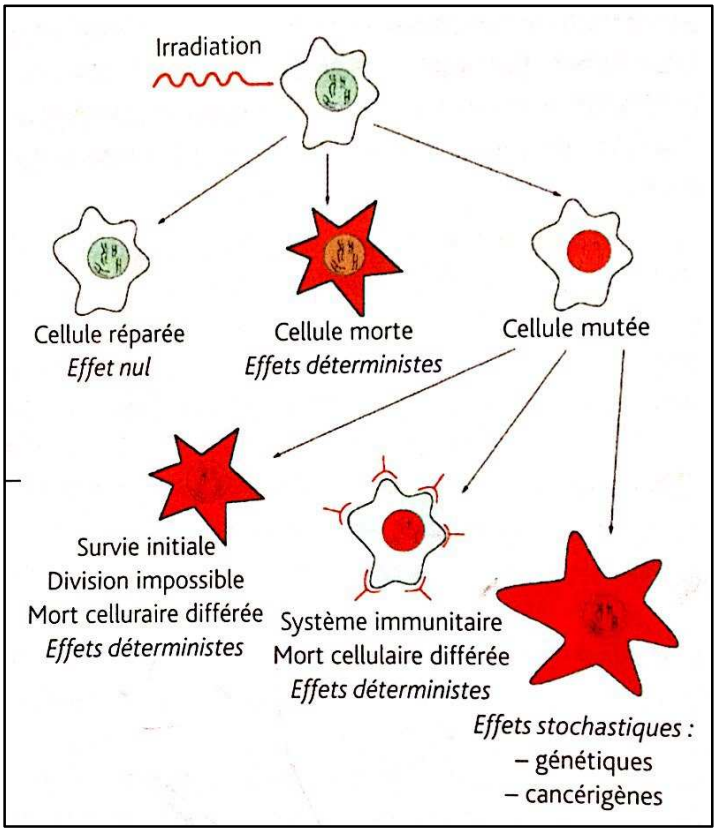


Figure 9 : Effets des rayonnements ionisants sur les cellules (d'après Foucart, 2004)

Ces effets chez l'enfant à naitre sont un risque tératogène et cancérigène à long terme.
Les effets tératogènes sont des effets déterministes (obligatoires) n'apparaissant qu'au delà d'un seuil et en fonction du stade de la grossesse (seuil de 100 mGy pour des malformations majeures, de 200 mGy pour des diminutions du quotient intellectuel (QI) et de 500 mGy pour des anomalies de développement du système nerveux central et des retards de croissance).
Les effets cancérigènes sont des effets stochastiques (aléatoires) qui augmentent avec la quantité de rayonnements reçue et pour lesquels il n'y a, théoriquement, pas de seuil (incidence spontanée de cancers ou de leucémies d'environ 0,2 à 0,3% chez l'enfant entre 0 et 15 ans) (IRSN, 2011).

Il existe des situations en odontologie où la prise de radiographies est nécessaire (pulpite aigue, parodontite apicale, cellulite,...). Or, aucune procédure diagnostique simple n'aboutit à une dose de radiation assez significative pour menacer le bien-être de l'embryon ou du fœtus. Selon l'Institut de Radioprotection et Sureté Nucléaire (IRSN), lorsque l'utérus se trouve hors du champ d'exploration (radiographie de la tête, du cou, des membres, du thorax), la dose reçue par l'embryon ou le fœtus est très largement inférieure à 1 mGy (1 mSv). Les doses

délivrées lors d'un examen radiologique dentaire sont alors extrêmement faibles et la dose efficace moyenne d'un cliché rétro-alvéolaire est de 5 µSv, ce qui est inférieur à l'exposition quotidienne naturelle de 6,5 µSv potentiellement reçue par chaque individu (Association Dentaire Française, 2007). Les patientes doivent ainsi être informées du faible risque du fait du faible taux d'irradiation.

En regard des doses délivrées par la radiologie dentaire, il n'y a pas de contre indication à la prise de radiographie si le principe de justification (uniquement à visée diagnostique ou thérapeutique) et le principe d'optimisation (obtention de l'information avec une exposition minimale du patient) sont respectés, avec les mesures de radioprotection utilisées et optimisées au maximum :

- les protections plombées : collier thyroïdien, tablier de plomb,
- le tube radiogène : tension élevée (60 à 70 kV), filtre en aluminium, collimateur rectangulaire, long cône, distance minimale de 20 cm entre le tube radiologique et le patient,
- la procédure technique : technique des plans parallèles, réduction du nombre de clichés au strict minimum,
- les types de récepteurs : films argentiques à impression rapide ou récepteurs numériques.

(Foucart, 2004)

Si les clichés rétro-alvéolaires sont insuffisants, un panoramique dentaire est alors envisageable pour des informations supplémentaires, mais toujours et seulement à visée diagnostique (Association Dentaire Française, 2007).

4.2.5. Risques associés à l'infection

Compte tenu des mesures élémentaires d'hygiène et d'asepsie qui doivent être prises à l'égard de tous les patients, il est préférable d'éviter de fixer des rendez-vous aux mêmes moments que ceux des enfants. En effet, un risque de contamination par les maladies infantiles telles que la varicelle, la rubéole, la rougeole, la coqueluche…, est possible et peut avoir de graves conséquences sur la grossesse en cours. De plus, si le praticien lui-même ou l'un des membres de son personnel souffre d'une maladie infectieuse contagieuse, il est préférable de reporter le rendez vous après la rémission/guérison des problèmes du praticien ou de ses collaborateurs (Roche, 2010).

Dans le cas où un processus infectieux dentaire est déjà activé, la future mère nécessite un traitement de ce foyer par le geste thérapeutique ainsi que par une antibiothérapie adaptée.

4.3. Précautions lors de soins dentaires

4.3.1. Lors de la grossesse

On observera une démarche trimestrielle lors des soins dentaires chez la femme enceinte car les risques pour la mère et le fœtus sont différents selon le trimestre.

- **Au 1er trimestre**

Le 1er trimestre de grossesse est un processus complexe constitué par l'organogénèse, c'est-à-dire la période de formation des organes et la mise en place des différents systèmes.
Durant ce trimestre, 75% des avortements spontanés sont observés (sur un total de 10 à 15% sur l'ensemble de la grossesse) (Roche, 2010). Ils sont notamment dus à des anomalies chromosomiques entrainant de nombreuses malformations. Cette période est aussi influencée par les effets potentiels de l'infection et de certaines drogues telles que l'alcool et le tabac.
En raison de la susceptibilité du fœtus aux influences tératogènes et à l'avortement spontané, seuls les traitements d'urgence seront envisagés pour enrayer le stress, la douleur et le risque de propagation de l'infection durant ce trimestre. De plus, la mère ne se trouve pas toujours dans des conditions idéales de soins : nauséeuse avec une hypersalivation, sujette à des malaises fréquents et à une grande fatigue, et parfois facilement irritable (Roche, 2010).
On recommande donc pour ce trimestre :

- de limiter au maximum les interventions aux soins d'urgence en respectant les précautions nécessaires : séances courtes, prescriptions adaptées,
- d'éviter les soins électifs par mesure de précaution.

C'est une période plus propice à la prévention, qui doit être mise à profit pour évaluer les besoins spécifiques de la patiente, évaluer son état buccodentaire, fournir des informations sur les modifications buccales possibles ainsi que des conseils d'hygiène bucco-dentaire et alimentaires (Bauser, 2000 ; Roche, 2010).

- **Au 2ème trimestre**

Le 2ème trimestre est caractérisé par la croissance et la maturation des organes. Les malformations sont beaucoup moins élevées durant les 2ème et 3ème trimestres (2 à 3% de la

population générale selon Roche (2010)), les nausées et les vomissements sont moins fréquents et l'utérus n'est pas encore assez large pour occasionner un inconfort durant cette période.

Lors de ce trimestre, il est beaucoup plus approprié de réaliser :

- des soins de routine qui ne peuvent être repoussés,
- des actes de prophylaxie.

Le but est de maitriser des pathologies infectieuses ou douloureuses évolutives ou risquant de le devenir. La mère se trouve dans de meilleures conditions pour réaliser des soins. Les procédures chirurgicales lourdes seront toutefois reportées après l'accouchement.

Tous les soins électifs et d'urgence peuvent être réalisés durant ce trimestre, dans le respect des précautions à l'égard du stress, de l'anesthésie, des radiations ionisantes, du risque infectieux, de la prescription et des pathologies concomitantes et/ou complications associées (Bauser, 2000 ; Roche, 2010).

❖ au 3ème trimestre

De même, cette période est destinée à la croissance et à la maturation des organes.

Lors du 3ème trimestre :

- dans sa première moitié, des soins de routine sont encore possibles.
- au-delà de la deuxième moitié, tous les soins électifs doivent être reportés en raison de la condition physique de la mère, limitée dans ses mouvements, anémique, hypertendue et sujette à l'hypotension posturale.

Cette période est assez éprouvante pour la mère et le risque d'accouchement prématuré est majoré.

Tous les soins électifs et d'urgence peuvent être réalisés, dans le respect des précautions précitées durant la première moitié du trimestre. Au-delà, seul les traitements préventifs et/ou d'urgence seront réalisés dans le cadre de rendez-vous de courte durée, en diminuant le stress, en plaçant la patiente de préférence en position semi-assise du côté gauche et en l'invitant à changer fréquemment de position. Seules les contractions régulières et rapprochées doivent faire redouter un accouchement prématuré. Chez les patientes avec facteur de risque de pré-éclampsie, une prise de tension artérielle est nécessaire avant chaque séance (Bauser, 2000 ; Roche, 2010).

Dans tous les cas, avant d'entreprendre des soins, une prise d'informations auprès de l'obstétricien, du gynécologue ou du médecin traitant sera réalisée.

4.3.2. Lors de l’allaitement

Compte tenu d’un passage possible de substances dans le lait maternel et d’une toxicité éventuelle pour l’enfant allaité, les inquiétudes des femmes allaitantes qui nécessitent des soins dentaires portent généralement sur :

- l’anesthésie locale, mais cette dernière est tout à fait possible lors de l’allaitement, ce que nous détaillerons dans la partie III.
- la pose ou la dépose de l’amalgame, qui serait à éviter par prudence en raison de la libération du mercure et de sa toxicité. Cependant, le port d’amalgame ne contre-indique en rien l’allaitement et la dépose, si nécessaire, doit se faire sous digue et sous aspiration chirurgicale,
- la prescription médicamenteuse, ce que nous expliciterons dans la partie III pour les différentes médications utilisées dans notre pratique odontologique (Defrenne, 2012).

4.4. Précautions lors de prescriptions médicamenteuses

La prescription chez la femme enceinte et allaitante constitue un autre sujet de controverse. En raison du passage placentaire et des effets tératogènes ou fœtotoxiques éventuels pour le fœtus, ainsi que du passage dans le lait maternel et des effets indésirables toxiques possibles chez l’enfant allaité, la prescription ne sera envisagée que lorsqu’elle sera dument justifiée et avec avis du gynécologue et de l’obstétricien (Roche, 2010).

Ainsi, avant toute utilisation et prescription médicamenteuse, il est important de s’assurer de l’innocuité de la substance donnée, à la fois pour la mère, pour le fœtus, et le nouveau-né, et cela après examens et études de certains paramètres, tant pharmacologiques que physiologiques, que nous approfondirons dans la partie II. Nous étudierons dans la partie III les différentes médications d’intérêt chez la femme enceinte et allaitante utilisées dans notre pratique ainsi que les risques encourus lors de leur utilisation.

PARTIE II :

Étude et évaluation des effets des médicaments chez la femme enceinte et allaitante

Actuellement, environ 2 à 3 % des enfants naissent avec une malformation majeure dont l'étiologie est médicamenteuse dans 5 % des cas (Jonville et Vial, 2012).

Une étude et une évaluation du médicament ainsi que des conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse chez la femme enceinte et allaitante sont donc nécessaires pour déterminer les enjeux encourus.

1. Devenir du médicament dans l'organisme

1.1. Voies d'administration du médicament

La voie d'administration d'un médicament est conditionnée par la localisation anatomique de sa cible. On distingue une administration possible par voie orale, parentérale, transmuqueuse et cutanée (Talbert et al, 2011).

1.1.1. Voie orale

La voie orale, buccale, ou *per os*, est la plus couramment utilisée et consiste en l'administration du médicament par la bouche. Le médicament, après son passage dans l'estomac, atteint l'intestin grêle où se situent les zones de résorption. Elle peut être utilisée pour un traitement local du tube digestif ou pour un traitement systémique.

1.1.2. Voie parentérale

La voie parentérale ou transcutanée, est l'administration du médicament par effraction et injection à travers la peau. On distingue les voies parentérales à visée systémique, lorsque la voie orale est impossible ou lorsque le médicament ne peut être dégradé dans le tube digestif et les voies parentérales à visée locale, qui minimisent la répartition dans l'organisme pendant un temps plus ou moins long, permettant l'administration de doses plus faibles.

En fonction du site d'injection utilisé, on parle de voies intradermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, épidurale,…

1.1.3. Voie transmuqueuse

La voie transmuqueuse est l'administration du médicament sur ou au travers d'une muqueuse. Elle permet soit une action locale, soit une action générale s'il existe pénétration du principe actif au travers de la muqueuse et diffusion vers un autre tissu ou organe.

En fonction de la muqueuse utilisée, on parle d'administration par voie sublinguale, rectale, vaginale, aériennes supérieures et ORL, oculaire, pulmonaire.

1.1.4. Voie cutanée

La voie cutanée consiste en l'application des médicaments sur la peau, soit pour une action locale (pommades, lotions,…), soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par la circulation sanguine (dispositifs transdermiques dits patchs) assurant une administration régulière pendant un à plusieurs jours. Dans ce dernier cas, dénommée voie percutanée, l'application doit être faite dans une zone où l'absorption est facile (derrière les oreilles, sur le torse,…). La peau lésée ou malade peut augmenter fortement la résorption de certains principes actifs et favoriser l'apparition d'effets indésirables.

1.2. Etapes pharmacocinétiques du médicament

La pharmacocinétique d'un médicament dans l'organisme comporte quatre étapes : l'absorption/résorption, la distribution, le métabolisme/biotransformation, et l'élimination. (Talbert et al, 2011 ; Landry, 2012)

1.2.1. Absorption/ résorption

L'absorption correspond à l'ensemble des mécanismes permettant aux substances de pénétrer naturellement dans l'organisme alors qu'elles étaient à l'extérieur. Elle est dépendante de sa voie d'administration qui a conditionné la forme galénique du médicament.

La résorption correspond à la disparition plus ou moins complète par absorption progressive, d'un produit, d'un corps étranger, d'un organe ou d'un tissu. Elle correspond au passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.

Cette étape de résorption suppose que le médicament franchisse certaines barrières cellulaires afin d'accéder à la circulation sanguine. On distingue différents types de résorption : par diffusion passive en phase lipidique ou aqueuse, par diffusion facilitée ou par transport actif.
L'intensité de la résorption du médicament est directement liée à la biodisponibilité de celui-ci. C'est la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Par définition, la biodisponibilité est de 100% pour un médicament administré par voie intraveineuse.

1.2.2. Distribution

La distribution ou répartition**,** correspond à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique (par fixation protéique) et tissulaire (par diffusion tissulaire), après avoir été absorbé/résorbé. Le médicament, une fois résorbé parvient dans le plasma où il se trouve sous deux formes :

- ✓ *Forme liée aux protéines plasmatiques :* la fraction liée aux protéines circulantes est inactive pharmacologiquement, non diffusible vers les tissus et constitue une réserve de principe actif qui est progressivement libérée ;
- ✓ *Forme libre*, active et diffusible, pouvant exercer son action pharmacologique.

La **fixation protéique** des médicaments sur les protéines plasmatiques est un phénomène réversible, saturable, variable en intensité en fonction de la nature du principe actif permettant la diffusion du médicament dans le compartiment sanguin. Les protéines plasmatiques jouant un rôle dans la fixation comprennent l'albumine, l'alpha 1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde, les lipoprotéines et les gammaglobulines.

La **diffusion tissulaire** correspond à la diffusion de la fraction libre du médicament vers les tissus et celui-ci passe ainsi du compartiment plasmatique (ou central) vers le compartiment tissulaire (ou périphérique), après traversée des membranes tissulaires, par les mêmes mécanismes que ceux décrits pour la résorption. Cette diffusion dépend de l'importance de la vascularisation du tissu considéré. Certains facteurs tels que l'obésité, les modifications de l'importance relative des secteurs liquidiens, protéiques ou graisseux ou encore l'état gravidique de la femme enceinte, sont susceptibles de modifier cette diffusion. Cette dernière est limitée par des barrières anatomiques, telles que la barrière intestinale, la barrière hémato-encéphalique, et la barrière placentaire.

Après diffusion tissulaire, le médicament est susceptible de se fixer sur son récepteur spécifique et d'exercer son action pharmacologique. Il peut aussi y être stocké ou être transformé par des mécanismes enzymatiques (biotransformation).

1.2.3. Métabolisme/ biotransformation

Le métabolisme ou biotransformation correspond à la transformation enzymatique, essentiellement hépatique, du médicament en métabolites, plus hydrosolubles, permettant et facilitant ainsi l'élimination du médicament au niveau rénal ou biliaire.
Les biotransformations des principes actifs sont réalisées grâce à des processus enzymatiques, mettant en jeu des enzymes hydrolytiques, protéases, peptidases, amidases, et estérases, ainsi que des enzymes de détoxication. Le foie, du fait de sa vascularisation et de sa richesse en enzymes microsomiaux, joue un rôle primordial. Il résulte de ces transformations chimiques des principes actifs (oxydation, réduction, hydrolyse) ou des réactions de conjugaison (glucuronoconjugaison) la formation de métabolites.
Les métabolites produits ne présentent généralement plus de propriétés pharmacologiques et sont dit inactifs. Pour certains médicaments (appelés bioprécurseurs), le métabolisme aboutit à un métabolite actif dont l'activité est similaire voire supérieure à celle du produit administré. Dans certains cas, le métabolisme peut entrainer la formation de métabolites toxiques.

1.2.4. Elimination

L'élimination ou excrétion des médicaments et de leurs métabolites est assurée par diverses voies : principalement la voie rénale/urinaire et accessoirement la voie digestive (voie biliaire, alternative à la voie rénale), la voie pulmonaire, la voie sudorale et la voie lactée qui peut constituer un danger pour le nouveau-né allaité. Deux paramètres sont à prendre en compte pour cette élimination :

- ✓ *La demi-vie d'un médicament* : c'est le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration d'un médicament dans le sang. Elle est fonction des processus de métabolisme et d'élimination. Elle est variable d'un patient à l'autre en fonction de l'état physiopathologique individuel.
- ✓ *La clairance :* c'est le paramètre pharmacocinétique caractérisant l'élimination du médicament.

L'insuffisance de l'élimination d'un médicament se traduit par un allongement de sa demi-vie et par un risque d'accumulation pouvant entrainer des effets toxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale.

2. Médicaments et grossesse

La grossesse a un impact sur le devenir du médicament et l'administration d'un médicament chez la femme enceinte peut avoir des répercussions sur la grossesse elle-même. Il convient donc d'examiner cette influence et de déterminer les paramètres à prendre en compte lors de l'administration d'un médicament chez la femme enceinte et les conséquences possibles du médicament pour la mère, le fœtus et le nouveau-né.

2.1. Influence de la grossesse sur la pharmacocinétique du médicament

2.1.1. Sur l'absorption/ résorption

Par voie orale :

Pendant la grossesse, la motilité gastrique est diminuée par l'augmentation de la progestérone qui entraine une relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux. Le temps de transit gastro-intestinal est augmenté de 30% à 50%. Ces changements ont pour conséquences de ralentir le passage et le transit des médicaments et de retarder l'absorption intestinale, exposant ainsi les médicaments plus longuement au site d'absorption.

De plus, l'élévation du pH gastrique lors de la grossesse réduit cette absorption. Elle est induite par une diminution de la production d'acide gastrique et par une sécrétion accrue de mucus, modifiant le degré d'ionisation de certains médicaments.

Les nausées et les vomissements peuvent aussi réduire l'absorption des médicaments ou faire en sorte que plusieurs doses soient omises, modifiant la réponse au traitement.

Ces modifications rendent l'absorption gastro-intestinale des médicaments imprévisible ou réduite, entrainant l'apparition possible d'effets indésirables ou une altération de l'efficacité d'un médicament chez la femme enceinte.

Par voie parentérale :

L'augmentation du débit cardiaque, la diminution de la résistance vasculaire périphérique et la vasodilatation lors de la grossesse peuvent faciliter l'absorption des médicaments lipophiles administrés par voies sous cutanée ou intramusculaire.

L'augmentation de l'hydratation de la peau induite par l'élévation du volume d'eau extracellulaire durant la grossesse peut favoriser l'absorption des médicaments hydrophiles. Cependant, en fin de grossesse, la réduction du retour veineux causée par la compression de l'utérus sur la veine cave peut diminuer l'irrigation des membres inférieurs et ainsi ralentir l'absorption cutanée des substances administrées au niveau du muscle fessier.

L'absorption parentérale peut néanmoins être facilitée et cette voie d'administration semble alors privilégiée pour un effet rapide d'un médicament chez la femme enceinte.

Par voie pulmonaire : l'augmentation du débit cardiaque et du volume en cours de grossesse, se traduisant par une augmentation du débit sanguin pulmonaire et de l'hyperventilation, peut favoriser l'absorption des médicaments administrés par inhalation chez la femme enceinte.

(Ferreira, 2007 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

2.1.2. Sur la distribution

La distribution est perturbée par une modification du volume de distribution et de la liaison protéique ainsi que par la mise en place d'une distribution fœto-maternelle.

Le volume de distribution des médicaments hydrophiles est élargi pendant la grossesse suite à l'augmentation du volume plasmatique et de l'eau corporelle totale. Cela peut entrainer une diminution de la concentration plasmatique du médicament pour une dose donnée et donc engendrer la nécessité d'augmenter la dose thérapeutique du fait de cette dilution.

Le volume de distribution des médicaments liposolubles est aussi plus important suite à l'augmentation de la masse adipeuse chez la femme enceinte. Les concentrations plasmatiques peuvent aussi être diminuées nécessitant alors une augmentation de la dose. Toutefois, la masse adipeuse peut agir comme réservoir entrainant une accumulation avec augmentation possible des effets thérapeutiques et indésirables du médicament.

La liaison protéique des médicaments dans la distribution est aussi perturbée lors de la grossesse par une diminution de la concentration des protéines plasmatiques et de leur capacité à lier les médicaments. C'est le cas notamment pour l'albumine dont les concentrations diminuent à partir du 2ème trimestre. De plus, les hormones stéroïdiennes et placentaires, élevées chez la femme enceinte, se lient à l'albumine, empêchant cette liaison. On observe ainsi une augmentation de la fraction libre du médicament, responsable de l'action pharmacologique, entrainant un effet thérapeutique plus marqué. Il est à noter toutefois que la modification de la liaison protéique peut être compensée par un métabolisme hépatique ou une élimination rénale plus importants du fait des modifications pharmacocinétiques et physiologiques observées.

Une distribution fœto-maternelle est aussi observée. Le volume de distribution est augmenté par la présence du placenta, du liquide amniotique et du fœtus. Il existe un passage transplacentaire pour la plupart des médicaments et le liquide amniotique joue un rôle de réservoir. Le niveau d'albumine fœtale est en augmentation tout au long du développement. Comme la fraction libre des médicaments peut traverser le placenta, la diminution du taux de liaison protéique maternelle favorise son passage et sa liaison aux protéines plasmatiques fœtales. On observe ainsi une accumulation chez le fœtus entrainant une exposition plus longue et des effets toxiques plus importants sur le nouveau-né. Une surveillance des signes de toxicité est nécessaire chez ce dernier, surtout exposé en fin de grossesse.
(Ferreira, 2007 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

2.1.3. Sur le métabolisme

Le métabolisme hépatique des médicaments semble être peu affecté par l'augmentation du flux sanguin hépatique lors de la grossesse. En revanche, l'augmentation de l'œstrogène et de la progestérone chez la femme enceinte a une action d'inhibition enzymatique entrainant une réduction des réactions de biotransformation. Cela se traduit par une augmentation de l'efficacité du médicament nécessitant le maintien d'une concentration thérapeutique non toxique (par la diminution).

Le métabolisme plasmatique peut être perturbé par la diminution de l'activité de certaines enzymes extra-hépatiques.

Le métabolisme placentaire et fœtal est aussi existant, géré par une faible quantité d'enzymes. Cependant, la présence d'une circulation fœtale particulière fait que certains médicaments évitent le foie en étant directement dirigés vers le cœur et le cerveau, évitant ainsi le « premier passage hépatique » et provoquant une accumulation chez le fœtus.
(Ferreira, 2007 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

2.1.4. Sur l'élimination

L'augmentation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire observée durant la grossesse induit une augmentation de l'excrétion de la fraction non liée aux protéines des médicaments et une diminution des concentrations plasmatiques minimales efficaces des médicaments éliminés par cette voie. Une adaptation posologique doit être effectuée afin de maintenir une concentration minimale efficace.
L'élimination biliaire peut aussi être diminuée lors de la grossesse car l'œstrogène comporte un effet cholestatique (qui diminue ou qui fait disparaitre l'écoulement de la bile).

Les changements physiologiques tels que les modifications endocrines, rénales, gastro-intestinales, hématologiques et générales modifient les paramètres pharmacocinétiques du médicament et sa réponse pharmacologique chez la femme enceinte (efficacité moindre, effet indésirable). Certains paramètres, que nous allons développer ci-dessous, doivent être pris en compte pour un traitement médicamenteux efficace, tant chez la mère que chez le fœtus.
(Ferreira, 2007 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

2.2. Paramètres à prendre en compte

Des paramètres maternels, placentaires et fœtaux sont à connaitre avant toute administration et prescription médicamenteuse chez la femme enceinte.
(Bauser, 2000 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

2.2.1. Paramètres maternels

Il convient de considérer :

- la voie d'administration du médicament la plus appropriée pour une meilleure absorption et un effet rapide du médicament,
- l'augmentation de la distribution du médicament qui entraine soit une toxicité médicamenteuse possible soit une nécessité d'adapter la dose thérapeutique,
- la chute de la protidémie (protéine plasmatique telle que l'albumine…), à l'origine d'une élévation de la fraction libre du médicament, fraction potentiellement active voire toxique,
- l'augmentation de l'excrétion médicamenteuse rénale qui nécessite une adaptation posologique pour maintenir l'efficacité thérapeutique ou le choix d'un médicament à élimination non rénale.

2.2.2. Paramètres placentaires

Une distribution fœto-maternelle est présente par un passage transplacentaire. Le rôle du placenta est d'apporter à l'embryon et au fœtus les nutriments et l'oxygène dont il a besoin et d'évacuer les déchets (dioxyde de carbone, urée). Cependant, le placenta n'est pas une barrière et la plupart des médicaments diffusent facilement. Différents paramètres interviennent dans le passage des médicaments au niveau placentaire, tels que :

- le poids moléculaire de la substance, la liposolubilité de la molécule : facile pour les molécules de petit poids moléculaire, non liées, non ionisées et fortement liposoluble,
- le degré de dissociation de la molécule : rétention des médicaments "bases",
- l'épaisseur de la barrière placentaire et le flux sanguin placentaire : le passage des médicaments est plus important au $3^{ème}$ trimestre suite à une augmentation du flux sanguin, un amincissement du placenta et une augmentation de sa surface en fin de grossesse.

C'est ainsi que des substances toxiques comme l'alcool, les drogues, les médicaments, les bactéries, les virus et les parasites peuvent traverser le placenta et causer des dommages chez le fœtus.

2.2.3. Paramètres fœtaux

Le fœtus et ses caractéristiques sont évidemment à prendre en compte :

- la distribution du médicament est totalement modifiée, compte tenu de la circulation fœtale particulière (shunt partiel du foie, court circuit de la circulation pulmonaire).

- l'immaturité des capacités métaboliques fœtales et les capacités excrétrices rénales glomérulaires entrainent une accumulation possible des métabolites chez le fœtus avec une potentielle toxicité.
- la sensibilité aux substances psycho-actives, du fait de la non fonctionnalité de la barrière hémato-encéphalique à cette étape de la vie.
- le système nerveux central du fœtus est rapidement exposé et son immaturité le rend particulièrement vulnérable aux agressions médicamenteuses.

Le fœtus soumis à une exposition médicamenteuse peut ainsi subir de nombreux effets toxiques.

2.3. Conséquences du médicament sur la grossesse

Les risques encourus pendant la grossesse sont directement liés au moment d'utilisation du médicament (1^{er}, $2^{ème}$, $3^{ème}$ trimestres), à la durée de prise et au dosage employé.
Les médicaments sont susceptibles de provoquer des effets différents sur le développement embryo-fœtal selon la période de développement à laquelle ils sont pris (figure 10).

2.3.1. Période préimplantatoire et loi du tout ou rien

Au cours de la période péri-implantatoire, entre la fécondation et l'implantation (à savoir de la conception au 12ème jour de grossesse), les échanges entre l'embryon et sa mère sont relativement pauvres. Les conséquences de l'exposition à un médicament sont faibles et fonctionnent selon la loi du tout ou rien.
Cela signifie qu'il y a soit perte embryonnaire, soit survie sans séquelle. Un produit toxique peut endommager soit la majorité des cellules de l'embryon entrainant sa mort, une fausse couche spontanée (FCS), soit un petit nombre de cellules de l'embryon, ce qui n'aura pas de conséquence sur son développement normal. Ce phénomène n'a été montré que pour les radiations ionisantes (IRSN, 2011). On décrit ce même phénomène pour les médicaments (Jonville et Vial, 2012), même si le généraliser à tous les agents extérieurs serait probablement excessif, du fait d'un faible échange entre la mère et l'embryon (Pillon et Couic Marinier, 2012).

À cette période, il est important de prendre en compte la demi-vie d'élimination du médicament : une demi-vie longue conduit à une exposition plus importante au médicament et celui-ci continuera d'exercer son effet bien après l'arrêt du traitement.

2.3.2. Période embryonnaire et effets tératogènes

Les effets tératogènes, dits aussi malformatifs, sont liés aux expositions en début de grossesse. La tératogénèse est la dysgénésie d'organes fœtaux (malformation d'un organe ou d'un tissu survenant pendant le développement embryonnaire). Elle peut être soit structurale, soit fonctionnelle. Une substance est dite tératogène lorsqu'elle provoque un développement anormal de l'embryon et qu'elle engendre des malformations. Il est important de tenir compte de l'incidence spontanée de malformations dans la population générale qui est de l'ordre de 3% (IRSN, 2011 ; Jonville et Vial, 2012).

La période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse. Ce premier trimestre correspond à la période embryonnaire (du 13ème au 56ème jour de grossesse) et c'est durant cette période que les ébauches de tous les organes sont mises en place selon une chronologie bien définie. Chaque organe présente une spécificité vis-à-vis d'une éventuelle dangerosité des médicaments. Durant cette organogénèse, une perturbation pharmacologique peut aboutir à l'apparition d'une ou plusieurs malformations ainsi qu'à des anomalies morphologiques. Les effets tératogènes dépendent donc de la durée et de l'intensité de l'exposition médicamenteuse.

Dès lors, il est important de penser, lors de l'utilisation et de la prescription d'un médicament, en termes de « femme susceptible d'être enceinte » plutôt qu'en termes de « femme enceinte », car cette période correspond aussi à celle où la grossesse peut encore être ignorée.
(Jonville et Vial, 2012 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

2.3.3. Période fœtale et effets fœtotoxiques

Les effets fœtotoxiques se traduisent par un retentissement fœtal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou fonctionnelle des organes en place, voire par une mort fœtale.

La période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse et cela jusqu'à l'accouchement. Cela correspond à la période fœtale (du 57ème jour de grossesse jusqu'à l'accouchement), période au cours de laquelle l'embryon se développe et où les organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique. Les agressions se traduisent par une altération des structures normales préexistantes (nécrose, amputation,…) avec défaut/retard de maturation d'un ou plusieurs organes, des anomalies histologiques ou fonctionnelles temporaires ou définitives, avec dérèglement métabolique, des effets carcinogènes à distance, des interférences avec le développement cérébral à l'origine de troubles neurocomportementaux, etc.

La toxicité des médicaments durant cette période repose, entre autres, sur la particularité du système circulatoire du fœtus (shunt partiel du foie et court-circuit de la circulation pulmonaire par le canal artériel). La conséquence est une exposition plus importante pour le système nerveux central, mal protégé contre les substances médicamenteuses administrées à la mère. La fœtotoxicité peut être bien plus dramatique que les effets tératogènes car elle peut avoir un retentissement quelques mois ou quelques années après l'exposition.
(Jonville et Vial, 2012 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

2.3.4. Période prénatale et effets néonataux

Les effets néonataux sont le plus souvent liés à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.
Si un traitement a été administré à la mère avant ou à proximité de son accouchement, le nouveau-né doit éliminer seul le produit présent dans son organisme, alors que durant la grossesse, l'élimination était assurée par l'organisme maternel. Comme les capacités métaboliques et excrétrices du nouveau-né sont immatures, le nouveau-né peut être imprégné par la molécule pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines après la naissance.

Il peut en résulter des symptômes néo-nataux transitoires, une prématurité, des anomalies fonctionnelles, voire une mort néonatale. La durée des symptômes est fonction du temps d'élimination de la substance par le nouveau-né, imposant une surveillance prolongée après la naissance.
Des syndromes de sevrage sont parfois décrits chez le nouveau-né, lorsque la mère a été exposée jusqu'à l'accouchement à des molécules connues pour engendrer ce type de

syndrome ou lors d'un arrêt brutal de ce type de traitement avant l'accouchement (cas des opioïdes, des benzodiazépines). Ils surviennent dans les jours suivant l'accouchement, le délai de survenue étant fonction de la demi-vie de la molécule.
(Jonville et Vial, 2012 ; Pillon et Couic Marinier, 2012)

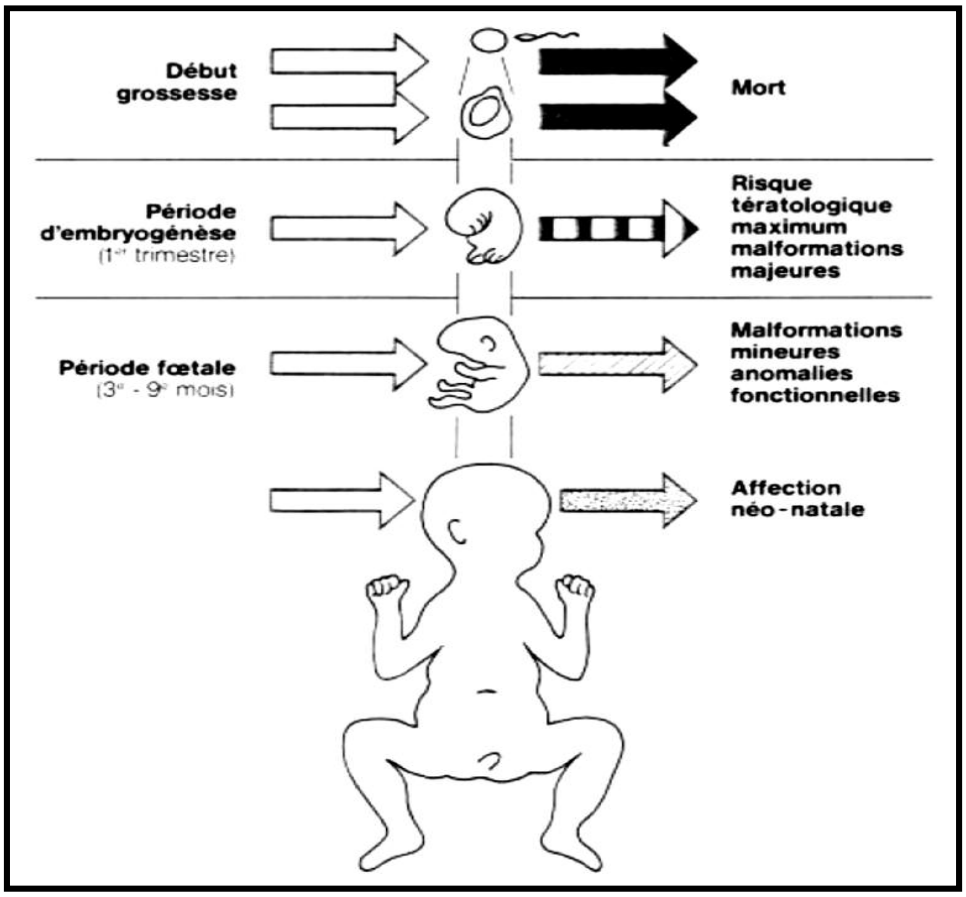


Figure 10 : Risque médicamenteux pour le fœtus en fonction de la période de développement embryo-fœtal (d'après Zouiten Skhiri et al, 2011)

3. Médicaments et allaitement

En raison du transfert de la substance médicamenteuse dans le lait maternel, il est important de prendre en compte les paramètres qui influent sur ce passage ainsi que les facteurs liés à l'enfant qui influencent son exposition au médicament et qui engendreraient des effets indésirables chez l'enfant allaité.

3.1. Paramètres influençant le passage du médicament dans le lait maternel

Le degré de transfert d'une substance dans le lait maternel est fonction de l'irrigation de la poitrine, du tissu mammaire, du pH du plasma et du lait, de la composition du lait et des caractéristiques physico-chimiques du médicament (Roche, 2010).

Les caractéristiques physico-chimiques d'une substance médicamenteuse permettent de présumer de sa diffusion plus ou moins aisée de la circulation systémique maternelle vers le lait. Parmi ces dernières, on note :

- la solubilité lipidique : les molécules à caractère lipophile ont tendance à diffuser plus facilement et plus rapidement au travers des alvéoles mammaires. On privilégiera alors l'usage des médicaments à faible caractère lipophile.
- l'ionisation : seules les molécules non ionisées peuvent diffuser librement selon un gradient de concentration du compartiment sanguin maternel vers le compartiment lacté. L'état d'ionisation d'une molécule est fonction de son caractère acido-basique et de son pH. Le lait étant plus acide que le plasma, les molécules basiques diffusent du plasma maternel vers le lait dans lequel elles ont tendance à s'ioniser et à y être séquestrées sans rediffusion possible vers le plasma maternel. À l'inverse, le milieu relativement alcalin du plasma favorise l'ionisation des molécules acides qui passent donc en moindre quantité dans le lait (cas des pénicillines et des AINS).
- le poids moléculaire : plus le poids moléculaire d'une substance est faible, plus celle-ci aura tendance à diffuser librement vers le compartiment lacté. Les grosses molécules (>1000g/mol) passent difficilement dans le lait maternel.
- le taux de fixation protéique : seule la fraction non liée aux protéines plasmatiques peut diffuser du sang de la mère vers le lait maternel. Ainsi, plus une molécule est fortement liée, plus elle passera difficilement dans le lait. Les molécules acides sont souvent fortement liées à l'albumine.
- la cinétique du médicament : la concentration du médicament dans le lait est maximale lorsque la tétée a lieu au moment où la concentration du médicament dans le sang de la mère est maximale. Si la demi-vie du médicament est courte et qu'il n'y a pas de métabolite actif, la tétée devrait avoir lieu juste avant la prise suivante du médicament.

(Ferreira, 2007 ; Brulhart, 2010)

Cependant, ces caractéristiques spécifiques du médicament ne peuvent en aucun cas remplacer les études cliniques ayant quantifié l'importance de ce passage (Ferreira, 2007), ce que nous approfondirons dans le chapitre suivant.

3.2. Facteurs influençant l'exposition médicamenteuse

Ce sont notamment les facteurs liés au médicament et ceux liés à l'enfant allaité.

Parmi les facteurs liés au médicament, on retrouve :

- la demi-vie d'élimination : c'est un critère très important dans l'évaluation de l'exposition de l'enfant allaité. Il est toujours préférable d'avoir recours à des médicaments de courte demi-vie (quelques minutes à quelques heures).
- la biodisponibilité : elle conditionne la concentration du médicament dans la circulation systémique maternelle, et donc la quantité absolue retrouvée dans le lait et à laquelle l'enfant est exposé. Chez la mère, c'est la voie d'administration utilisée qui influence cette biodisponibilité : les concentrations retrouvées dans le lait sont d'autant plus faibles que l'absorption du médicament chez la mère est moindre. Il est donc préférable d'avoir recours, si possible, à des formes locales ou topiques plutôt qu'à des formes systémiques. Chez l'enfant, c'est la biodisponibilité orale du médicament qui influence les taux circulants obtenus et les effets indésirables qui peuvent en découler. Par manque de données pédiatriques, on estime que la biodisponibilité orale d'un médicament chez l'enfant allaité est approximativement la même que celle d'un adulte (Ferreira, 2007).

Parmi les facteurs liés à l'enfant, on retrouve son âge, son état de santé et le type d'allaitement. Ces éléments ont une influence sur la fréquence, la durée des tétées et ainsi sur la quantité absolue du médicament absorbée par l'enfant.

En effet, la dose absorbée par l'enfant, par kg et par jour, est fonction de la concentration plasmatique de la mère, du ratio lait/plasma et du volume de lait ingéré selon la fréquence des tétées. Le calcul de cette dose est la multiplication de ces trois paramètres. Une dose absorbée inférieure à 10% de la dose maternelle (en mg/kg) est considérée comme faible et peu risquée (Brulhart, 2010).

Le devenir du médicament chez l'enfant et l'immaturité physiologique de celui-ci jouent également un rôle important sur son exposition médicamenteuse. Cela concerne les fonctions :

- d’absorption : celle-ci est difficilement prévisible, particulièrement chez le nouveau-né et l’enfant prématuré.
- de distribution : il existe un risque d’exacerbation des effets thérapeutiques et toxiques des médicaments apportés par le lait maternel.
- de métabolisation et d’élimination : le métabolisme hépatique de l’enfant est faible et ses mécanismes d’élimination rénale sont immatures. Il existe alors un risque d’accumulation des médicaments apportés par le lait maternel dans les premiers mois de vie (fonctionnement à 1/3 des capacités d’un adulte à la naissance, puis acquisition progressives sur quelques semaines à 3-5 mois) (Ferreira, 2007).

Tous ces facteurs exposent l’enfant à un risque plus ou moins important de manifester un effet indésirable au médicament pris par la mère.

3.3. Effets indésirables chez l’enfant allaité

Généralement, on ne dispose que de notifications de cas ponctuels ne permettant pas d’impliquer avec certitude le médicament pris par la mère dans les manifestations observées chez l’enfant allaité. Ces rapports ponctuels ne doivent en aucun cas aboutir à une contre-indication à l’allaitement, mais plutôt à une mise en garde permettant d’orienter la vigilance du professionnel de santé sur la survenue possible d’un type d’effet indésirable particulier. Connaissant ce potentiel d’effet associé à chaque médicament, il sera alors possible de sélectionner le traitement ayant le meilleur profil de bienfaits pour la mère et de moindre risque pour l’enfant.
La plupart des effets indésirables imputables à un médicament diffusant dans le lait maternel sont peu spécifiques : hypersensibilité, somnolence (pour les antalgiques ou les sédatifs) ou irritabilité (pour les antihistaminiques), insomnie, hyperactivité, diminution du réflexe de succion, troubles digestifs avec diarrhée (pour les antibiotiques) ou encore diminution de la prise alimentaire avec retentissement sur la courbe de poids (Ferreira, 2007 ; Brulhart, 2010), ce que nous approfondirons dans la partie III pour les différentes médications.

3.4. Recommandations

Avant la prescription d’un médicament chez la femme allaitante, il convient de se demander :
- si le traitement médicamenteux est nécessaire

- si le médicament choisi est celui qui présente le moins de risque pour l'enfant tout en restant efficace pour la mère
- si le risque potentiel encouru par l'enfant est bien inférieur à l'avantage que lui procure l'allaitement maternel
- si le médicament est prescrit à la plus petite dose efficace, pendant la période la plus courte possible.

Dès lors, il sera conseillé aux mères allaitantes :

- de prendre les médicaments juste après l'allaitement pour que les concentrations dans le lait soient les plus basses possibles lors de la tétée
- de prendre les médicaments à longue durée d'action avant la période de sommeil la plus longue de l'enfant
- de ne pas renouveler l'allaitement, si possible, au moins durant les quatres prochaines heures.

(Brulhart, 2010 ; Roche, 2010)

4. Évaluation du médicament chez la femme enceinte et allaitante

Plusieurs études sont requises afin d'évaluer les effets d'un médicament dans la population et dans notre cas, de définir un niveau de conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

4.1. Étude d'un médicament et généralités

L'évaluation d'un médicament, gérée par des structures administratives qui lui sont dédiées, porte sur l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant sa commercialisation et son utilisation.

4.1.1. Structures administratives dédiées au médicament

Les principales structures de régulation du médicament comprennent la Pharmacopée, l'ANSM, l'EMA et la HAS au niveau national et européen, et la FDA aux États-Unis, qui est une référence internationale.

4.1.1.1. La Pharmacopée

La *Pharmacopée* est un ensemble de textes réglementaires précisant le mode de préparation ainsi que les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments pour le contrôle physicochimique des médicaments. Éditée depuis le XIXème siècle, « la Pharmacopée comprend les textes de la pharmacopée européenne et ceux de la pharmacopée française », selon la définition du Code de Santé Publique (Landry, 2012).

4.1.1.2. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'European medicines agency (EMA)

L'*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé* (ANSM), a été créée par la loi du 29 décembre 2011 en remplacement de l'AFSSAPS. Ses compétences sont sensiblement accrues et son indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et de la pharmacovigilance renforcées par rapport à l'AFSSAPS.
Ses principales missions sont d'assurer les AMM des nouveaux médicaments, les autorisations temporaires d'utilisation des médicaments (ATU), les vigilances, le contrôle de la publicité, le contrôle des établissements pharmaceutiques, le contrôle et le suivi des essais cliniques des médicaments, d'apporter l'appui scientifique et technique nécessaire pour les plans de Santé publique, et d'encourager la recherche des études de suivi des patients et le recueil des données.
Les prérogatives de l'ANSM sont en conformité avec les directives européennes et sont extrapolables aux organismes correspondants des pays de l'Union européenne, de la Norvège, de l'Islande et du Lichtenstein, représentant ainsi l'Espace économique européen (*European Economic Area*, EEA) (Landry, 2012).

L'*European Medicines Agency* (EMA), organisme de la Commission Européenne, est l'équivalent supranational européen de l'ANSM.
Les décisions issues de l'EMA sont légalisées par la Commission Européenne. Elles s'imposent dans l'Espace économique européen. Cependant, il peut arriver qu'un organisme national, comme l'ANSM en France, émette un avis contraire à celui de l'EMA, mais seul celui de l'EMA légalisé par la Commission européenne est juridiquement valable (Landry, 2012).

4.1.1.3. La Haute autorité de santé (HAS)

La *Haute Autorité de Santé* (HAS), en remplacement de l'ANAES, a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance-maladie afin de contribuer au maintien d'un système de santé solidaire et au renforcement de la qualité des soins, au bénéfice des patients. C'est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, dotée de la personnalité morale et disposant de l'autonomie financière, intervenant après l'AMM.

Ses missions sont d'évaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes professionnels en vue de leur admission au remboursement par l'assurance-maladie, de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels et usagers de santé, d'améliorer la qualité des soins, d'améliorer la qualité de l'information médicale diffusée et d'informer les professionnels de santé et le grand public en élaborant des recommandations sur les stratégies de prise en charge.

Sa commission de transparence définit l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) des nouveaux médicaments, en comparaison avec les spécialités disponibles. Elle envisage leur taux de remboursement par l'assurance-maladie (Landry, 2012).

4.1.1.4. La Food and drug administration (FDA)

La *Food and drug administration* (FDA) ou en français, « Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux » est une agence du Ministère américain de la Santé et des Services sociaux qui traite de l'administration et de l'utilisation des denrées alimentaires et des médicaments entre autres. C'est l'équivalent aux États-Unis, en matière de produits médicamenteux, de l'ANSM en France et de l'EMA au niveau européen.

La FDA est responsable de :

- La protection de la Santé publique en s'assurant de la sureté et de l'efficacité des aliments, des médicaments à usage humain, des dispositifs médicaux, des vaccins, produits sanguins et autres produits biologiques
- La protection du public des radiations et des produits électroniques et/ou irradiants
- La sureté et de l'étiquetage des produits de beauté et des compléments alimentaires
- La réglementation des produits tabacologiques et vétérinaires
- La progression en matière de Santé publique et de l'amélioration des connaissances

- La diffusion de l'information, précise et fondée, pour le public et de l'acquisition de cette information par le public pour une bonne utilisation des médicaments, des dispositifs médicaux et aliments.

Elle a le pouvoir de rendre un médicament ou un aliment commercialisable aux États-Unis, mais n'a pas autorité pour exiger le retrait d'un médicament du marché ; elle ne peut qu'inviter l'industrie concernée à retirer volontairement le produit incriminé du marché.
Créée en 1906, le siège est à Silver Sping dans le Maryland. La moitié du financement de la FDA provient des firmes pharmaceutiques, et le reste du Trésor public américain via les impôts des contribuables (FDA About FDA, mise à jour 19/09/13).

4.1.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour qu'un médicament obtienne son AMM, ce dernier doit satisfaire des études physico-chimiques et analytiques, des études pharmaco-toxicologiques chez l'animal et des études cliniques chez l'Homme, répondant ainsi aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. (Landry, 2012)

- Les études physico-chimiques et analytiques ont pour objectif de satisfaire au critère de qualité du médicament.

Elles sont réalisées sur le principe actif, les excipients et sur le produit fini, forme galénique utilisée dans les études cliniques. Elles précisent les caractéristiques et les propriétés du principe actif, le mode de conservation et le conditionnement du produit le protégeant.

- Les études pharmaco-toxicologiques chez l'animal s'inscrivent dans le critère de sécurité du médicament.

Elles cherchent à préciser les caractéristiques de dangerosité d'un médicament : très toxique, toxique, nocive, corrosive, irritante, sensibilisante, cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction, et visent à sécuriser les essais cliniques ultérieurs, en préjugeant de la toxicité éventuelle du nouveau principe actif et de son rapport bénéfice/risque.
Elles sont réalisées sur des animaux de laboratoire, ou si possible à l'aide de méthodes alternatives utilisant notamment des cellules en culture et doivent respecter les bonnes pratiques de recherche de laboratoire. Cette phase est indispensable lors de la mise au point d'un nouveau médicament pour s'assurer de son innocuité ou pour déterminer son risque.

La pharmacologie de sécurité est étudiée, *in vitro* sur des séries de cibles moléculaires, *ex vivo* sur des organes, tissus ou cellules isolés et *in vivo* sur des animaux de laboratoire. Ce sont des études visant à connaitre l'effet du nouveau médicament sur l'ensemble des grandes fonctions de l'organisme afin de mettre en évidence les effets indésirables éventuels et de définir leurs mécanismes d'action

Des études de pharmacocinétique sont aussi réalisées en évaluant le devenir du médicament dans l'organisme humain ou animal, ainsi que des études de toxicocinétique en déterminant les doses toxiques du médicament chez l'animal. Elles sont nécessaires pour entreprendre les études cliniques et estimer les doses applicables chez l'Homme, et doivent souvent être complétées lorsque des effets inattendus apparaissent chez celui-ci.

La toxicité générale chez les animaux, la toxicité pour leur reproduction et la génotoxicité sont également une cible lors de ces études chez l'animal.

- Les études cliniques chez l'Homme s'inscrivent dans les critères de sécurité et d'efficacité du médicament.

Elles sont régies en France par la loi du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat, modifiée par la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004, fixant les conditions de recherches biomédicales selon les bonnes pratiques cliniques de recherche. Les essais d'un nouveau médicament chez l'Homme sont nécessaires pour s'assurer de son innocuité ou non lors de son utilisation dans la population. On distingue quatre phases dans les essais cliniques :

- *La phase I* est pratiquée chez quelques dizaines de volontaires sains, sauf pour les traitements anticancéreux pour lesquels des malades sont concernés. Le but est d'assurer le critère de sécurité chez l'Homme et comprend la recherche de tolérance, de toxicité et des effets secondaires à court terme, le niveau de dose maximum à administrer et la pharmacocinétique du produit.
- *La phase II* est pratiquée généralement chez quelques centaines de malades. Le but est d'assurer le critère d'efficacité chez l'Homme et comprend l'essai du médicament versus placebo/traitement de référence, la précision de la posologie thérapeutique et la recherche des effets secondaires à court terme.
- *La phase III* est pratiquée chez plusieurs milliers de malades. Le but est d'effectuer un bilan d'efficacité/sécurité à moyen et long terme et d'évaluer la probabilité d'observer des effets secondaires.
- *La phase IV*, post-AMM, correspond au recueil et à l'analyse, après la commercialisation, de toute information sur le médicament. Des effets indésirables n'apparaissant que chez

très peu de sujets et non notés dans les études antérieures, peuvent n'être observés qu'après la commercialisation lors de son utilisation dans la population générale. Cette phase correspond à la pharmaco-épidémiologie et à la pharmacovigilance.

La *pharmaco-épidémiologie* regroupe des études sur de plus grandes populations (plusieurs dizaines, voire centaines de milliers de sujets traités par un médicament) évaluant l'effectivité et les bénéfices du médicament, les risques liés à son utilisation, les conditions de sa prescription, son coût sociétal et les conditions de son utilisation réelle. Ces études sont menées par des équipes de recherche hospitalo-universitaires et leurs résultats, pris en compte par les structures de régulation du médicament (ANSM, EMA, FDA), seront publiés dans des journaux médicaux.

La *pharmacovigilance* est la surveillance du risque d'effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché. Elle est fondée sur des recueils de données, la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la prise de mesures correctives et la communication et diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi d'un médicament.

Si des études chez l'animal et chez l'Homme sont nécessaires pour évaluer le risque d'un médicament, qu'en est-il chez la femme enceinte et allaitante ? Comment peut-on déterminer si un médicament présente un risque ou non pour la parturiente et son fœtus ?

4.2. Etudes animales

Elles étudient la fonction de reproduction chez l'animal et ont pour but de déterminer si un produit médicamenteux a des effets sur la reproduction des mammifères. Elles comportent :

- ✓ *une étude de la fertilité* avec administration du produit à des lots d'animaux mâles et femelles (le rat) plusieurs semaines avant l'accouplement. Trois niveaux de dose sont utilisés comme pour les autres tests de toxicité. Des lots d'animaux non traités sont nécessaires. Elle comprend aussi des examens histologiques après sacrifice des organes sexuels des rats traités.
- ✓ *une étude de la tératogénèse et de l'embryogénèse* avec administration du produit à des lots de femelles en gestation (rats et lapins), de la copulation à la fin de l'organogenèse, avec trois niveaux de dose. Les recherches sont centrées sur l'embryotoxicité (embryons ou fœtus morts *in utero*) et sur la tératogénicité

- ✓ *une étude de la périnatalité et de la post-natalité* avec administration du produit en fin de gestation ou durant la lactation (transfert du produit dans le lait animal). En effet, cette étude est réalisée par traitement de la fin de l'organogénèse jusqu'au sevrage des petits, sur au moins une espèce, généralement 12 femelles gravides et trois niveaux de doses. Les mesures s'efforcent de préciser l'impact du traitement sur la parturition, l'allaitement, le comportement maternel et le développement du nouveau-né. Cette génération peut être suivie, et éventuellement sa descendance.

La détection des effets latents nécessite la poursuite des observations durant la vie entière d'animaux nés de parents traités, y compris leur propre fonction reproductrice.

Ces études sont réalisées chez trois mammifères (dont un « non » rongeur), chez le rat, le lapin, le chien ou le singe. L'utilisation de primates serait meilleure pour l'étude de la tératogénicité chez l'homme mais elle est plus onéreuse (Landry, 2012 ; Pillon et Couic Marinier, 2012).

Les résultats de l'étude d'un médicament chez l'animal peut nous amener à quatre conclusions sur l'effet du médicament chez ce dernier :

- **les données disponibles sont insuffisantes** pour déterminer si un effet existe. C'est le cas si aucune étude n'a été menée, si certaines études précliniques manquent, si certaines études ne sont pas pertinentes ou si certains critères d'évaluation manquent. L'impact de ces données insuffisantes doit néanmoins être évalué et le manque de données justifié.
- **aucun effet n'a été détecté** : lorsque les études de reproduction avec suffisamment d'exposition ne révèlent aucun effet nuisible direct ou indirect et lorsqu'il n'y a pas d'effet relevé dans d'autres études pharmacologiques ou toxicologiques. Cependant, si une molécule devait présenter un effet et qu'aucune conclusion ne le démontre, de nouvelles études doivent être menées et approfondies.
- **un effet a été détecté** : lorsqu'un effet suggérant la toxicité dans la reproduction a été observé lors des études de pharmacologie de sécurité ou des études de toxicité générale. L'évaluation doit être approfondie afin d'évaluer le degré de sévérité et de préoccupation.
- **la molécule est dangereuse** : lorsque des effets défavorables sur la reproduction ont auparavant été démontrés par des études chimiques ou pharmacologiques (EMA, 2008).

Pour cerner l'importance du passage transplacentaire d'un médicament, il convient également de recourir à l'analyse d'événements provenant de modèles animaux, de données humaines *ex vivo* (par technique du placenta perfusé). Ces analyses sont toutefois limitées du fait :

- du nombre relativement restreint d'animaux employés,
- de la durée fortement limitée de l'observation ne permettant pas de mettre en évidence certains effets d'expression retardés,
- de différences très importantes de métabolisme (hépatique) selon les espèces, qualitativement et quantitativement,
- de l'impossibilité de reproduire chez les animaux utilisés (souris/rat) quelques manifestations pourtant graves (Pillon et Couic Marinier, 2012).

Les études précliniques chez l'animal sont très limitées et ne sont pas forcément représentatives de la réalité chez la femme enceinte et allaitante. Elles ne peuvent pas toutes être extrapolées à l'espèce humaine car la sensibilité aux effets tératogènes des produits et le métabolisme sont différents selon les espèces. Plusieurs médicaments causant des effets tératogènes chez les animaux exposés à des doses très élevées n'entrainent pas de risque significatif aux doses thérapeutiques préconisées chez l'humain (Ferreira, 2007). Les études animales sont surtout précisées lorsque les données cumulées chez l'homme sont insuffisantes pour déterminer un risque.

4.3. Etudes cliniques

4.3.1. Chez la femme enceinte

Les études cliniques contrôlées randomisées de phase III, ne sont pas, pour des raisons éthiques évidentes, entreprises chez la femme enceinte. L'évaluation clinique du risque médicamenteux chez la femme enceinte est notamment réalisée lors d'études de phase IV post-AMM, de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance, reposant sur différents types de données cliniques (Ferreira, 2007 ; Jonville et Vial, 2012 ; Pillon et Couic Marinier, 2012).

Les données cliniques disponibles sont :

- ✓ **Des rapports de cas isolés et des séries de cas** : les premiers rapports d'utilisation d'un médicament chez la femme enceinte sont publiés sous forme d'observations cliniques isolées ou de séries de cas. Un lien de causalité entre un médicament et des malformations est difficile à établir uniquement à partir de ces rapports de cas, à moins d'observer un

patron très spécifique d'anomalies caractéristiques répétées chez plusieurs enfants. Les principaux médicaments tératogènes connus (notamment la thalidomide) ont été identifiés sur la base de ces cas cliniques isolés grâce aux observations pertinentes de certains cliniciens (Ferreira, 2007).

- ✓ **Des études épidémiologiques** : elles sont incontournables pour évaluer précisément le risque médicamenteux pendant la grossesse et confirmeront les risques observés lors d'études animales et lors d'études de phase IV post-AMM avec les cas isolés ou les séries de grossesse exposées. Il s'agit de détecter une association éventuelle entre la prise d'un médicament pendant la grossesse et la survenue d'une complication au cours de celle-ci ou chez l'enfant. Les méthodes épidémiologiques utilisées sont les études de cohorte, les études cas-témoins, les études à partir de bases de données de remboursement croisées avec des bases de données médicales et/ou des registres de naissance et les méta-analyses:
    - les études de cohorte : une cohorte est un « groupe de sujets identifiés à partir d'une ou plusieurs caractéristiques communes et suivis dans le temps de manière à identifier un phénomène » selon Bégaud cité par Jonville et Vial, 2012. Pour la grossesse, il s'agit d'études prospectives avec un suivi de femmes enceintes pour lesquelles les données devraient être recueillies le plus précocement possible après le diagnostic de grossesse, pour assurer le caractère prospectif du critère d'évaluation (malformation ou toute autre issue de grossesse). Ces études consistent à comparer le suivi d'une cohorte de femmes exposées à un médicament au cours de la grossesse à un suivi d'une cohorte de femmes enceintes non exposées ou ayant la même pathologie mais traitées par un autre médicament. Elles permettent d'évaluer si l'exposition au médicament augmente le risque de survenue d'un évènement donné en comparant son taux d'incidence chez les femmes enceintes exposées à celui des femmes enceintes non exposées, déterminant ainsi un risque relatif. Ces cohortes ont pour avantages d'estimer un taux d'incidence, de limiter les biais de mémorisation (réalité et moment de prise médicamenteuse) et de prendre en compte différents cofacteurs de risques. Cependant, elles sont limitées par le coût et la longue durée, la difficulté d'interprétation du fait de la multiplicité des expositions simultanées, l'importance des effectifs nécessaires, l'absence d'exhaustivité de la population exposée et l'absence fréquente de groupe de comparaison.

Par exemple, des études prospectives observationnelles par suivi prospectif de grossesses exposées à un ou plusieurs médicaments peuvent être faites. Ce suivi, obtenu après qu'un clinicien ou une patiente interroge un centre d'information sur le médicament lors d'une grossesse en cours constitue de ce fait une cohorte, que l'on pourra comparer à des femmes exposées à des substances non tératogènes ou à des médicaments d'autres classes, mais dans la même indication. Ces suivis, réalisés par les centres de pharmacovigilance, les centres d'informations sur le médicament, mais aussi par l'industrie pharmaceutique, peuvent être mis en commun avec des structures similaires au niveau européen et international, afin de disposer d'un nombre suffisant de suivis. Ils ont l'avantage d'être peu coûteux, de permettre une analyse de séries de cas bien documentés et d'identifier d'éventuels signaux ou au contraire d'apporter des éléments de réponse rassurants. Les limites de ces études sont inhérentes à celles des cohortes.

- les études cas-témoins, aussi appelées rétrospectives, consistent à comparer un groupe de sujets présentant un évènement (les cas : les nouveau-nés malformés par exemple) et un groupe de sujets ne présentant pas cet évènements (les témoins : les enfants sans malformation ou autre malformation) quant à leur exposition à un facteur de risque (la prise de médicament au cours de la grossesse) selon Bégaud cité par Jonville et Vial, 2012. Le rapport des proportions d'exposition chez les cas et les témoins exprime la force de l'association entre l'exposition au médicament et la survenue de l'évènement, mais ne permet pas forcément de conclure à une relation causale. Ce type d'étude permet d'évaluer le lien entre une malformation rare et un médicament. Le biais majeur porte sur l'exposition au médicament qui est obtenue rétrospectivement, notamment à l'interrogatoire maternel, exposant au biais de mémorisation. La plupart de ces études sont aussi purement exploratoires, sans hypothèse clinique ni physiopathologique, et mettent en évidence par hasard une association entre un médicament et une anomalie.
- les registres de grossesses et de malformations sont un enregistrement systématique et exhaustif de toutes les grossesses exposées à un médicament et de tous les cas de malformations dans une région donnée, permettant de suivre l'évolution dans le temps de la fréquence de survenue des malformations. Il existe quatre registres en France (Paris, Alsace, Auvergne, et Rhône-Alpes). Ces registres recensent tous les cas de malformations majeures et d'anomalies chromosomiques parmi les naissances vivantes, les mort-nés et les interruptions médicales de

grossesse à partir d'informations provenant de plusieurs sources. Cependant, ces études sont souvent limitées aux enfants malformés, limitant ainsi les possibilités d'analyse comparative avec des enfants non malformés.

- les croisements de bases de données médicales : certains pays (les pays nordiques) croisent les bases de données de santé (registres de naissances, base de données hospitalières, base de données de remboursement de médicaments…) pour réaliser des études épidémiologiques, se rapprochant ainsi des études de cohorte. Ce type d'étude, permettant des études rapides sur des effectifs d'emblée importants, n'est pas d'actualité en France pour des raisons de secret médical et d'éthique. Les principales limites sont liées à l'absence d'informations sur certains cofacteurs de risque et aux incertitudes quant à la réalité et à la période exacte de prise du médicament (un médicament remboursé n'étant pas nécessairement consommé…).
- les méta-analyses sont des démarches statistiques permettant de réanalyser des études comparables avec des données déjà publiées. Elles combinent ainsi les résultats d'une série d'études indépendantes plus pertinentes (études de cohorte, études cas-témoins,…) sur un problème donné, permettant une analyse quantitative et qualitative plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale (Jonville et Vial, 2012).

Différents organismes du médicament tels que l'ANSM et l'EMA au niveau national et européen et la FDA au niveau américain, ont mis en place des procédures permettant de définir une conduite à tenir, en fonction des données cliniques disponibles, concernant les médicaments lors de la grossesse.

❖ **Selon l'ANSM et l'EMA *:***

L'ANSM a mis en place un groupe de travail constitué d'une trentaine d'experts. L'évaluation du risque du médicament (effets tératogènes, fœtotoxiques et toxicité néonatale) lié à sa prise au cours de la grossesse repose sur l'intégration de deux types de données : les données observées dans les études animales et les données cliniques d'observation relatives à des femmes ayant été exposées au cours de leur grossesse.

L'évaluation des effets tératogènes consiste à apprécier la pertinence des effets retrouvés chez l'animal et à déterminer, si possible, le taux de malformation observé chez les femmes

exposées au 1er trimestre par rapport au taux connu de malformation de la population générale (3%). Cela amène à trois conclusions principales :

- **Aucune preuve d'une augmentation du risque de malformations**, selon le nombre de grossesses exposées
- **Existence d'un effet tératogène supposé ou suspecté,**
- **Existence d'un effet tératogène démontré.**

En fonction de l'appréciation des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans augmentation du risque de malformations par rapport à celui observé dans la population générale, il est proposé cinq niveaux de conduite différents à tenir au cours de la grossesse, pour une molécule médicamenteuse donnée, du plus restrictif au plus ouvert (tableau 1) :

- Une contre-indication
- Une utilisation déconseillée
- Une non utilisation par prudence
- Une utilisation envisageable
- Une utilisation possible

L'évaluation des effets fœtotoxiques et/ou des effets néonataux lors des 2ème et 3ème trimestres peut se faire de la même manière mais les taux de référence des effets néonataux de la population générale ne sont pas connus. Cela pose ainsi un problème supplémentaire. (ANSM, 2013 ; EMA, 2008)

Tableau 1 : Conduite à tenir au cours de la grossesse pour une médication donnée, après confrontation des données cliniques et non cliniques (selon ANSM, 2013 ; EMA, 2008)

Données issues de femmes enceintes exposées	**Données issues des études réalisées chez l'animal**	
	Absence d'effet détecté	Effet détecté ou données non concluantes
Effet tératogène ou fœtotoxique démontré	*Contre-indiquée* (risque avéré chez l'homme)	*Contre-indiquée* (risque avéré chez l'homme)
Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté	*Déconseillée* (risque possible chez l'homme)	*Déconseillée* (forte suspicion d'un risque chez l'homme)
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1er	*A éviter par prudence au cours de la grossesse*	*Déconseillée* (risque possible chez

trimestre sans augmentation du risque de malformation	(risque peu probable chez l'homme mais preuves faibles)	l'homme mais non confirmé)
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au 1er trimestre sans augmentation du risque de malformation	*Utilisation envisageable au cours de la grossesse* (risque peu probable chez l'homme avec preuves modérées à fortes)	*A éviter par prudence au cours de la grossesse* (risque peu probable chez l'homme mais preuves faibles)
Plus de 1000 grossesses exposées au 1er trimestre sans augmentation du risque de malformation	*Utilisation possible au cours de la grossesse* (risque peu probable chez l'homme avec fortes preuves)	*Utilisation possible au cours de la grossesse* (risque peu probable chez l'homme avec fortes preuves

- **Selon la FDA *:***

Les registres d'expositions des grossesses de la FDA sont le meilleur moyen d'obtenir des informations et d'aider les femmes enceintes devant prendre des médications en améliorant les informations disponibles sur le « *label* », la notice d'un médicament donné. Ces données issues des registres sont comparées avec celles des femmes qui n'ont pas été exposées. En ce qui concerne les études et les évaluations des médicaments, le centre de recherche et d'évaluation du médicament de la FDA reprend la procédure classique avec les essais précliniques chez l'animal et les essais cliniques chez l'homme, et dans le cas de la femme enceinte et allaitante avec des données cliniques disponibles. Les limites sont donc les mêmes que celles réalisées en France (FDA Pregnancy registries, mise à jour 22/07/11).

De ces données animales et humaines, il en ressort la classification ABCDX sur les risques d'un médicament lors de la grossesse. Il existe ainsi cinq catégories de risques, associés aux différentes médications vis-à-vis de la grossesse (tableau 2). Le but de la FDA est de fournir un guide thérapeutique pour les professionnels de santé lors de la prescription d'un médicament, en attribuant chaque médicament à une des cinq catégories de risque.

Tableau 2 : Catégories de risques associés aux médicaments au cours de la grossesse d'après la classification de la FDA (selon Roche, 2010 ; Sauvé, 2011)

Catégorie de risque	Description
A	**Sécuritaire** : médicaments ayant fait l'objet d'études contrôlées chez l'homme et qui n'ont pas montré de risque tératogène et fœtotoxique pour le fœtus
B	**Pas d'évidence de risque chez l'humain** : médicaments ayant fait l'objet d'études contrôlées chez l'animal sans risque fœtal et tératogène mais pas d'études chez l'homme, ou études qui ont montré un risque chez l'animal mais non confirmé chez l'homme
C	**Le risque ne peut pas être exclu** : médicaments ayant fait l'objet d'études chez l'animal avec risque tératogène et/ou fœtotoxique mais pas d'études chez l'homme, ou lorsque aucune étude contrôlée n'a été réalisée chez l'homme ou l'animal. (Ces médicaments ne doivent être prescrits que si le bénéfice pour la mère justifie le risque pour le fœtus.)
D	**Evidence claire d'un risque** : médicaments ayant fait l'objet d'études avec évidence de risque fœtal chez l'homme. (mais qui peuvent être toutefois prescrits dans certaines situations pour le bénéfice de la mère malgré le risque fœtal associé)
X	**Contre-indiqué lors de la grossesse** : médicaments ayant fait l'objet d'études chez l'homme avec preuves d'anomalies fœtales et de risques rapportés, et lorsque le risque associé dans le cadre de la grossesse surpasse tout bénéfice.

Cependant, cette classification présente de nombreuses faiblesses et limites (Ferreira, 2007 ; Law et al, 2010 ; Sauvé, 2011). Elle ne permet pas d'évaluer le risque et ne tient pas compte des multiples facteurs (les conditions d'exposition médicamenteuse, le stade de développement de la grossesse) pouvant influencer la tératogénèse chez la femme enceinte ainsi que du rapport bénéfice/risque d'un traitement médicamenteux. Il n'y a pas de distinction entre les sources de données pour les médicaments d'une même catégorie : les études animales y tiennent une place très importante par rapport aux données cliniques

humaines, malgré la publication de nombreuses études épidémiologiques chez l'homme. L'insuffisance des informations issues de cette classification ne permet pas aux professionnels de santé de conseiller correctement les femmes enceintes sur le risque d'un médicament.
Elle s'avère ainsi d'une utilité limitée et n'est pas représentative du risque réel que peuvent encourir les femmes enceintes pour un médicament donné. Elle a été remise en question par la *Teratology Society* (société américaine de tératologie) qui préconise un abandon de ce système de classification et une utilisation d'énoncés descriptifs avec les données disponibles sur un médicament et les risques associées (FDA classification of drugs for teratogenic risk, 1994).
C'est pourquoi la FDA annonce en 2008 le remplacement progressif de cette classification par une rubrique « grossesse et allaitement » dans la notice du médicament résumant les risques propres à chaque médicament, les considérations cliniques et les données cliniques inhérentes (FDA, 2008), que nous détaillerons dans la partie III.

4.3.2. Chez la femme allaitante

L'évaluation du risque médicamenteux chez la femme allaitante est aussi entreprise car le transfert via le lait maternel de médicaments administrés à la mère peut être à l'origine d'effets indésirables et toxiques chez le nourrisson allaité.

Les principaux critères d'évaluation sont:

- la concentration de médicament présent dans le sang des nourrissons allaités,
- l'estimation de l'impact possible du médicament administré aux nouveau-nés par mesure de la concentration de principe actif ou de métabolites présents dans le lait maternel,
- les cas-témoins rapportés des différents effets chez les enfants allaités,
- le suivi des nouveau-nés allaités lors d'un traitement en cours chez la mère.

Ces évaluations sont complétées par :

- des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et du profil de toxicité du médicament,
- des données concernant son utilisation et sa tolérance en pédiatrie,
- la connaissance de son utilisation pendant l'allaitement sans effet rapporté
- des données non cliniques issues des études faites chez l'animal sur le transfert de la substance dans le lait animal ainsi que des observations faites en péri- et postnatal.

Les données cliniques, lorsqu'elles sont disponibles, annulent et remplacent les données non cliniques, et sont à l'origine de la base d'évaluation du bénéfice attendu et des risques possibles qu'engendrerait la poursuite du traitement au cours de l'allaitement (EMA, 2008).

À l'issue de ces données, quatre niveaux de risque pour le nouveau né lors de l'allaitement pour un médicament donné sont déterminés :

- **Le risque est établi** : lorsque les effets chez les enfants allaités concordent avec le profil pharmacodynamique et/ou toxique du produit médical, particulièrement si le médicament est présent dans le sang de l'enfant allaité.
- **Le risque est potentiellement existant** en raison de son profil d'innocuité incertain : lorsqu'il y a présence de la substance active/métabolite dans le sang/plasma du nourrisson ou lorsqu'il y a présence d'une quantité conséquente de médicament dans le lait maternel ou lorsqu'il y a une absence de données cliniques chez les nourrissons allaités. Le profil d'innocuité soulève alors des inquiétudes.
- **Le risque ne peut pas être exclu** : pas de données humaines et/ou seulement des données non cliniques de transfert du médicament dans le lait animal.
- **Aucun risque n'est attendu.**

Lorsque des données cliniques concernant des nourrissons allaités exposés et des informations sur les différents effets chez les nourrissons allaités existent, elles doivent être utilisées et mentionnées dans les conclusions des études. Les recommandations fournies permettront d'arrêter ou de continuer l'allaitement et/ou d'arrêter ou de continuer le traitement (Ferreira, 2007 ; EMA, 2008).

Nous avons vu que l'évaluation d'un médicament passe par des études précliniques chez l'animal et cliniques chez l'Homme. Pour des raisons évidentes, les études cliniques ne peuvent être menées chez la femme enceinte et allaitante : les risques médicamenteux chez la parturiente et l'enfant restent donc difficiles à évaluer et sont probablement surestimés du fait de l'absence ou de l'insuffisance de données cliniques.

De ce fait, une prudence vis-à-vis des médicaments absorbés ou prescrits est observée. Elle est probablement souvent exagérée par la parturiente elle-même et par les professionnels de

santé, entrainant restrictions et limitations excessives en terme de prescription voire des sous-traitements (Ferreira, 2007 ; Jonville et Vial, 2012 ; Pillon et Couic Marinier, 2012).

Quels seraient alors les risques réels et pour quels médicaments ? Que pouvons-nous utiliser et prescrire chez la femme enceinte et allaitante ?

PARTIE III :

Médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante, risques et pratique odontologique

La prescription de diverses médications chez la femme enceinte et allaitante est sujet de crainte et d'inquiétude. Nous sommes souvent incertains quant à l'utilisation ou non d'un médicament. De nombreuses sources et moyens d'informations sont toutefois disponibles pour nous éclairer dans notre choix. Nous nous proposons d'étudier les principales médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante dans notre pratique odontologique

1. Informations disponibles et centres d'informations

1.1. Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Le *Résumé des caractéristiques du produit* (RCP) est l'outil de référence. C'est un texte officiel validé par les autorités de santé (l'ANSM ou l'EMA), disponible auprès de l'ANSM et du laboratoire pharmaceutique fabricant, et publié sur le site de l'ANSM et de l'EMA. Les données du RCP sont reprises plus ou moins partiellement dans les notices insérées dans les contenants des médicaments, dans les notices du dictionnaire VIDAL et dans la base de données Thériaque. (Landry, 2012 ; Jonville et Vial, 2012)

Il précise d'une façon générale :

- la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique,
- les données cliniques : indications thérapeutiques, posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, interactions avec d'autres médicaments, effets sur la grossesse et l'allaitement, effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, effets indésirables, surdosage ;
- les propriétés pharmacologiques : propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, données de sécurité préclinique ;
- les données pharmaceutiques : liste des excipients, incompatibilité, durée et précaution de conservation, instruction pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination,…
- le titulaire et le numéro de l'AMM, la date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation, et la date de mise à jour du texte (Landry, 2012).

L'information de la rubrique « grossesse et allaitement », 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. Ceci correspond aux seuls médicaments dont le risque tératogène ou fœtotoxique est prouvé chez l'Homme ou avec des données animales en faveur d'un risque important et pour lesquelles soit il existe une alternative thérapeutique, soit la pathologie maternelle ne nécessite pas de traitement au cours de la grossesse ;
- l'utilisation du médicament est **« déconseillée »** durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, en raison d'une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique, mais elle n'est pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes ;
- l'utilisation du médicament est **« à éviter par prudence »** durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles, notamment animales, sont rassurantes mais l'expérience clinique absente ou trop parcellaire. C'est le cas de la plupart des nouveaux médicaments ;
- l'utilisation du médicament est **« envisageable »** durant toute ou partie de la grossesse, car les données disponibles sont globalement rassurantes mais doivent être enrichies ;
- l'utilisation du médicament est **« possible »** durant toute ou partie de la grossesse, car les données disponibles sont nombreuses et rassurantes.

Mais ces informations sont souvent peu informatives en termes d'évaluation du risque et parfois inhomogènes pour un même principe actif selon que la rubrique ait été validée par les autorités européennes ou françaises, ce qui est source de confusion pour le prescripteur.

Le non-respect des informations du RCP peut néanmoins engager la responsabilité du prescripteur, si ce dernier n'a pas pris en compte d'autres données scientifiques, plus pertinentes et/ou plus actualisées lors de sa prescription (Jonville et Vial, 2012).

1.2. Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)

Le *Centre de référence sur les agents tératogènes* (CRAT) est un service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant la grossesse et

l'allaitement. Il existe depuis plus de trente ans et est situé à Paris, à l'Hôpital Armand-Trousseau (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP).

Ses missions sont :

- d'informer et de conseiller gratuitement les professionnels de santé sur les risques tératogènes et foetotoxiques d'une molécule au cours de la grossesse
- de proposer une aide à la gestion de ces risques, en particulier chez des femmes qui, en raison de leur pathologie ou de leur traitement, s'étaient vues jusqu'alors interdire tout projet de grossesse ou proposer abusivement une interruption de grossesse.
- d'élaborer des stratégies thérapeutiques chez la femme enceinte
- d'assurer une expertise auprès des autorités de tutelle ou d'organismes publics
- de former le corps médical et paramédical en universitaire et post-universitaire
- de participer à l'avancement des connaissances sur les anomalies du développement
- de constituer et de gérer un fond documentaire et bibliographique unique en France sur la tératologie expérimentale et humaine, ainsi que sur les aspects foetotoxique et néonatal d'expositions prénatales diverses
- d'enrichir une base de données cliniques informatisée (CRAT Statut et missions, mise à jour 27/12/12).

Le site du CRAT, régulièrement mis à jour, est rédigé pour et par des professionnels de santé, mais aussi pour des particuliers à la recherche d'informations.

La méthode de travail du CRAT repose sur la confrontation des données expérimentales et cliniques disponibles dans la littérature (nationale et internationale), et des données cliniques rassemblées par le CRAT. Les critères permettant de définir ces données cliniques en fonction de paramètres qualitatifs et quantitatifs, sont les suivants :

- **Données très nombreuses** : effectif de grossesses exposées au 1er trimestre supérieur ou égal à 1000 dans le cadre d'études prospectives. Si le risque malformatif sur cet effectif n'est pas différent de celui de la population générale (2 à 3 % à la naissance), il est considéré que **le produit n'augmente pas ce risque de base d'un facteur multiplicatif supérieur ou égal à 2**.
- **Données nombreuses** : effectif de grossesses exposées au 1er trimestre inférieur à 1000 et supérieur ou égal à 300 dans le cadre d'études prospectives. Si le risque malformatif sur cet effectif n'est pas différent de celui de la population générale (2 à 3

% à la naissance), il est considéré que **le produit n'augmente pas ce risque de base d'un facteur multiplicatif supérieur ou égal à 10**.

- **Données peu nombreuses** : effectif de grossesse exposées au 1er trimestre inférieur à 300 dans le cadre d'études prospectives. Nous ne pouvons conclure sur une innocuité ou une absence d'innocuité.

Chaque fiche est expertisée par tous les médecins du CRAT et reliée à des liens bibliographiques. Elle est complétée le cas échéant d'avis extérieurs auprès d'experts de la discipline concernée (CRAT Méthode de travail, mise à jour 10/01/13).

Le CRAT propose ainsi deux moyens d'informations :

- ✓ Un site internet, www.lecrat.org, en accès libre à tout public
- ✓ Un service hospitalier exclusivement réservé aux médecins, pharmaciens, sages-femmes, et consultantes en lactation joignables.

1.3. Les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Les *Centre régionaux de pharmacovigilance* (CRPV) font partie du système national de pharmacovigilance. L'équipe est constituée de médecins et de pharmaciens impliqués dans différentes missions telles que :

- la surveillance du risque d'effet indésirable
- l'évaluation de la sécurité du médicament
- l'enregistrement de toute information relative à une prise de médicament(s) lors de la grossesse ou de l'allaitement
- le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des effets indésirables graves ou inattendus
- la réalisation des études et la participation à des travaux de recherche
- l'information des professionnels de santé.

En France, 31 CRPV assurent le recueil des effets indésirables signalés par les professionnels de santé, les industriels ou les patients et la transmission de ces effets à l'ANSM, à l'EMA ainsi qu'à la base de données de l'OMS (CRPV de Lorraine, mise à jour 09/10/13).

Les CRPV ont ainsi développé une activité d'évaluation et de conseils, et sont des recours quotidiens en matière de « médicaments et grossesse ». Ils disposent d'une veille

bibliographique, d'ouvrages de référence et d'une base de données d'exposition aux médicaments pendant la grossesse, commune à la plupart d'entre eux, telle que MICROMEDEX® 2.0, qui est une base de données cliniques en ligne, consultable par les scientifiques, chercheurs et professionnels de santé, contenant le système REPRORISK®.
Ce système REPRORISK® est la compilation la plus complète de bases de données disponibles sur les risques liés à la reproduction concernant les médicaments, les produits chimiques, et les agents physiques et environnementaux. Ce système contient quatre bases de données sur les agents tératogènes, périodiquement mises à jour : REPROTEXT®, REPROTOX®, TERIS (Teratogen Information System) et Shepard's Catalog of Teratogenic Agents (Thomsom Reuters, 2009).

Ces ressources permettent d'évaluer de manière critique la littérature concernant l'exposition aux médicaments des femmes enceintes et allaitantes. Cela autorise alors les CRPV à aider au meilleur choix d'un médicament chez la femme enceinte ou en âge de procréer, à évaluer les bénéfices du traitement contre le risque encouru et à évaluer les risques pour le futur nouveau-né en cas d'exposition lors d'une grossesse méconnue. Leur objectif est de donner un avis personnalisé et éclairé au praticien sur les risques pour la grossesse considérée et de proposer une conduite à tenir en optimisant la stratégie thérapeutique.
Une collaboration à « double sens » est indispensable. Lors d'une question posée à un CRPV, il est important de pouvoir documenter l'évolution de la grossesse afin d'enrichir la base de données des grossesses exposées et de partager plus tard ces informations avec d'autres centres pour les publications scientifiques. Les grossesses exposées à des médicaments récents ou à des médicaments moins connus, doivent être systématiquement signalées aux CRPV afin d'enregistrer les suivis prospectifs de grossesses (Jonville et Vial, 2012).

1.4. La Food and drug administration (FDA)

La *Food and drug administration* (FDA) est la source d'information américaine, destinée aux consommateurs et patients, aux professionnels de santé, aux scientifiques et chercheurs et aux industries pharmaceutiques, alimentaires et autres.
L'information sur un médicament donné concernant son utilisation en cours de grossesse était définie par des catégories de risque A, B, C, D, ou X (tableau 2) figurant sur la notice du médicament (équivalente du RCP en France). Cependant, nous avons vu dans la partie II que

ce système était insuffisant car il ne relatait pas exactement les risques encourus à l'utilisation d'un médicament donné (Ferreira, 2007 ; Law et al, 2010 ; Sauvé, 2011).

Une rubrique « grossesse » et une autre « allaitement » remplaceraient alors ces catégories de risque dans la notice pour tous les produits médicamenteux (FDA Pregnancy and lactation labelling, mise à jour 02/11/11) et chacune comprendrait trois principales parties :

- **un résumé des risques** : précisant les effets du médicament sur le fœtus ou sur le nourrisson allaité et la probabilité que celui-ci augmente ces risques. Il est fondé sur les données disponibles (animales ou humaines)
- **les considérations cliniques** : fournissant des informations sur l'exposition par inadvertance et sur les attitudes de prescription à adopter chez la femme enceinte, ainsi que sur les moyens pour minimiser l'exposition de l'enfant allaité et sur la posologie à utiliser chez la femme allaitante.
- **les données** : relatant en détail les références bibliographiques des données et des études disponibles (animales et/ou humaines) utilisées pour émettre ces conclusions et les modalités de ces études menées (FDA Summary of proposed rule, mise à jour 12/11/09).

De façon générale, des informations sur un médicament sont disponibles et consultables en ligne, sur le site de la FDA :

- ✓ Drugs@FDA: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm fournissant des informations générales sur un médicament, la notice du médicament, des informations sur l'histoire administrative de ce dernier et sur les thérapeutiques équivalentes, lorsque ceux-ci sont disponibles en ligne,

Ou encore :

- ✓ Dailymed : http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm apportant également de nombreuses informations sur le médicament, incluant la notice de celui-ci, approuvée par la FDA.

2. Médications d'intérêt en odontologie et leurs risques lors de la grossesse et de l'allaitement

A l'aide des différentes sources d'information (CRAT, FDA), de la littérature actuelle et des ouvrages de référence (Ferreira, 2007 ; Briggs et al, 2011 ; Hale, 2012 ; Jonville et Vial, 2012), nous étudierons les médications d'intérêt odontologique chez la femme enceinte et allaitante ainsi que leurs risques sur la grossesse en cours et/ou sur l'allaitement futur.

2.1. Anesthésiques

2.1.1. Anesthésiques de surface

Les anesthésiques de surface sont utilisés pour l'anesthésie locale des muqueuses ou des voies aériennes supérieures et pour l'anesthésie locale de la peau saine.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'utilisation de lidocaïne ou de procaïne n'est pas associée à une augmentation du risque malformatif au 1er trimestre de grossesse. Elle est possible au 2ème trimestre.

(Nous détaillerons ces molécules dans les anesthésiques loco-régionaux ci-dessous.)

EN PRATIQUE

En raison d'un passage placentaire peu probable,

- **l'utilisation des anesthésiques de surface est possible quel que soit le terme de la grossesse et au cours de l'allaitement, pour une courte période et sans dépasser les doses préconisées.**

(Jonville et Vial, 2012)

2.1.2. Anesthésiques loco-régionaux

Nous traiterons les principales molécules anesthésiques utilisées en odontologie, qui sont répertoriées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Principales molécules anesthésiques utilisées en odontologie (d'après Mortier et al, 2001)

Molécule	Liaison caractéristique	Spécialités
Lidocaïne	Amino-amide	Dynexan®, Xylocaïne® Pressicaïne®, Ziacaïne®
Articaïne	Amino-amide	Alphacaïne®, Septanest®, Primacaïne®, Bucanest®, Ubistesine®,
Mépivacaïne	Amino-amide	Scandicaïne®
Bupivacaïne	Amino-amide	Marcaïne®
Prilocaïne	Amino-amide	Emla®, Citanest®
Procaïne	Amino-ester	Procaïne Biostabilex®

2.1.2.1. Lidocaïne

La lidocaïne est également utilisée en intraveineuse dans les troubles cardiaques du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

La lidocaïne a été classée en catégorie de risque B par la FDA, et selon Briggs et al (2011), elle est compatible avec une grossesse et probablement compatible avec l'allaitement.

- Aspect malformatif : les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec la lidocaïne. De plus, l'étude de Mazze et Källen en 1989 n'a pas montré d'augmentation du risque malformatif chez des patientes exposées au cours du 1er trimestre de grossesse.
- Aspect fœtal et néonatal : des cas de tachycardies et de bradycardies fœtales transitoires ont été rapportés lors de son utilisation en bloc paracervical durant le travail (Liston et al, 1973), pouvant s'expliquer par une vasoconstriction de l'artère utérine (Monuszko et al, 1989). Les tests neurocomportementaux réalisés chez les nouveau-nés sont les plus souvent normaux (D'alessio et Ramanathan, 1998) mais quelques études ont mis en évidence une modification, modérée et transitoire, du comportement lors d'anesthésie épidurale (Abboud et al, 1983 ; Sepkoski et al, 1992). Enfin trois cas d'intoxication néonatale, associant hypotonie, mydriase, apnée, cyanose et convulsions ont été rapportés au décours d'une anesthésie pudendale (anesthésie du plancher pelvien profond au niveau

du bloc pudendal) (Pagès et al, 2008). Chez deux des trois nouveau-nés, la lidocaïne a été retrouvée dans le sérum et l'évolution a été favorable dans tous les cas.

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées au cours de leur grossesse à la lidocaïne sont nombreuses et rassurantes. De plus, lors de son utilisation par voie locale, les concentrations plasmatiques de lidocaïne sont généralement faibles.

- Allaitement : la quantité de lidocaïne présente dans le lait maternel est extrêmement faible lors d'une anesthésie locale (<0,8 mg/L) selon les études de Ortega et al en 1999 et de Giuliani et al en 2001 citées par Briggs et al (2011) et Hale (2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **la lidocaïne peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la lidocaïne par voie locale est possible.**

(CRAT, consulté le 28/10/13, mise à jour 4/04/13)

2.1.2.2. Articaïne

L'articaïne est utilisée en anesthésie dentaire et en anesthésie obstétricale dans certains pays.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'articaïne a été classée dans la catégorie de risque C par la FDA.

- Aspect malformatif : les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour des doses normales, mais des effets toxiques à dose élevée.
- Aspect fœtal/néonatal : peu de données humaines sont disponibles mais il n'y a pas d'indication d'un risque fœtal lors de son utilisation pendant la grossesse (Micromedex ® 2.0, consulté le 18/04/13).

Selon le CRAT, il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au 1er trimestre à l'articaïne, mais aucun élément inquiétant n'a été rapporté à ce jour. De plus, lors d'une anesthésie locale, les concentrations plasmatiques sont très faibles.

- Allaitement : il n'y a pas de donnée publiée sur son utilisation au cours de l'allaitement. Cependant sa structure chimique étant proche de celle de la lidocaïne, la quantité d'articaïne présente dans le lait maternel serait également faible (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **l'articaïne peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **la réalisation d'une anesthésie locale avec de l'articaïne est possible**.

(CRAT, consulté le 28/10/13, mise à jour 4/04/13)

2.1.2.3. Mépivacaïne

La mépivacaïne est utilisée en obstétrique et en odontologie.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

La mépivacaïne a été classée dans la catégorie de risque C par la FDA.

- Aspect malformatif : l'étude de Mazze et Källen en 1989 mentionne une augmentation du risque malformatif chez des patientes exposées au cours du 1er trimestre à la mépivacaïne. Mais selon la base de données Micromedex® 2.0 (consulté le 18/04/13), les doses thérapeutiques utilisées lors de la grossesse ne sont vraisemblablement pas tératogènes. Cependant, les données cliniques insuffisantes ne permettent pas de le confirmer.
- Aspect fœtal et néonatal : les données animales retrouvent une fœtotoxicité avec cette molécule (Smith et al, 1986). Des cas de bradycardies fœtales transitoires ont été rapportés lors de l'anesthésie locale en bloc paracervical durant le travail (Goins, 1992).

Selon le CRAT, il y a peu de données publiées chez des femmes enceintes exposées au cours du 1er trimestre mais aucun élément inquiétant n'a été rapporté à ce jour. De plus, les concentrations plasmatiques sont généralement faibles lors de son utilisation par voie locale.

- Allaitement : il n'y pas de donnée publiée sur le passage de la mépivacaïne dans le lait maternel. Cependant sa structure chimique étant proche de celle de la bupivacaïne, la quantité de mépivacaïne présente dans le lait serait également faible (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

Par mesure de précaution, la mépivacaïne est déconseillée au cours de la grossesse dans le cadre de l'anesthésie et de l'analgésie péridurale obstétricales (Jonville et Vial, 2012).

Mais d'après le CRAT, notamment dans le cadre d'une anesthésie dentaire :

- **Chez la femme enceinte**
  - **la mépivacaïne peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **la réalisation d'une anesthésie locale avec de la mépivacaïne est possible.**

(CRAT, consulté le 28/10/13, mise à jour 4/04/13)

2.1.2.4. Prilocaïne

C'est un anesthésique local pouvant être utilisé en association avec la lidocaïne en tant qu'anesthésique de surface.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

La prilocaïne a été classée en catégorie de risque B par la FDA.

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal.
- Aspect fœtal/néonatal : à forte dose, elle est associée à un risque de métahémoglobinémie maternelle et fœtale, avec anorexie et cyanose, d'après Gaudy et al (2005) et Roche (2010), qui préfèrent ainsi la proscrire.

Selon le CRAT, il n'y pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au 1er trimestre à la prilocaïne mais rien d'inquiétant n'a été rapporté à ce jour. De plus, ses concentrations plasmatiques sont très faibles si les conditions d'utilisation sont respectées.

- Allaitement : il n'existe pas de donnée publiée sur son passage dans le lait (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **la prilocaïne peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en respectant les posologies.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **la réalisation d'une anesthésie de surface avec de la prilocaïne est possible en respectant les posologies.** (CRAT, consulté le 28/10/13, mise à jour 4/04/13)

2.1.2.5. Bupivacaïne

La bupivacaïne est utilisée en odontologie et en obstétrique.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en catégorie de risque C par la FDA.

- Aspect malformatif : les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène et aucune donnée n'a été publiée sur des femmes enceintes exposées au 1er trimestre.
- Aspect fœtal/néonatal : une toxicité embryofœtale a été retrouvée lors d'études animales. Plusieurs cas de bradycardie fœtale transitoires ont été décrites lors de son utilisation en bloc paracervical durant le travail (Pagès et al, 2008 ; Goins, 1992).
- Allaitement : la quantité de bupivacaïne présente dans le lait maternel est extrêmement faible (<0,09 mg/L) selon les études de Naulty en 1983 et de Ortega et al en 1999, citées par Hale (2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **il est préférable d'éviter par prudence la bupivacaïne** (Jonville et Vial, 2012).
- **Chez la femme allaitante**
  - **La réalisation d'une anesthésie locale avec de la bupivacaïne est possible** (Hale, 2012).

2.1.2.6. Procaïne et tétracaïne

Ce sont des anesthésiques locaux de la famille des anesthésiques à liaison ester.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elles sont classées en catégorie de risque C par la FDA et selon Briggs et al (2011), elles sont probablement compatibles avec une grossesse et l'allaitement. En effet, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour ces deux molécules. Les données disponibles chez les femmes exposées au cours de la grossesse et au cours de l'allaitement sont peu nombreuses.

EN PRATIQUE

La procaïne et la tétracaïne sont à éviter de façon générale, du fait de leurs inconvénients (faible puissance anesthésique, durée d'action courte) et de leur toxicité systémique (risque allergique important) par rapport aux anesthésiques à liaison amide (lidocaïne, articaïne, mépivacaïne,…) (Mortier et al, 2001). **Elles sont préférées dans les anesthésies de surface** (Jonville et Vial, 2012).

EN RÉSUMÉ

Les effets délétères des anesthésiques locaux lors d'une grossesse, sont principalement observés dans les anesthésies locales obstétricales (Jonville et Vial, 2012). Or, lors d'une anesthésie locale dentaire, leurs concentrations plasmatiques sont très faibles (CRAT). Ainsi, dans ce contexte d'utilisation :

- La **procaïne**, la **lidocaïne** et la **prilocaïne** peuvent être utilisées pour une anesthésie de surface lors de la grossesse et de l'allaitement.
- **la lidocaïne, l'articaïne et la mépivacaïne sont les molécules de choix pour une anesthésie locale, quel que soit le terme de la grossesse et au cours de l'allaitement**.

2.1.3. Anesthésiques inhalés (gaz anesthésiques)

Les gaz anesthésiques sont des anesthésiques généraux inhalés, parmi lesquels nous retrouvons **le protoxyde d'azote** (oxyde nitreux). Dans notre pratique odontologique, il est utilisé pour ses propriétés anesthésiques, analgésiques et anxiolytiques dans le cadre de la sédation consciente avec le mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote : MEOPA (KALINOX®, OXYNOX®, ANTASOL®, ENTONOX®), afin de diminuer la douleur et l'anxiété liées aux soins. Il est en effet indiqué chez les enfants, les patients anxieux ou les personnes en situation de handicap.

Il est également indiqué en obstétrique pour soulager les douleurs du travail dans l'attente d'une analgésie péridurale, dans l'analgésie des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant (ponction, sutures, pansement de petites brûlures), dans l'analgésie lors de l'aide médicale d'urgence (traumatologie, grands brûlés), dans certaines douleurs médicales de conditions particulières (crise drépanocytaire, crise de migraine) et en chirurgie.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : il a été classé dans la catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines et animales suggèrent un risque lors de la grossesse. En effet, les anesthésiques par inhalation traversent rapidement le placenta. Les données animales sont en faveur d'un effet tératogène, mais ces résultats ne peuvent être extrapolés à l'homme car il s'agissait d'expositions répétées à fortes doses ne correspondant pas au schéma d'utilisation habituel. Le MEOPA n'a pas d'action tératogène chez l'Homme à dose normale selon Jonville et Vial (2012). On distingue la situation de la femme enceinte « patiente » et de la femme enceinte « soignante ».
  - Chez la femme enceinte « patiente », il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque tératogène sur plusieurs milliers de femmes exposées au protoxyde d'azote (Crawford et Lewis, 1986). Un grand nombre de données collectées chez des femmes enceintes exposées ponctuellemet ne montre pas de malformation ou de toxicité fœtale/néonatale d'après le RCP du KALINOX®, disponible sur le site de l'ANSM (ANSM, mise à jour 20/09/11). Les données cliniques sont importantes et rassurantes concernant l'utilisation ponctuelle à dose efficace la plus faible possible du protoxyde d'azote chez la femme enceinte.
  - Cependant, chez la femme enceinte « soignante », un risque sur la reproduction avec diminution de la fertilité a été évoqué lors d'expositions répétées, dans l'étude phare de Rowland et al en 1992. Des avortements spontanés (Rowland et al, 1995), des conséquences sur les nouveau-nés (prématurité, petit poids) (Shirangi et al, 2009), et des anomalies congénitales (Teschke et al, 2011) ont également été décrits chez des praticiennes exposées au MEOPA.

  Selon le docteur Daniel ANNEQUIN, président de l'Association pour le traitement de la douleur chez l'enfant (ATDE Pédiadol), il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation du MEOPA pendant la grossesse, autant pour le patient que pour le soignant et ce, quel que soit le terme de la grossesse. Les dernières publications n'orientent pas vers un sur-risque d'infertilité, de prématurité, ou d'autres complications sur de grandes populations de femmes enceintes. Cependant, le principe de précaution chez les professionnels de santé afin de limiter leur exposition est de mise avec notamment l'aération, l'évacuation d'air de la pièce exposée avec un système de récupération des gaz et/ou l'éviction si possible du personnel soignant. L'utilisation ponctuelle est alors possible lors de la grossesse, mais une prudence est justifiée dans le cas d'utilisations répétées (Jonville et Vial, 2012 ; Pédiadol, consulté le 20/11/13, mise à jour 18/07/13 ; CRPV Champagne Ardenne, 2014).

- Allaitement : il n'existe aucune donnée sur la présence de protoxyde d'azote dans le lait maternel. Cependant, après une courte période d'administration de protoxyde d'azote et considérant sa courte demi-vie, l'interruption de l'allaitement n'est pas nécessaire. Selon Briggs et al (2011), il est compatible avec l'allaitement et selon Hale (2012), il est probablement sans danger.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **Il est possible d'utiliser ponctuellement le protoxyde d'azote, à dose minimum efficace, quel que soit le terme de la grossesse et au cours de l'allaitement.**

(Jonville et Vial, 2012 ; Hale, 2012 ; Briggs et al, 2011)

2.2. Vasoconstricteurs

Les vasoconstricteurs, tels que l'adrénaline (épinéphrine) ou la noradrénaline (norépinéphrine), sont utilisés en odontologie en complément des anesthésiques locaux injectables pour augmenter la durée et l'intensité de l'anesthésie locale ainsi que pour réduire la toxicité des molécules anesthésiques.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'adrénaline a été classée dans la catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines disponibles suggèrent un risque lors de la grossesse et l'absence de donnée une toxicité éventuelle lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : l'adrénaline est tératogène chez certaines espèces animales mais la tératogénicité chez l'homme n'a pas été démontrée. Des données portant sur environ 200 grossesses exposées au 1er trimestre n'indiquent pas de majoration du risque de malformation.
- Aspect fœtal et néonatal : il n'existe pas de données spécifiques quant aux conséquences de son utilisation au-delà du 1er trimestre, mais une diminution du débit sanguin utérin pourrait être théoriquement observée, notamment en cas d'utilisation à forte dose, déclenchant des contractions utérines. Ces contractions restent cependant proches des contractions utérines physiologiques (Briggs et al, 2011 ; Jonville et Vial, 2012).

Par ailleurs, selon le CRAT, les quantités de vasoconstricteurs utilisées étant très faibles, elles ne sembleraient pas affecter de manière significative le flux sanguin.

- Allaitement : l'adrénaline est probablement excrétée dans le lait maternel mais elle est presque instantanément détruite dans le tractus gastro-intestinal du nourrisson (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

Lors d'une anesthésie dentaire, il est recommandé de réaliser une aspiration avant l'injection afin de s'assurer qu'on ne réalise pas une injection intra-vasculaire. On préférera une concentration à 1/200000 (Giglio et al, 2009).

- **Chez la femme enceinte**
  - **la réalisation d'une anesthésie dentaire avec vasoconstricteur est possible quel que soit le terme de la grossesse. On préfèrera si possible l'adrénaline.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **la réalisation d'une anesthésie dentaire avec vasoconstricteur est possible.**

(CRAT, consulté le 29/10/13, mise à jour 4/04/13)

2.3. Antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés en odontologie pour traiter toutes les infections de la sphère orale et pour prévenir le risque infectieux général.

2.3.1. Bêta-lactamines

2.3.1.1. Pénicillines

Parmi les pénicillines, seules les pénicillines A (ou aminopénicillines ou pénicillines à large spectre) présentent un intérêt en odontologie en France, à savoir l'amoxicilline et l'ampicilline (Casamajor et Descroix, 2009).

- **L'amoxicilline** (CLAMOXYL®, AMODEX®, AGRAM®,….) est l'antibiotique de choix pour toute antibiothérapie ou antibioprophylaxie (ANSM, 2011).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est compatible avec une grossesse et avec l'allaitement.

- Aspect malformatif : les pénicillines ne sont pas tératogènes chez l'animal. En clinique l'innocuité de l'amoxicilline et de l'ampicilline au 1er trimestre a été montrée dans diverses études épidémiologiques descriptives comportant plusieurs milliers de patientes exposées (Briggs et al, 2011 ; Jepsen et al, 2003). Aucune association spécifique entre la prise d'une pénicilline et diverses malformations spécifiques n'a été retrouvée dans une étude cas-témoins (Crider et al, 2009).
- Aspect fœtal et néonatal : aucun effet sur la fertilité ou sur le fœtus n'a été observé.

Selon le CRAT, les données chez les femmes enceintes exposées à l'amoxicilline sont rassurantes. Les publications sont nombreuses et le recul est important.

- Allaitement : la quantité d'amoxicilline ingérée via le lait est très faible, l'enfant reçoit moins de 1% de la dose pédiatrique (en mg/kg). Quelques rares effets transitoires et peu sévères ont été rapportés chez des enfants allaités de mères traitées par bêta-lactamines, tels qu'une modification de la flore intestinale (diarrhées) et des effets directs sur l'enfant (allergie, éruption, sensibilisation,…). Ces observations étant mal documentées, aucun lien de causalité avec le traitement maternel ne peut être établi. L'usage de l'amoxicilline au cours de l'allaitement est très répandu et bien toléré d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser l'amoxicilline quel que soit le terme de la grossesse à posologie efficace.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'amoxicilline est possible.**

(CRAT, consulté le 30/10/13, mise à jour 4/10/12)

- Il en est de même pour **l'ampicilline** (TOTAPEN®).

(CRAT, consulté le 30/10/13, mise à jour 2/04/13)

2.3.1.2. Inhibiteurs des bêtalactamases

Les inhibiteurs des bêtalactamases, tels que l'acide clavulanique ou le sulbactam, ne sont utilisés qu'en association avec les pénicillines pour renforcer leur action anti-infectieuse, après échec d'une monothérapie ou dans les infections sévères (Casamajor et Descroix, 2009).

- **L'acide clavulanique** est principalement utilisé en association avec l'amoxicilline (AUGMENTIN®).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), il est compatible lors de la grossesse et probablement lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : il n'est pas tératogène chez l'animal. De plus, deux études rétrospectives ayant suivi plus de 700 patientes n'ont pas montré d'augmentation du risque malformatif en cas d'exposition à l'association amoxicilline-acide clavulanique au 1er trimestre (Berkovitch et al, 2004, Briggs, et al, 2011).
- Aspect fœtal et néonatal : les données animales n'ont révélé aucun effet indésirable sur le fœtus. L'étude de Kenyon et al, en 2001, avait établi un lien de causalité entre la prise avant l'accouchement de l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement de la rupture prématurée des membranes et la survenue d'une entérocolite nécrosante chez le nouveau-né, mais d'après le CRAT, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en compte pour plusieurs raisons :
  - l'absence de stratification sur le terme et le poids de naissance des enfants dans l'analyse des entérocolites nécrosantes,
  - le rapport de dose amoxicilline/acide clavulanique différent de celui de la spécialité Augmentin® (2/1 au lieu de 8/1).
  - ces résultats ne sont pas confirmés par trois autres études, celle de Matsuda (1981), de Mayer et al (1982) et de Pedler et Bint (1985), citées par Briggs et al (2011) ; et par l'étude cas-témoins de Al-Sabbagh et al (2004). Ces études ont ainsi décrit l'absence d'effet fœtal et néonatal quant à son utilisation chez la femme enceinte.

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'acide clavulanique sont nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

- Allaitement : il n'y a pas de donnée publiée sur le passage dans le lait de l'acide clavulanique. Quelques rares effets transitoires et peu sévères ont été rapportés chez des enfants allaités de mères traitées par bêta-lactamines (diarrhée, éruption...). Ces

observations étant mal documentées, aucun lien de causalité avec le traitement maternel ne peut être établi. L'usage de l'acide clavulanique en cours d'allaitement est répandu et bien toléré d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser l'acide clavulanique quel que soit le terme de la grossesse à posologie efficace.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **l'utilisation de l'acide clavulanique est possible.**

(CRAT, consulté le 30/10/13, mise à jour 10/10/12 ; Jonville et Vial, 2012)

❖ **Le sulbactam** ne s'utilise qu'en association avec l'ampicilline (UNACIM®).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Aspect malformatif : selon le CRAT, il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au sulbactam au 1er trimestre
- Aspect fœtal et néonatal : plusieurs études chez des femmes traitées par cette association au cours des 2èmes et 3ème trimestres ne retrouvent pas d'effets délétères sur le fœtus (Briggs et al, 2011). Les données pour les expositions au-delà du 1er trimestre sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour d'après le CRAT.
- Allaitement : la quantité de sulbactam ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit moins de 1% de la dose pédiatrique (en mg/kg). Quelques rares effets transitoires et peu sévères ont été rapportés chez des enfants allaités de mères traitées par bêta-lactamines (diarrhée, éruption...). Ces observations étant mal documentées, aucun lien de causalité avec le traitement maternel ne peut être établi. D'une manière générale, l'usage des bêta-lactamines en cours d'allaitement est très répandu et bien toléré d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **au 1er trimestre, on préférera si possible l'acide clavulanique à posologie efficace (CRAT), mais au-delà du 1er trimestre le sulbactam pourra être envisagé dans les indications où l'acide clavulanique n'est pas adapté (Jonville et Vial, 2012).**
- **Chez la femme allaitante**
  - **l'utilisation du sulbactam est possible.**

(CRAT, consulté le 30/10/13, mise à jour 9/09/11)

EN RÉSUMÉ

- l'utilisation des pénicillines A (**amoxicilline et ampicilline**), associées ou non à un inhibiteur des bêtalactamases, est possible lors de la grossesse et de l'allaitement.
- Si un inhibiteur des bêtalactamases est nécessaire, on préférera **l'acide clavulanique**.

2.3.2. Macrolides vrais

Les macrolides sont essentiellement une alternative pour les patients allergiques aux bêta-lactamines (Casamajor et Descroix, 2009).

2.3.2.1. Azithromycine

L'azithromycine (ZITHROMAX®) est notamment utilisée par voie orale dans le traitement des cervicites et urétrites à *chlamydiae trachomatis* et dans la prophylaxie des infections à *mycobacterium avium* intracellulaire chez le patient VIH.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données animales suggèrent un faible risque lors de la grossesse mais les données humaines limitées ne suggèrent pas de risque embryo-fœtal.

- Aspect malformatif : aucune augmentation du risque de malformation n'a été identifiée lors d'études cliniques avec plus de 1500 grossesses exposées au 1er trimestre (Sarkar et al, 2006).
- Aspect fœtal/néonatal : il n'a pas été décrit d'anomalie fœtale ou néonatale particulière lors de son utilisation aux 2ème et 3ème trimestres (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azithromycine sont très nombreuses et rassurantes. De plus, le passage placentaire de l'azithromycine semble très faible : environ 10% sur sang de cordon et sur cotylédon humain in vitro.

(Les cotylédons sont des unités fonctionnelles du placenta qui relient ce dernier à l'utérus)

- Allaitement : elle est probablement compatible selon Briggs et al (2011). En effet, la quantité d'azithromycine reçue par l'enfant via le lait est faible : environ 4% de la dose pédiatrique. Son passage dans le lait n'a été étudié que chez une seule patiente (Kelsey et al, 1994) et aucun évènement particulier n'a été retenu à ce jour chez les enfants allaités de mères sous azithromycine d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de l'azithromycine est possible, quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'azithromycine est possible, sauf si l'enfant est traité par cisapride (Prepulsid®), car il existe un risque d'interaction médicamenteuse entrainant des troubles du rythme ventriculaire avec torsade de pointe.**

(CRAT, consulté le 4/11/13, mise à jour 9/01/13)

Remarque : le cisapride (Prepulsid®), indiqué dans le traitement du RGO pathologique après échec des autres traitements, n'est plus disponible en France depuis le 7 mars 2011 suite à l'arrêt de sa commercialisation, annoncé par le laboratoire fabricant le 24 janvier 2011 en accord avec l'ANSM, en raison de ses effets indésirables.

2.3.2.2. Erythromycine

L'érythromycine (ERYTHROCINE®,…) s'utilise par voie orale, intraveineuse ou cutanée.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011) elle est compatible lors de la grossesse et lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal. Cependant l'étude de Källén et al en 2005 avait initialement évoqué une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires parmi les 1844 nouveau-nés exposés au 1er trimestre. Toutefois, ces résultats ne sont pas confirmés dans des études épidémiologiques descriptives et des études cas-témoins de plus grande ampleur ayant analysé plusieurs milliers de patientes traitées en début de grossesse (Czeizel et al, 1999 ; Crider et al, 2009 ; Nordeng et al, 2010).

  Une augmentation du risque de sténose du pylore chez le nouveau-né en cas de traitement en fin de grossesse a aussi été discutée dans l'étude de Källén et al en 2005, mais elle n'a pas été retrouvée dans une étude de cohorte rétrospective (Cooper et al, 2002) et une étude cas-témoins (Louik et al, 2002). La fréquence des sténoses du pylore n'est donc pas augmentée chez les nouveau-nés exposés in utéro à l'érythromycine d'après le CRAT.
- Aspect fœtal/néonatal : aucune anomalie fœtale ou néonatale particulière n'a été décrite lors de son utilisation aux 2ème et 3ème trimestres (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées à l'érythromycine au cours de la grossesse sont très nombreuses et rassurantes. De plus le passage placentaire de cette dernière semble très faible : environ 7% sur cotylédon humain in vitro.

- Allaitement : la quantité d'érythromycine ingérée via le lait est très faible, l'enfant reçoit environ 2% de la dose pédiatrique. Une publication fait état d'une vingtaine d'enfants allaités sans effet indésirable notable et l'usage de l'érythromycine au cours de l'allaitement est répandu d'après le CRAT.

Un risque de sténose du pylore a été évoqué sur la base d'un cas survenu chez un enfant (âgé de 3 semaines) après 5 jours de traitement maternel. Cependant ce risque n'a pas été confirmé à ce jour selon le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'érythromycine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'érythromycine est possible, sauf si l'enfant est traité par cisapride (Prepulsid®), car il existe un risque d'interaction médicamenteuse avec torsade de pointe.**

(CRAT, consulté le 5/11/13, mise à jour 8/10/12)

Il faut noter que la forme estolate de l'érythromycine est à éviter lors de la grossesse car une hépatotoxicité réversible est décrite avec cette dernière chez la femme enceinte par McCormack et al en 1977 cité par Ferreira (2007).

2.3.2.3. Spiramycine

La spiramycine (ROVAMYCINE®) est utilisée par voie orale ou injectable, notamment dans le traitement de la toxoplasmose lors de la grossesse.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée dans la catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est compatible lors de la grossesse et probablement lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal. Aucune étude n'a évalué un éventuel risque malformatif en cas de traitement au 1er trimestre.
- Aspect fœtal/néonatal : aucune anomalie fœtale ou néonatale particulière n'a été décrite lors de son utilisation aux 2èmeet 3ème trimestres (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données chez les femmes enceintes exposées à la spiramycine sont rassurantes. Les publications sont nombreuses et le recul est important.

- Allaitement : la quantité ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit environ 6 à 12% de la dose pédiatrique. De plus, sa biodisponibilité est faible (environ 36%). Aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées par spiramycine d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **La spiramycine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la spiramycine est possible**.

(CRAT, consulté le 5/11/13, mise à jour 12/10/12)

2.3.2.4. Clarithromycine

La clarithromycine (NAXY®, ZECLAR®,…) est utilisée par voie orale et injectable notamment dans les infections à *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale et dans le traitement des infections à *mycobacterium avium* intracellulaire chez le patient VIH.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données animales suggèrent un fort risque tératogène lors de la grossesse et une probable compatibilité avec l'allaitement.

- Aspect malformatif : les données cliniques actuelles ne confirment pas les effets tératogènes observés chez l'animal (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires), mais elles restent insuffisantes pour conclure (Jonville et Vial, 2012). Dans trois études regroupant plus de 300 patientes traitées au 1er trimestre, l'incidence des malformations majeures n'était pas différente de celle d'un groupe témoin ou de la population générale (Einarson et al, 1998 ; Drinkard et al, 2000 ; Bar-Oz et al, 2008).
- Aspect fœtal/néonatal : aucune anomalie fœtale ou néonatale particulière n'a été décrite lors de son utilisation aux 2èmeet 3ème trimestres (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la clarithromycine en cours de grossesse sont nombreuses et rassurantes. De plus, les conditions expérimentales dans lesquelles des malformations ont été observées chez l'animal ne permettent pas de préjuger d'un effet similaire chez l'être humain.

- Allaitement : la quantité de clarithromycine ingérée via le lait est très faible, l'enfant reçoit 1 à 2% de la dose maternelle (mg/kg). Aucun évènement particulier n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées par clarithromycine d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préfèrera si possible l'érythromycine ou l'azithromycine, macrolides mieux connus au cours de la grossesse.**
  - **Si la clarithromycine présente un avantage (mycobactéries atypiques), son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la clarithromycine est possible, sauf si l'enfant est traité par cisapride (Prepulsid®) car il existe un risque d'interaction médicamenteuse avec torsade de pointe.**

(CRAT, consulté le 5/11/13, mise à jour 9/01/13)

2.3.2.5. Josamycine

La josamycine (JOSACINE®) est utilisée par voie orale.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal.
- Aspect fœtal/néonatal : aucune anomalie fœtale ou néonatale particulière n'a été décrite lors de son utilisation aux 2ème et 3ème trimestres (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées à la josamycine au cours de la grossesse sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

- Allaitement : la quantité de josamycine reçue par l'enfant via le lait est très faible, environ 1% de la dose pédiatrique. Aucun évènement particulier n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées par josamycine d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préfèrera si possible l'érythromycine ou l'azithromycine, macrolides mieux connus au cours de la grossesse.**
  - **Si la josamycine présente un avantage, son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la josamycine est possible, sauf si l'enfant est traité par cisapride (Prepulsid®) car il existe un risque d'interaction médicamenteuse avec torsade de pointe.**

(CRAT, consulté le 5/11/13, mise à jour 8/10/12)

EN RÉSUMÉ

Si un macrolide est nécessaire :

- On préfèrera si possible la **spiramycine**, **l'azithromycine**, et **l'érythromycine** au cours de la grossesse.
- La **clarithromycine** et la **josamycine** sont à éviter par prudence au cours de la grossesse sauf si elles présentent un bénéfice thérapeutique.
- Tous les macrolides vrais peuvent être utilisés lors de l'allaitement sauf si l'enfant est traité sous cisapride car il existe un risque de torsade de pointe.

2.3.3. Macrolides apparentés

2.3.3.1. Synergistines

La **pristinamycine** (PYOSTACINE®) est un antibiotique de la famille des streptogramines, classe apparentés aux macrolides. Elle est utilisée par voie orale dans le traitement des infections à staphylocoques, mais aussi dans celui des cellulites cervico-faciales et des sinusites maxillaires aiguës d'origine odontologique (ANSM, 2011). C'est l'antibiotique de choix lorsque les patients sont allergiques aux bêtalactamines (Casamajor et Descroix, 2009).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée dans la catégorie de risque B par la FDA.

- Aspect malformatif : les études chez l'animal, anciennes et incomplètes n'ont pas révélé de potentiel tératogène. Elle n'est pas tératogène chez le rongeur. (Jonville et Vial, 2012)
- Aspect fœtal/néonatal : quelques cas isolés ont fait état d'une utilisation sans conséquence pour le fœtus pendant la grossesse (Aubin et al, 1988).

Selon le CRAT, il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes exposées à la pristinamycine en cours de grossesse, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.

- Allaitement : il n'y a pas de donnée publiée sur la pristinamycine pendant l'allaitement. Toutefois aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées par pristinamycine, qui est un antibiotique également utilisé en pédiatrie, d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préfèrera utiliser, si possible, l'érythromycine, mieux connue au cours de la grossesse.**
  - **Dans les indications où l'érythromycine n'est pas adaptée, l'utilisation de la pristinamycine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **On préférera un antibiotique mieux évalué : soit un autre macrolide, soit un autre anti-staphylococcique comme l'orbénine.**
  - **Si ces alternatives ne sont pas adaptées, l'utilisation de la pristinamycine est envisageable, sauf si l'enfant est prématuré ou présente une pathologie ou prend un traitement susceptible d'interagir avec la pristinamycine ou si la durée du traitement est supérieure à 14 jours.**

(CRAT, consulté le 5/11/13, mise à jour 11/04/13)

2.3.3.2. Lincosamides

On retrouve notamment la **clindamycine** (DALACINE®) qui est une alternative après échec de l'amoxicilline ou lors d'allergies aux bêtalactamines (Casamajor et Descroix, 2009).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al. 2011, elle est compatible lors de la grossesse et lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal. Il n'a pas été retrouvé d'incidence anormale des malformations chez 647 nouveau-nés dont les mères avaient reçu de la clindamycine par voie orale ou vaginale au cours du 1er trimestre (Briggs et al, 2011).
- Aspect fœtal/néonatal : il n'a pas été rapporté de conséquences fœtales dans des études où la clindamycine a été utilisée par voie vaginale pour traiter la bactériose vaginale au-delà de 12 SA (Kurkinen-Räty et al, 2000), ou par voie orale en association à la quinine pour un paludisme chloroquinorésistant (McGready et al, 2001).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont nombreuses et rassurantes.

- Allaitement : la quantité reçue par l'enfant via le lait est très variable et peut atteindre 6% de la dose maternelle (en mg/kg). Chez un nouveau-né de 5 jours, bien portant par ailleurs, des selles sanglantes sont survenues au 3ème jour du traitement maternel par clindamycine (Mann, 1980). Les selles sont normalisées 12 heures après l'arrêt du traitement maternel. Rappelons également que chez les patients directement traités, la clindamycine peut entrainer une colite pseudomembraneuse. Cependant, selon Hale (2012), ce cas est considéré comme rare et la clindamycine est largement utilisée en pédiatrie sans effet indésirable rapporté.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **La clindamycine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable de ne pas allaiter pendant un traitement par clindamycine selon le CRAT, mais certains auteurs** (Roche, 2010 ; Briggs et al, 2011 ; Hale, 2012) **classifient la clindamycine comme compatible avec l'allaitement.**
  - **Toutefois, en cas d'administration d'une dose unique (dans le cas d'une antibioprophylaxie lors d'une césarienne par exemple), il n'est pas nécessaire de différer l'allaitement.**

(CRAT, consulté le 6/11/13, mise à jour 22/09/11)

EN RÉSUMÉ

- La **clindamycine** peut être prescrite au cours de la grossesse et la **pristinamycine** reste envisageable si l'indication est bénéfique et justifiée.
- L'utilisation des macrolides apparentés est à éviter par prudence lors de l'allaitement.

2.3.4. Tétracyclines

Parmi les tétracyclines, seule la doxycycline (GRANUDOXY®, DOXY®,…) présente un intérêt en odontologie dans les cas de parodontite agressive localisée (ANSM, 2011) mais elle est aussi utilisée comme antipaludéen.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle est classée dans la catégorie de risque D par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de grossesse et compatible au cours de l'allaitement.

- Aspect malformatif : de façon générale, les cyclines ne sont actuellement pas considérées comme tératogènes (Jonville et Vial, 2012). Les données cliniques sont nombreuses et rassurantes pour la doxycycline, sans augmentation apparente du risque malformatif par rapport à la population générale, ni d'association avec des malformations spécifiques chez plus de 3500 femmes enceintes potentiellement exposées au cours du 1er trimestre (Briggs et al, 2011 ; Czeizel et Rockenbauer, 1997).

Selon le CRAT, les données chez les femmes enceintes exposées à la doxycycline au 1er trimestre sont très nombreuses et rassurantes.

- Aspect fœtal/néonatal : en cas de traitement par une cycline après le début de la période de minéralisation des bourgeons dentaires (à partir de 14 SA), il existe un risque de dyschromie dentaire (Demers et al, 1968). En effet, les cyclines se déposent sur des matrices calcifiées et peuvent ainsi entrainer des effets indésirables sur l'os et les dents (Briggs et al, 2011). Celles administrées au 3ème trimestre pour des traitements prolongés supérieurs à 15 jours, sont susceptibles de colorer les dents de lait du futur enfant, sans hypoplasie de l'émail ni prédisposition aux caries. Ce risque ne concerne pas les dents définitives dont la minéralisation ne commence qu'après la naissance (CRAT ; Jonville et Vial, 2012).

- Allaitement : la quantité de tétracycline ingérée via le lait lors d'une prise unique ou d'un traitement de quelques jours est faible : l'enfant reçoit environ 4 à 8% de la dose maternelle (en mg/kg). Il n'y a pas de donnée sur les traitements prolongés (acné, paludisme). La doxycycline a une demi-vie longue (16 à 22 heures), ce qui est un facteur de risque d'accumulation de la molécule chez le nouveau-né allaité.

Certains auteurs (Ferreira, 2007 ; Roche, 2010 ; Briggs et al, 2011 ; Hale, 2012) se prononcent en faveur d'un traitement d'une semaine au cours de l'allaitement. Aucun évènement particulier n'a été relevé à ce jour chez les enfants allaités de mères traitées par doxycycline (en particulier pas de colorations des dents de laits) d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Au 1er trimestre il est possible d'utiliser la doxycycline selon le CRAT mais d'autres auteurs** (Ferreira, 2007 ; Roche, 2010 ; Jonville et Vial, 2012) **préfèrent la proscrire par mesure de précaution.**
  - **Au delà du 1er trimestre, on préfèrera si possible un autre antibiotique, surtout si le traitement doit être prolongé. Elle est ainsi contre-indiquée à partir du 2ème trimestre.**
  - **Cependant, dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation reste envisageable, même au delà du 1er trimestre. Le risque encouru pour l'enfant à naître étant celui d'une coloration des dents de lait selon le CRAT.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Si une cycline est vraiment nécessaire, l'utilisation de la doxycycline est envisageable en traitement de courte durée (une semaine)**.

(CRAT, consulté le 6/11/13, mise à jour 2/04/13)

2.3.5. Nitro-imidazolés

Le **métronidazole** (FLAGYL®,…) est un antibiotique antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés. Il est utilisé par voie injectable, orale (seul ou en association avec la spiramycine), vaginale (seul ou en association avec la nystatine et la néomycine) et locale (cutanée et dentaire). Il est notamment prescrit en parodontologie et son association avec un

autre antibiotique est intéressante lors d'infections sévères ou après échec d'une monothérapie (Casamajor et Descroix, 2009).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un faible risque au cours de la grossesse et une éventuelle toxicité au cours de l'allaitement.

- Aspect malformatif : les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Une méta-analyse portant sur plus de 2500 grossesses exposées au 1er trimestre a conclu à l'absence d'effet tératogène du métronidazole (Caro-Paton et al, 1997).
- Aspect fœtal/néonatal : un doute a été émis sur le risque d'effet mutagène chez l'animal. Cependant il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de cancer chez des enfants de moins de 5 ans exposés *in utero* à la molécule (Thapa et al, 1998).

Son utilisation pendant la grossesse a longtemps été discutée en raison d'études anciennes ayant suggéré une augmentation du risque d'anomalies congénitales (Jonville et Vial, 2012). Cependant, selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées au métronidazole au cours de la grossesse sont maintenant très nombreuses et rassurantes.

- Allaitement : la quantité de métronidazole ingérée via le lait en cas de prise maternelle orale ou intraveineuse est importante : l'enfant reçoit jusqu'à 34% de la dose pédiatrique (en mg/kg) et la concentration plasmatique chez l'enfant peut atteindre 32% de celle de sa mère en doses répétées. Environ 70 cas d'enfants allaités par des mères sous métronidazole par voie générale (pendant 7 à 10 jours) sont publiés dans la littérature. Seuls quelques rares cas de diarrhées bénignes et une candidose buccale sont rapportés chez des nouveau-nés dont les mères recevaient du métronidazole par voie intraveineuse et de l'ampicilline. Mais aucun lien de causalité avec le métronidazole n'a été établi (CRAT, Briggs et al, 2011 ; Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du métronidazole est possible quel que soit le terme de la grossesse**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Son utilisation est possible lors d'un traitement vaginal en raison d'un passage systémique faible.**
  - **Son utilisation est envisageable lors d'un traitement court per os ou intraveineuse (7 à 10 jours).**

(CRAT, consulté le 6/11/13, mise à jour 16/05/13)

2.4. Antifongiques

Lors d'une candidose buccale, la prescription d'un antifongique local est dans un premier temps recommandé. Cependant, la candidose buccale est souvent associée à d'autres localisations : organes génitaux, pharynx, œsophage…, impliquant également un traitement systémique (Casamajor et Descroix, 2009).

2.4.1. Polyéniques

2.4.1.1. Amphotéricine B

L'amphotéricine B (FUNGIZONE®) est utilisée par voie orale ou injectable.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est compatible lors de la grossesse et probablement lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal avec toutes les formulations d'amphotéricine B. Aucun cas de malformations congénitales n'a été rapporté avec l'utilisation de celle-ci lors de la grossesse (Briggs et al, 2011) mais une exposition au 1er trimestre par voie injectable n'a été retrouvée que dans une dizaine de cas, ce qui n'autorise aucune conclusion (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre de grossesse sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'a été retenu à ce jour.

- Aspect fœtal/néonatal : par voie orale, elle n'est pratiquement pas absorbée. Par voie injectable, ses effets indésirables sont une toxicité rénale.

  Les données sur son passage placentaire suggèrent une rétention du produit à ce niveau avec de possibles conséquences rénales chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse (Dean et al, 1994). Chez le fœtus, cette atteinte se traduit par une diminution du liquide amniotique. De rares cas d'insuffisance rénale modérée et transitoire ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse à l'amphotéricine B non liposomale par voie injectable selon le CRAT.

Cependant, d'après l'analyse d'une quarantaine de cas isolés comportant un traitement par amphotéricine B conventionnelle, à différentes périodes de la grossesse, aucune anomalie fœtale ou néonatale n'a été relevée en dehors d'une élévation modérée et transitoire de la créatinine plasmatique chez deux nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse ou ayant interrompu le traitement 4 semaines avant l'accouchement (Dean et al, 1994 ; King et al, 1998 ; Njoku et al, 2010).

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation de l'amphotéricine B au cours de l'allaitement. Elle est probablement excrétée dans le lait maternel (Briggs et al, 2011 ; Hale, 2012) mais cette dernière n'est pratiquement pas absorbée par voie orale chez l'adulte traité selon le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de l'amphotéricine B est possible quel que soit le terme de la grossesse compte tenu du bénéfice attendu**
  - **En cas d'utilisation de la forme injectable en fin de grossesse, une surveillance du liquide amniotique et un bilan de la fonction rénale du nouveau-né sont justifiés.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'amphotéricine B par voie orale est possible.**
  - **Il est toutefois préférable de suspendre l'allaitement en cas de traitement par voie injectable**.

(CRAT, consulté le 7/11/13, mise à jour 7/10/12)

2.4.1.2. Nystatine

La nystatine (MYCOSTATINE®) est utilisée par voie orale, vaginale et auriculaire.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est compatible lors de la grossesse et lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : Plusieurs études épidémiologiques ayant évalué son utilisation obstétricale par voie vaginale, avec plus de 1800 grossesses exposées au 1er trimestre, n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque tératogène (Jonville et Vial, 2012).
- Aspect fœtal/néonatal : aucune anomalie fœtale ou néonatale particulière n'a été décrite.

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la nystatine sont très nombreuses et rassurantes. De plus le passage systémique est faible par ces voies d'administration.

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation de la nystatine lors de l'allaitement. La nystatine n'est pratiquement pas absorbée par ces voies d'administration chez l'adulte traité (Hale, 2012) et aucun effet indésirable n'a été rapporté (Ferreira, 2007)

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de la nystatine est possible quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la nystatine est possible.**

(CRAT, consulté le 7/11/13, mise à jour 5/04/13)

2.4.2. Imidazolés

2.4.2.1. Miconazole

Le miconazole (DAKTARIN®) est un antifongique local utilisé par voie cutanée, vaginale et gingivale.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé en risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), il est compatible par voie topique lors de la grossesse et probablement lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : il n'est pas tératogène chez l'animal et aucun effet malformatif n'a été rapporté en clinique.
- Aspect fœtal/néonatal : aucun effet foetotoxique n'a été rapporté (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données publiées sur les femmes enceintes exposées au miconazole sont très nombreuses et rassurantes. De plus, le passage systémique par ces voies d'administration est faible.

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation du miconazole lors de l'allaitement. Cependant, l'usage des antifongiques locaux est probablement fréquent et aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités. Par ailleurs, le passage systémique des antifongiques locaux est généralement très faible d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du miconazole est possible quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation du miconazole par voie locale est possible.**

(CRAT, consulté le 8/11/13, mise à jour 5/04/13)

2.4.2.2. Econazole

L'éconazole (MYCOAPAISYL®, DERMAZOL®,…) est un antifongique local utilisé par voie cutanée ou vaginale.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : selon le CRAT, les données publiées sur les femmes enceintes exposées à l'éconazole sont nombreuses et rassurantes. De plus le passage systémique par ces voies d'administration est faible.
- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation de l'éconazole lors de l'allaitement. Cependant, l'usage des antifongiques locaux est probablement fréquent et

aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités. Par ailleurs le passage systémique des antifongiques locaux est généralement très faible d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préfèrera le miconazole, antifongique local mieux connu au cours de la grossesse.**
  - **Si l'éconazole présente un avantage thérapeutique, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'éconazole par voie locale est possible.**

(CRAT, consulté le 8/11/13, mise à jour 5/04/13)

2.4.2.3. Fluconazole

Le fluconazole (TRIFLUCAN®, BEAGYNE®) est un antifongique systémique bistriazolé, utilisé par voie injectable et orale.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé dans la catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un risque lors de la grossesse.

- Aspect malformatif : chez le rat, à une dose 10 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme, le fluconazole provoque une augmentation des fentes palatines, des anomalies urinaires et des anomalies de l'ossification (Giavani et Menegola, 2010).

Cinq observations d'enfants malformés exposés *in utero* à de fortes posologies de fluconazole au long cours sont rapportées dans la littérature (au moins deux d'entre eux sont frères) (Lopez-Rangel et Van Allen, 2005) :

- les doses de fluconazole reçues par les mères sont élevées (400 à 800 mg/j, voire plus)
- les durées de traitement sont longues (plusieurs mois dont le 1er trimestre)
- le tableau malformatif regroupe essentiellement des anomalies osseuses :
  - atteintes du crâne : craniosténoses (en particulier brachycéphalie), fontanelle antérieure large

- dysmorphie faciale avec hypoplasie des os de la face
- malformations des membres (en particulier synostose radiohumérale et métacarpophalangienne, incurvation des os longs, contractures articulaires, fractures spontanées
- deux de ces enfants présentent une malformation cardiaque et deux une fente palatine.

- la fréquence de ce tableau ne peut être calculée (car sa mise en évidence ne repose que sur des cas isolés).

En revanche, plusieurs études prospectives avec plus de 1700 femmes enceintes exposées au 1er trimestre ne confirment pas ce risque pour les doses faibles (≤300 mg en dose cumulée) et/ou les traitements de courte durée (Norgaard et al, 2008).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes traitées par fluconazole au 1er trimestre à posologie faible et en traitement de courte durée (le plus souvent 150mg/j en dose unique pour candidose vaginale) sont très nombreuses et rassurantes.

- Aspect fœtal/néonatal : en théorie, le risque d'un traitement prolongé aux 2ème et 3ème trimestres serait celui d'une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né (Jonville et Vial, 2012).

- Allaitement : la quantité de fluconazole ingérée via le lait est importante : l'enfant reçoit environ 15 % de la dose maternelle (en mg/kg) (calcul effectué sur un petit effectif). Dans des douleurs mammaires attribuées, sans confirmation microbiologique, à une origine infectieuse, le fluconazole est parfois prescrit à raison de 100 à 200 mg/j pendant 2 à 3 semaines en cours d'allaitement.

Aucun événement particulier n'est observé à ce jour chez les enfants allaités d'après le CRAT. Il serait probablement compatible avec l'allaitement selon Briggs et al (2011) et Hale (2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Dans les candidoses vaginales, une prise unique de 150 mg de fluconazole est possible quel que soit le terme de la grossesse d'après le CRAT.**
  - **Dans les mycoses systémiques, selon Jonville et Vial (2012), son utilisation est envisageable pour des traitements de courte durée et à faible dose (<300mg/jr) si l'indication est justifiée.**

    Mais il est déconseillé pour des traitements prolongés et à forte dose (≥300 mg/jr).
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de fluconazole par voie orale, à la dose de 100 à 200 mg/j sans dépasser 2 à 3 semaines de traitement, est envisageable si le bénéfice attendu est réel.**

(CRAT, consulté le 8/11/13, mise à jour 10/04/13)

2.4.2.4. Kétoconazole

Le kétoconazole (KETODERM®, NIZORAL®) peut être utilisé par voie orale et cutanée pour le traitement de candidoses vaginales.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé en risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), il est probablement compatible lors de la grossesse par voie topique et lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : à forte dose, le kétoconazole est tératogène chez le rongeur (Giavani et Menegola, 2010). Un effet tératogène (anomalies des membres) a été discuté dans deux observations (Cabou et al, 2003). Cependant, ce risque potentiel n'a pas été confirmé dans une étude prospective impliquant 660 femmes enceintes exposées au 1er trimestre (Buchaille et al, 2010) et une étude cas-témoins avec environ 50 000 nouveau-nés exposés (Kazi et al, 2005).
- Aspect fœtal/néonatal : en théorie, le risque d'un traitement prolongé serait celui d'une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né exposé à un stade tardif de la grossesse ou celui d'anomalies du développement sexuel d'un fœtus mâle en raison d'une diminution possible de la testostéronémie (Jonville et Vial, 2012).

Selon le CRAT, les données disponibles chez les femmes exposées au kétoconazole par voie orale au 1er trimestre sont nombreuses et rassurantes. De plus, le passage systémique est négligeable après application cutanée.

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation du kétoconazole lors de l'allaitement. Cependant, l'usage des antifongiques locaux est probablement fréquent et aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités. Par ailleurs, le passage systémique des antifongiques locaux est généralement très faible.

Cependant, en juin 2010, l'ANSM a décidé de suspendre l'AMM du kétoconazole par voie orale (NIZORAL®) en raison de son hépatotoxicité. Il n'est actuellement indiqué que par voie cutanée.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du kétoconazole par voie cutanée est possible.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Son utilisation par voie cutanée est possible.**

(CRAT, consulté le 8/11/13, mise à jour 5/04/13)

EN RÉSUMÉ

Si un antifongique est nécessaire

- **L'amphotéricine B** est la molécule de choix dans le traitement de la candidose buccale.
- Les imidazolés étant plus efficaces, le **miconazole** peut être utilisé lors d'une indication topique mais le **fluconazole** est à réserver dans les situations où le bénéfice attendu est réel chez la femme enceinte et allaitante. (Casamajor et Descroix, 2009)

2.5. Antiviraux

2.5.1. Traitements antiviraux du groupe Herpès.

L'aciclovir (ZOVIRAX®) est un antiviral des infections à l'herpès virus (*Herpes simplex* type 1 et 2 et varicelle-zona). Il est utilisé par voie orale, injectable, cutanée et oculaire. La biodisponibilité de l'aciclovir par voie orale est faible (environ 20%). L'aciclovir passe le placenta et les concentrations maternelles et fœtales sont équivalentes.

Le valaciclovir (ZELITREX®) est un antiviral utilisé par voie orale dans les infections à l'herpès virus (*Herpes simplex* type 1 et 2, varicelle-zona et cytomégalovirus).
C'est la prodrogue de l'aciclovir : il est rapidement et entièrement métabolisé en aciclovir. Les concentrations plasmatiques d'aciclovir après prise de valaciclovir sont 3 à 5 fois supérieures à celles obtenues après prise orale d'aciclovir.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Ils ont été classés dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), ils sont compatibles lors de la grossesse et au cours de l'allaitement.

- Aspect malformatif : les données animales ne montrent pas d'effet tératogène. Dans trois études portant sur le suivi de plus de 2300 femmes exposées au 1er trimestre de grossesse à l'aciclovir, 243 au valaciclovir et 33 au famciclovir, l'incidence des malformations était comparable à celles attendues (Pasternak et Hviid, 2010 ; Stone et al, 2004).
- Aspect fœtal/néonatal : aucun effet indésirable chez le fœtus ou le nouveau-né attribué à l'utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir lors de la grossesse n'a été rapporté. Une étude ayant identifié 995 grossesses exposées à l'aciclovir topique ne montre pas de conséquences sur le risque de FCS, de malformation, de petit poids de naissance ou de prématurité par rapport à la population non exposée (Ratanajamit et al, 2003). De plus, l'utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir en fin de grossesse dans différents essais cliniques ayant évalué leur intérêt dans la prophylaxie de l'herpès génital récurrent n'a pas été associé à des effets indésirables néonatals particuliers (Hollier et Wendel, 2008).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées à l'aciclovir et au valaciclovir au cours de la grossesse sont nombreuses et rassurantes.

- Allaitement : la quantité d'aciclovir ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) moins de 4% de la dose pédiatrique usuelle (calcul effectué sur un petit effectif).

Aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de l'aciclovir et du valaciclovir est possible quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration.**
  - **Dans la prévention des récurrences herpétiques, le traitement per os pendant toute la durée de la grossesse sera évalué au cas par cas du fait de données limitées.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'aciclovir et du valaciclovir est possible.**

(CRAT, consulté le 10/11/13, mise à jour 12/07/11)

2.5.2. Traitement antirétroviraux du VIH

Les traitements antirétroviraux du VIH permettent de traiter la femme séropositive et de réduire fortement le risque de transmission mère-enfant, qui est actuellement de 1 à 2% (15 à 20% en l'absence de traitement) d'après Jonville et Vial (2012). Ils représentent un intérêt chez la femme enceinte et allaitante en raison des bénéfices thérapeutiques attendus pour la mère et l'enfant malgré les risques encourus. Ils ne sont pas indiqués dans notre pratique odontologique mais il peut être intéressant de connaitre leurs effets lors de la grossesse et de l'allaitement.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Aspect malformatif : les données animales retrouvent des malformations du système nerveux central, des anomalies squelettiques et une diminution de la croissance et de la survie avec certains antirétroviraux. En clinique, la plupart des grandes études ayant suivi plus de 6000 grossesses exposées au 1er trimestre, n'ont pas confirmé d'augmentation du risque malformatif avec la majorité des antirétroviraux. Un risque de fente labiopalatine a été observé avec les antirétroviraux comme éfavirenz, lamiduvine, névirapine, lopinavir, ritonavir et zidovudine.

- Aspect fœtal/néonatal : chez le nouveau-né exposé *in utero*, des anémies, des leucopénies et de rares cas de toxicité mitochondriale associant atteintes hématologiques, métaboliques et troubles neurologiques, ont été rapportés avec la zidovudine ou la lamivudine. Un risque accru de prématurité et de faible poids de naissance a également été évoqué ainsi qu'une incidence élevée de cancers du système nerveux central.
- Les risques maternels sous ces traitements sont une cytopathie mitochondriale avec troubles pancréatiques, hépatiques, rénaux, neuromusculaires, métaboliques avec acidose lactique, une dyslipidémie et une hyperglycémie.
- Allaitement : il est fortement déconseillé d'allaiter en raison du risque de transmission du VIH à l'enfant et de la toxicité potentielle pour le nourrisson.

EN PRATIQUE

- **Un traitement antirétroviral peut être débuté ou poursuivi pendant la grossesse avec des antirétroviraux de choix tels que la lamiduvine, la zidovudine, le lopinavir, le saquinavir et l'indinavir.**
- **L'allaitement est déconseillé en cas de séropositivité.**

(Jonville et Vial, 2012 ; Delaloye et al, 2006)

2.6. Antiseptiques locaux

Les antiseptiques sont des anti-infectieux d'action topique, actifs sur les micro-organismes présents sur la peau et les muqueuses. Ils détruisent de nombreux agents infectieux ou inhibent leur croissance sur les tissus vivants. Ils sont utilisés en chirurgie dentaire et en stomatologie pour prévenir le risque d'infection en pré, per et postopératoire ou pour traiter la pathologie infectieuse lors de suites chirurgicales, les stomatites bactériennes, virales ou mycosiques et les pathologies parodontales, périapicales et carieuses (Muster, 2008).

2.6.1. Principales familles d'antiseptiques

Les principales familles d'antiseptiques utilisées en odontologie sont répertoriées dans le tableau 4, ci-dessous.

Tableau 4 : Principales familles d'antiseptiques utilisées en odontologie (d'après Casamajor et Descroix, 2009 ; Muster, 2008)

Famille d'antiseptiques		Molécule(s) composante(s)	Spécialités
Biguanides		Chlorhexidine	Eludril®, Paroex®
Halogénés	Chlorés	Hypochlorite de sodium	Dakin Cooper®
	Iodés	Povidone iodée	Bétadine®
Ammoniums quaternaires		Chlorobutanol, cétylpyridinium	Alodont®
Hexahydropyrimidines		Hexétidine	Hextril®, Givalex®
Phénols		Thymol, méthylsalicate, menthol	Listérine®
		Lévomenthol, acide salicylique	Synthol liquide®
		Thymol, lévomenthol	Glyco-thymoline 55®
Alcools		Alcool éthylique	Ethanol 70°
		Alcool benzylique	Biseptine®
Oxydants		Peroxyde d'hydrogène	Dentex®, Eau oxygénée Gifrer®
Carbanilides		Triclocarban	Septivon®, Solubacter®
D'origine végétale		Sanguinarine	Veadent®

Cependant, nous traiterons seulement les familles d'antiseptiques les plus employées dans notre pratique, ayant fait preuve de leur activité ou de leur innocuité au niveau de la sphère buccale, à savoir : les biguanides, les dérivés halogénés iodés, les ammoniums quaternaires et les hexahydropyrimidines (Muster, 2008 ; Ministère de la Santé et des solidarités, 2006).

2.6.2. Chlorhexidine

La chlorhexidine est un antiseptique de la famille des biguanides possédant une activité bactéricide et antifongique sur *Candida albicans* (Casamajor et Descroix, 2009).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est compatible lors de la grossesse et probablement lors de l'allaitement.

- Grossesse : aucun effet fœtal n'a été observé dans les études animales et aucun effet indésirable n'a été rapporté chez le nouveau-né suite à l'utilisation de la chlorhexidine lors

du travail et de l'accouchement. De plus, les concentrations plasmatiques de chlorhexidine sont très faibles lors de son utilisation par voie locale.

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur son utilisation au cours de l'allaitement. Cependant, la quantité de chlorhexidine présente dans le lait maternel serait insignifiante du fait d'un faible passage systémique par la voie topique.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **L'utilisation de la chlorhexidine est possible.**

(Briggs et al, 2011)

2.6.3. Povidone iodée

La povidone iodée, dérivé iodé de la famille des halogénés, est un antiseptique bactéricide à large spectre, sporicide, fongicide sur les levures et champignons filamenteux, et virucide (Casamajor et Descroix, 2009).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en risque D par la FDA. S'il existe un faible passage systémique de la povidone appliquée sur la peau, celui-ci devient important en cas d'application prolongée et répétée sur une peau lésée ou sur une surface étendue. (Jonville et Vial, 2012)

- Aspect malformatif : en clinique, il n'existe pas de données pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la povidone iodée au 1er trimestre de grossesse.
- Aspect fœtal/néonatal : après la 12ème semaine de grossesse, la thyroïde fœtale commence à fixer l'iode et toute surcharge iodée peut entrainer une hypothyroïdie fœtale, biologique ou clinique (Bachrach et al, 1984). Le passage systémique de dérivés iodés peut entrainer une hypothyroïdie néonatale transitoire. Celle-ci est réversible si l'administration a lieu au cours du 2ème trimestre mais, en fin de grossesse, elle peut donner lieu à un goître chez le nouveau-né. Ces cas sont le plus souvent rapportés après application d'antiseptiques iodés sur les muqueuses maternelles au moment de l'accouchement (Koga et al, 1995). Seul un cas d'hypothyroïdie a été rapporté chez le nouveau-né d'une mère ayant utilisé la povidone iodée par voie cutanée durant toute la grossesse sur une surface étendue (Danziger et al, 1987).

- Allaitement : de même, un cas d'hypothyroïdie a été rapporté après des applications répétées de povidone iodée au cours de l'allaitement (Danziger et al, 1987). Lors d'une application cutanée, la quantité absorbée est faible mais l'iode peut être rapidement accumulée dans le lait maternel lorsque les concentrations plasmatiques sont importantes chez la mère suite à des utilisations répétées et prolongées (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'application cutanée de povidone iodée est possible au cours de la grossesse, si elle est ponctuelle, sur une zone intacte et peu étendue et de courte durée (7-10 jours).**
  - **Mais son utilisation répétée et sur une longue durée est contre-indiquée à partir du 2ème trimestre de grossesse** (Jonville et Vial, 2012).
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable de ne pas utiliser la povidone iodée** (Hale, 2012).

2.6.4. Ammonium quaternaire et hexétidine

Les **ammoniums quaternaires** ont un spectre d'activité assez étroit : bactéricide ou bactériostatique sur les bactéries à Gram + et faiblement fongistatique et virucide.
L'hexétidine a une activité bactéricide prédominante sur les bactéries à Gram +, mais son efficacité serait moindre que celle de la chlorhexidine.
Ils sont utilisés pour le traitement local d'appoint des infections buccodentaires et des soins postopératoires en stomatologie (Casamajor et Descroix, 2009 ; Muster, 2008).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'effet de ces médicaments lors de la grossesse et lors de l'allaitement est mal, voire inconnu. Il n'existe aucune donnée publiée sur leurs utilisations au cours de la grossesse et de l'allaitement. L'évaluation du risque éventuel lié à leurs utilisations est individuelle.
En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas les utiliser du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait et de leurs toxicités neurologiques potentielles chez le nourrisson.
Cependant, le passage systémique de ces médicaments semblerait faible par voie topique.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **En raison de données inexistantes ou limitées, l'utilisation d'ammoniums quaternaires ou d'hexétidine est à éviter par prudence.**
  - **On préférera si possible la chlorhexidine, antiseptique mieux connu au cours de la grossesse et de l'allaitement.**

(VIDAL, consulté le 14/11/13, mise à jour 19/09/13)

EN RÉSUMÉ

- La **chlorhexidine** est l'antiseptique oral de choix chez la femme enceinte et allaitante.
- De façon générale, l'utilisation des antiseptiques oraux doit être précise et limitée dans le temps (10 jours) car des effets indésirables peuvent apparaitre à long terme.

2.7. Antalgiques

La femme enceinte est fréquemment sujette à des douleurs non spécifiques telles que des lombalgies, des céphalées, des douleurs dentaires,… En plus de l'acte thérapeutique, un traitement médicamenteux symptomatique de la douleur ou de la fièvre peut être proposé en adaptant le choix du médicament à l'intensité de la douleur et à la période de la grossesse.

2.7.1. Antalgiques non opioïdes

Ils concernent les douleurs de faible intensité dites de palier I selon l'OMS (entre 0 et 4 sur une échelle visuelle analogique (EVA)).

2.7.1.1. Paracétamol

Le paracétamol (DOLIPRANE®, DAFALGAN®,…) est l'antalgique et l'antipyrétique le plus communément utilisé et le mieux connu lors de la grossesse et lors de l'allaitement.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé dans la catégorie de risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), il est compatible avec une grossesse et avec l'allaitement.

- Aspect malformatif : au 1er trimestre, une revue exhaustive de différentes études épidémiologiques portant sur plusieurs milliers de grossesses exposées au paracétamol a confirmé l'absence d'augmentation du risque global de malformations et l'absence d'association avec le risque de survenue de malformations cardiaques et rénales ou celui d'anomalie de fermeture du tube neural (Scialli et al, 2010).

  Une étude cas-témoins récente a même retrouvé un effet protecteur d'une consommation maternelle au 1er trimestre de grossesse pour pathologies fébriles, sur le risque de survenue de malformations telles que l'anencéphalie, le craniorachischisis, l'encéphalocèle, les fentes labiopalatine, les malformations de l'oreille et le gastroschisis (hernie de la paroi abdominale) (Feldkamp et al, 2010). Si quelques études ont évoqué un lien entre la prise de paracétamol et certaines malformations, toutes montrent un biais dans leur réalisation et les résultats ou encore une association fortuite, ne permettant donc pas de confirmation et de conclusion sur ce lien de causalité.

  Plus récemment, deux études de cohortes, réalisées à partir du registre danois des naissances ont retrouvé une augmentation du risque de cryptorchidie chez des nouveau-nés de mères exposées au cours des deux premiers trimestres de grossesse et ce en cas de traitement long de plus de 15 jours (Kristensen et al, 2011 ; Jensen et al, 2010). Cependant, selon Jonville et Vial (2012), la méthodologie et l'analyse statistique proposées rendent les résultats discutables et ne confirment donc pas ce lien de causalité, d'autant plus que ce risque est identifié uniquement au Danemark, pays où l'incidence des cryptorchidies est spontanément élevée, et non retrouvé en Finlande (Kristensen, et al, 2011). De même, selon le CRAT, le nombre important de données manquantes dans la partie épidémiologique et la méthodologie insatisfaisante de l'étude, doublée de résultats non concluants pour les parties expérimentales, ne permettent pas d'établir à ce jour un lien de causalité entre la prise de paracétamol en cours de grossesse et une augmentation de la fréquence des cryptorchidies.
- Aspect fœtal/néonatal : une association entre la prise de paracétamol au cours du 3ème trimestre et une majoration du risque de pré-éclampsie (Rebordosa et al, 2010) ou de prématurité chez les patientes ayant une pré-éclampsie connue (Rebordosa et al, 2009) a été suggérée. Mais selon Jonville et Vial (2012), ces résultats sont d'autant plus discutables que les auteurs évoquent eux-mêmes le rôle possible d'une prise de

paracétamol pour des céphalées, signe précurseur possible de ces complications. En revanche, cette équipe n'a pas retrouvé d'association entre la prise de paracétamol et le risque de petit poids de naissance, d'hypotrophie néonatale ou de mortinatalité (Rebordosa et al, 2009).

Par ailleurs, une majoration du risque d'asthme dans l'enfance a été discutée dans des études récentes lorsque la mère a été traitée par paracétamol au cours des 2ème et 3ème trimestres. Une analyse critique des huit études disponibles en 2010 souligne les résultats très divergents de ces dernières ainsi que les nombreuses limites à l'interprétation des études positives (Scialli et al, 2010). En l'absence d'étude randomisée permettant de vérifier ce risque, il n'est actuellement pas possible de valider une telle association d'après Jonville et Vial (2012).

Enfin, Brandlistuen et al (2013) ont écrit récemment qu'une exposition prénatale au paracétamol à long terme chez la femme enceinte engendrerait des conséquences néfastes sur le développement moteur et comportemental de l'enfant né, à l'âge de 3 ans. Cependant, les résultats de cette étude de cohorte mentionnent un risque plus faible lors d'une utilisation à court terme de paracétamol (entre 1 et 27 jours). Ainsi, ce risque ne semble être établi que pour des traitements à long terme chez la femme enceinte. De plus, les agences sanitaires n'ont actuellement pas encore donné suite à ce signal, ne remettant alors pas en cause l'utilisation du paracétamol, à doses thérapeutiques préconisées, chez la femme enceinte.

Selon le CRAT, les données publiées sont très nombreuses et rassurantes.

- Allaitement : la quantité de paracétamol ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit (en mg/kg/jour) jusqu'à 4% de la dose pédiatrique (calcul effectué après une prise maternelle unique par voie orale). Une publication fait état d'une quarantaine d'enfants allaités de mères sous paracétamol. L'usage du paracétamol en cours d'allaitement est très répandu et aucun effet notable n'est retenu à ce jour d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser du paracétamol à posologie usuelle quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation du paracétamol est possible.**

(CRAT, consulté le 19/11/13, mise à jour 16/11/10)

2.7.1.2. Aspirine ou acide acétylsalicylique

L'aspirine ou l'acide acétylsalicylique (ASPÉGIC®) est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines et fait également partie de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). C'est un antalgique et antipyrétique à une posologie entre 500 et 3000 mg/jour, un anti-inflammatoire à une posologie supérieure à 3000 mg/jour et un antiagrégant plaquettaire à de faibles doses entre 50 et 375 mg/jour.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'aspirine a été classée en catégorie de risque D par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est compatible à faible dose avec une grossesse mais les données humaines suggèrent un risque aux 1er et 3ème trimestres à forte dose. En effet, elle est tératogène et fœtotoxique chez l'animal à forte dose.

- Aspect malformatif : au 1er trimestre, comme avec les AINS, une augmentation du risque de FCS a été évoquée, mais qui ne serait significative que pour des prises d'aspirine à proximité de la conception (Li et al, 2003). Cependant, cette étude de cohorte n'a permis aucune conclusion formelle (Jonville et Vial, 2012). De plus, ce risque n'a pas été retrouvé dans une étude cas-témoins plus récente (Keim et Klebanoff, 2006).

  La prise d'aspirine au cours du 1er trimestre n'augmente pas le risque global de malformation congénitale selon une méta-analyse de 22 études (Koser et al, 2002) et une étude cas-témoins récente (Norgard et al, 2005). La seule étude apportant des précisions sur les doses d'aspirine confirme l'absence de majoration du risque malformatif chez les patientes exposées à 1 à 3 g/jour sur une courte durée (Czeizel et al, 2000).

  Le risque de certaines malformations spécifiques (cardiovasculaires, neurologiques, anomalies de fermeture du tube neural, hypospadias), évoquées dans certaines études, n'a pas été confirmé par la méta-analyse de Koser et al (2002). En revanche, cette dernière discute d'une augmentation faible mais significative du risque de gastroschisis ou de fente labiopalatine.

Néanmoins, selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'aspirine au 1er trimestre sont très nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

- Aspect fœtal et néonatal : compte tenu de son mécanisme d'action, le risque aux 2ème et 3ème trimestres et en période prénatal est commun à celui des AINS.

- Il s'agit d'une constriction prématurée partielle ou totale du canal artériel avec les conséquences cardiaques et vasculaires qui en découlent (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire...) (Alano et al, 2001) et d'une atteinte fœtale ou néonatale de la fonction rénale. Cette toxicité est majorée par une durée de prise longue. Des accidents aigus (insuffisance cardiaque voire mort fœtale *in utero*) peuvent survenir avec des prises très brèves à l'approche du terme.
- L'exposition à de fortes posologies d'aspirine avant 24 SA, en particulier en prises chroniques, doit être très prudente du fait de la maturation de l'appareil cardio-pulmonaire et de la fonction rénale du fœtus à cette période, même en l'absence d'effets toxiques rapportés à ce jour dans la littérature.
- Un allongement de la durée de la grossesse et du travail ainsi que des anomalies de l'hémostase maternelle et du nouveau-né (augmentation des pertes sanguines maternelles, hémorragies intracrâniennes chez le nouveau-né) ont également été décrits avec l'aspirine poursuivie jusqu'à l'accouchement à fortes doses.

Selon le CRAT, aux doses ≥ 500 mg/jour, l'aspirine peut provoquer une toxicité fœtale et/ou néonatale cardiaque et/ou rénale, parfois irréversible, voire fatale, en particulier à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 SA).

- <u>Allaitement</u> : selon Briggs et al (2011), elle présenterait une toxicité potentielle en raison de données limitées. La quantité d'aspirine ingérée via le lait varie en fonction de la dose et de la durée du traitement maternel.
  - Lors d'une prise maternelle unique d'aspirine de 500 mg à 1500 mg, la quantité ingérée par l'enfant est faible. Il reçoit 2 à 14% de la dose pédiatrique de 10 mg/kg (dosage effectué dans le lait chez une cinquantaine de mères).
  - Lors d'une prise maternelle chronique d'aspirine ≥ 2 g/j, la quantité ingérée par l'enfant est importante en raison d'un risque d'accumulation dans le lait. Les concentrations sanguines chez l'enfant sont alors proches des concentrations thérapeutiques (mesures effectuées sur un petit effectif).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Jusqu'au début du 6ème mois (24 SA) l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/j est possible ponctuellement. Les prises chroniques sont à éviter.**
  - **Au-delà du début du 6ème mois (24 SA) l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/j est formellement contre-indiquée.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **la prise ponctuelle d'aspirine est possible quelle que soit la posologie.**
  - **la prise répétée d'aspirine à posologie antalgique ou anti-inflammatoire est contre-indiquée.**

(CRAT, consulté le 14/11/13, mise à jour 17/07/13 ; Jonville et Vial, 2012)

2.7.1.3. AINS

Les AINS à indication et à posologie antalgique seront étudiés par la suite dans le chapitre des anti-inflammatoires.

EN RÉSUMÉ

Pour les antalgiques non opioïdes (palier I) :

- Grossesse
  - Le **paracétamol** reste l'antalgique de choix et de référence chez la femme enceinte, malgré des études récentes insuffisantes pour le remettre en cause.
  - **L'aspirine** peut être utilisée **ponctuellement** jusqu'au début du 6ème mois de grossesse (24 SA). **Au-delà de 24 SA, l'aspirine ≥ 500 mg/j est formellement contre-indiquée**.
- Allaitement
  - L'utilisation du **paracétamol et de l'aspirine** en prise unique est possible.

(CRAT, consulté le 26/11/13, mise à jour 30/07/13 ; Jonville et Vial, 2012)

2.7.2. Antalgiques opioïdes faibles

Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à intenses dites de palier II selon l'OMS (entre 4 et 6 sur EVA).

2.7.2.1. Codéine et dihydrocodéine

La **codéine** est un dérivé morphinique, antitussif au niveau central et antalgique.
Elle est associée à un antalgique non opioïde tel que le paracétamol (KLIPAL CODÉINE®, DAFALGAN CODÉINE®, CODOLIPRANE®), l'aspirine (SÉDASPIR®) ou l'ibuprofène (ANTARÈNE CODÉINE®) pour son action antalgique.
Seule (CODEDRILL®, PADERYL®), elle présente essentiellement une action antitussive.
La **dihydrocodéine** (DICODIN®), dérivée de la codéine, lui est assimilée de par ses structures chimiques très proches.

La codéine et la dihydrocodéine sont métabolisées au niveau du foie pour partie en morphine (5%) par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). En raison du polymorphisme génétique de celui-ci, certains sujets (métaboliseurs ultra-rapides) sont exposés à des concentrations élevées de morphine. L'activité du cytochrome étant variable, il est ainsi difficile, pour un individu donné, de prévoir l'efficacité et le risque d'effets indésirables.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

La codéine et la dihydrocodéine ont été classées dans la catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un risque au cours de la grossesse et les données limitées une toxicité potentielle au cours de l'allaitement.

- Aspect malformatif : la codéine n'est pas tératogène chez le rat et le lapin mais retrouve une certaine toxicité chez le hamster et la souris. Au 1er trimestre, deux études prospectives n'ont pas montré d'augmentation du taux global de malformations majeures avec la codéine (Briggs et al, 2011). Cependant, l'une d'elle évoque un surcroît modéré de malformations de l'appareil respiratoire qui n'a jamais été confirmé, d'après Jonville et Vial (2012).

  De plus, des études cas-témoins anciennes avaient évoqué diverses malformations notamment cardiovasculaires et des fentes labiopalatines (Briggs et al, 2011). Si le risque de fente labiopalatine n'a pas été confirmé par des études plus récentes (Broussard et al,

2011), une faible augmentation du risque de malformation cardiaque avec la codéine est encore suspectée (Broussard et al, 2011 ; Källén et Otterblad Olausson, 2003 ; Shaw et al, 1992) mais non confirmée à ce jour d'après le CRAT.

En revanche, deux études cas-témoins ne retrouvent pas de lien entre la codéine et un risque d'anomalie de fermeture du tube neural (Broussard et al, 2011 ; Shaw et al, 1998).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont nombreuses et rassurantes.

Pour la dihydrocodéine, les données sont peu nombreuses mais aucun cas de malformation n'a été évoqué (Briggs et al, 2011) et les données rassurantes de la codéine peuvent lui être extrapolées selon Jonville et Vial (2012).

- Aspect fœtal/néonatal : aux 2ème et 3ème trimestres, l'activité enzymatique du foie fœtal ne permet pas d'activer la codéine en morphine. Le fœtus et le nouveau-né métabolisent ainsi moins bien la codéine, ce qui augmente la durée d'exposition et le risque d'effet indésirable.

  Les effets respiratoires de la codéine sont modérés mais une dépression respiratoire néonatale est théoriquement possible en cas de prise avant ou pendant le travail, ce qui est notamment observé pour la dihydrocodéine (Briggs et al, 2011).

  Des syndromes de sevrage chez le nouveau-né ont été rapportés avec des opioïdes légers dont la codéine, après usage jusqu'à l'accouchement à doses supra thérapeutiques ainsi qu'à dose thérapeutique (Khan et Chang, 1997). Ils se manifestent 2 à 3 jours après la naissance et associent : troubles digestifs (vomissement, diarrhée), irritabilité, difficultés d'alimentation, sueurs, cri aigu, hypertonie, trémulations, tremblements et plus rarement convulsions. Selon le CRAT, le délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

  Enfin, deux cas d'accident vasculaire cérébral ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés à la codéine quelques semaines avant l'accouchement (Reynolds et al, 2007).

- Allaitement : la quantité de codéine ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) jusqu'à 7% de la dose maternelle (calcul effectué sur un petit effectif). La codéine étant métabolisée en morphine, l'enfant allaité reçoit ainsi de la codéine et de la morphine via le lait.

- Lors de traitements brefs en suites de couches, à raison en moyenne de 4 prises de 60 mg de codéine, les concentrations plasmatiques de morphine chez les enfants allaités peuvent atteindre 20 % des concentrations analgésiques pédiatriques de morphine.
- Quelques effets transitoires (cyanose et/ou apnée, bradycardie) ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités dans la 1ère semaine de vie par des mères traitées. La validité de ces observations n'est pas suffisamment étayée.
- Un nouveau-né est décédé à 13 jours de vie d'une intoxication à la morphine. La mère avait reçu 120 mg de codéine le lendemain de l'accouchement, puis 60 mg/j les 2 semaines suivantes (la dose est diminuée en raison d'effets indésirables maternels : somnolence, constipation). Les mesures effectuées dans le lait le 10ème jour et dans le plasma de l'enfant en post-mortem, retrouvent des taux de morphine très élevés. La mère avait en fait un déterminisme génétique de métaboliseur ultra-rapide de la codéine, entrainant une augmentation de la formation de morphine.

Pour la dihydrocodéine, aucune donnée n'a été publiée sur son utilisation au cours de l'allaitement. Cependant, dérivée de la codéine et également métabolisée en morphine, les risques seraient similaires à ceux de la codéine (Briggs et al, 2011).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser la codéine et la dihydrocodéine à posologie usuelle quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable d'utiliser un autre antalgique.**
  - **Si une autre option ne convient pas, un traitement par codéine/dihydrocodéine pourra être envisagé pendant l'allaitement à condition qu'il soit bref (de l'ordre de 2-3 jours) et à la dose la plus faible possible.**

(CRAT, consulté le 25/11/13, mise à jour 30/07/13 ; Jonville et Vial, 2012)

2.7.2.2. Tramadol

Le tramadol est un analgésique opioïde de synthèse. Il est utilisé seul (TOPALGIC®, CONTRAMAL®, MONOALGIC®, ZUMALGIC®,…) ou en association avec le paracétamol (IXPRIM®, ZALDIAR®).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé en catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un risque lors du 3ème trimestre de grossesse et les données limitées une probable compatibilité lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : il n'est pas tératogène chez l'animal. Une seule étude prospective chez l'homme est disponible et n'a pas retrouvé de majoration du risque de malformation majeure ou de FCS (Bloor et al, 2012). Selon le CRAT, les données publiées chez des femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.
- Aspect fœtal/néonatal : il présente des effets embryo- et fœto-toxique chez l'animal. Le tramadol passe le placenta. De plus, les concentrations néonatales et maternelles sont équivalentes.

  En cas de traitement prolongé en fin de grossesse et jusqu'à l'accouchement, il existe un risque de syndrome de sevrage néonatal, survenant 24 à 48 heures après la naissance, similairement aux opiacés et avec les mêmes manifestations que la codéine (irritabilité, trémulations, cri aigu, hypertonie,…) (Willaschek et al, 2009).

  Un effet dépresseur respiratoire néonatal absent, modéré ou non différent de celui des autres opiacés, est également possible lors de son utilisation en obstétrique (Jain et al, 2003).

  Enfin, les effets secondaires et indésirables liés au tramadol tels que les nausées et les vertiges (VIDAL, consulté le 25/11/13, mise à jour 19/09/13) peuvent être amplifiés lors de son utilisation au cours de la grossesse.
- Allaitement : la quantité de tramadol et de son métabolite actif ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit environ 3% de la dose maternelle (en mg/kg), (calcul effectué sur plusieurs dizaines de femmes traitées pendant 2 à 4 jours juste après l'accouchement, avec 100 mg de tramadol 4 fois par jour par voie orale). De plus, aucun événement particulier n'a été observé chez les enfants allaités, d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préférera utiliser, quel que soit le terme de la grossesse, de la codéine, antalgique de palier 2, mieux connue lors de la grossesse.**
  - **En cas d'inefficacité de ces options, on pourra avoir recours au tramadol quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation du tramadol par voie orale est possible dans les 2 à 4 jours qui suivent l'accouchement.**
  - **Au-delà de cette période, il est préférable d'utiliser un autre antalgique.**

(CRAT, consulté le 25/11/13, mise à jour 5/03/12 ; Jonville et Vial, 2012)

EN RÉSUMÉ

Pour les antalgiques opioïdes faibles (palier II) :

- Grossesse
  - On préférera utiliser de la **codéine**, quel que soit le terme de la grossesse.
  - En cas d'inefficacité, le recours au **tramadol** reste possible.
- Allaitement : si un palier I ne convient pas
  - Dans les 2 à 4 jours qui suivent l'accouchement, on peut utiliser le **tramadol**
  - Au-delà des 2 à 4 jours qui suivent l'accouchement, à la posologie la plus faible possible et en traitement bref (de l'ordre de 2 à 3 jours), la **codéine** est envisageable.

(CRAT, consulté le 26/11/13, mise à jour 30/07/13 ; Jonville et Vial, 2012)

2.7.3. Antalgiques opioïdes mixtes ou forts

Ils concernent les douleurs persistantes et de très forte intensité dites de palier III selon l'OMS (entre 6 et 10 sur EVA).

2.7.3.1. Buprénorphine

La buprénorphine est utilisée comme antalgique de palier III à faible dose (TEMGESIC®) et comme traitement substitutif de la dépendance aux opiacés à fortes doses (SUBUTEX®).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données animales suggèrent un faible risque lors de la grossesse et les données limitées une toxicité potentielle lors de l'allaitement. Sa demi-vie d'élimination est longue (une trentaine d'heures).

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal. Aucune étude n'a spécifiquement évalué ses effets à posologie antalgique au 1er trimestre, mais les données rassurantes lors de son utilisation dans la dépendance la font considérer comme probablement non tératogène.

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont nombreuses et rassurantes.

- Aspect fœtal/néonatal : la buprénorphine et son métabolite actif, la nor-buprénorphine, passent le placenta : les concentrations néonatales peuvent représenter jusqu'à 50 et 65% respectivement des concentrations maternelles.

  En fin de grossesse, aucun effet indésirable néonatal n'a été signalé dans les études ayant comparé l'administration épidurale de buprénorphine à celle d'autres opiacés pour l'analgésie obstétricale (Briggs et al, 2011). De plus, une étude chez 34 primipares n'a pas retrouvé d'effets négatifs sur le rythme cardiaque fœtal ou sur le score d'Apgar lors de son utilisation obstétricale à visée antalgique (Roy et Basu, 1992).

  Lors de prises prolongées de buprénorphine jusqu'à l'accouchement, un syndrome d'imprégnation et de sevrage néonatal est possible. Sa gravité ne dépend pas forcément de la posologie maternelle. Il survient dans un délai de quelques heures à quelques jours après la naissance. Ce syndrome se manifeste notamment par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie.
- Aspect maternel : une diminution des concentrations plasmatiques est possible au cours de la grossesse.
- Allaitement : la quantité de buprénorphine et de son métabolite actif (norbuprénorphine) ingérée via le lait est très faible, l'enfant reçoit (en mg/kg) environ 1% de la dose

maternelle. La biodisponibilité de la buprénorphine par voie orale est faible. Les quantités ingérées via le lait sont insuffisantes pour traiter un sevrage néonatal à la buprénorphine.

Selon le CRAT, aucun événement particulier n'a été signalé chez des enfants allaités.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - ***Dans la prise en charge de la douleur* : on préférera un antalgique de palier III mieux connu lors de la grossesse.**
  - ***Dans le traitement de substitution aux opiacés* : la mise en route ou le maintien d'un traitement substitutif efficace des pharmacodépendances majeures aux opiacés est une priorité au cours de la grossesse. Il est possible d'utiliser la buprénorphine quel que soit le terme de la grossesse compte tenu des données disponibles et du bénéfice de la substitution.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la buprénorphine est possible.**

(CRAT, consulté le 25/11/13, mise à jour 11/04/11 ; Jonville et Vial, 2012 ; Hale, 2012)

2.7.3.2. Morphine

La morphine (ACTISKENAN®, KAPANOL®, MOSCONTIN®, ORAMORPH®) est l'antalgique de palier III le mieux connu chez la femme enceinte. Elle est utilisée en obstétrique pendant le travail et l'accouchement et est exceptionnelle en odontologie non carcinologique (Casamajor et Descroix, 2009).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en catégorie de risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un risque au 3ème trimestre de grossesse et selon Hale (2012), la morphine est probablement compatible lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal.

Selon le CRAT, les données chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont rassurantes. Les publications sont nombreuses et le recul est important.

- Aspect fœtal/néonatal : la morphine utilisée en fin de grossesse peut être responsable chez le nouveau-né de différents types d'événements transitoires.

Un syndrome d'imprégnation à la naissance avec risque de dépression respiratoire néonatale et hypotonie est possible en cas d'utilisation de forte dose, même de courte durée, juste avant ou pendant l'accouchement.

Un syndrome de sevrage néonatal est également possible lors de prises prolongées jusqu'à l'accouchement.

- Allaitement : dans l'analgésie intra-veineuse auto-contrôlée en post-césarienne (24 à 48 heures après l'accouchement), le nouveau-né reçoit jusqu'à 2 % de la dose néonatale orale de morphine. Selon le CRAT, aucun effet n'a été rapporté parmi une vingtaine d'enfants allaités par des mères recevant de la morphine dans ces conditions.

  Au-delà de cette période, il y a peu de données sur la morphine au cours de l'allaitement.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser la morphine quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la morphine est possible dans les 24 à 48 heures qui suivent l'accouchement.**
  - **Au delà de cette période, il est préférable de suspendre l'allaitement. L'allaitement peut être repris environ 4 heures après la dernière prise de morphine.**

(CRAT, consulté le 25/11/13, mise à jour 2/02/11 ; Jonville et Vial, 2012)

EN RÉSUMÉ

Pour les antalgiques opioïdes mixtes ou forts (palier III) :

- Grossesse
  - On préférera la **morphine**, quel que soit le terme de la grossesse.
  - Il convient de limiter si possible l'utilisation des opioïdes en fin de grossesse en raison du risque de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né ou d'assurer une surveillance étroite de ce dernier.
- Allaitement
  - Dans les 3 jours qui suivent l'accouchement : l'utilisation de la **morphine** est possible.
  - Au-delà de 3 jours de vie, si un traitement par un antalgique de palier III est nécessaire : l'allaitement sera suspendu.

(CRAT, consulté le 26/11/13, mise à jour 30/07/13 ; Jonville et Vial, 2012)

2.8. Anti-inflammatoires

2.8.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont principalement indiqués en odontologie dans le traitement de la douleur et non de l'inflammation (œdème, trismus). Étant donnée l'origine inflammatoire de nombreuses douleurs aiguës de la sphère buccale, les AINS peuvent présenter une efficacité supérieure au paracétamol, notamment dans les douleurs postopératoires en chirurgie buccale et d'origine endodontique. (Casamajor et Descroix, 2009)

Les AINS agissent en inhibant les cyclo-oxygénases (COX) de type 1 ou 2 et donc la synthèse des prostaglandines. La COX-2 exprimée en cas de pathologie inflammatoire est également impliquée dans des phénomènes physiologiques comme l'ovulation, la fertilisation, l'implantation, l'accouchement, le maintien de l'ouverture du canal artériel et l'hémodynamique rénale. (Jonville et Vial, 2012)

Nous traiterons les AINS d'intérêt en odontologie présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Principaux AINS utilisés en odontologie et leurs catégories de risque selon la FDA (Casamajor et Descroix, 2009; Delaloye et al, 2006; Briggs et al, 2008)

Molécule	Spécialités	Catégorie de risque selon la FDA
Ibuprofène	Advil®, Nurofen®	B/D*
Kétoprofène	Toprec®, Profénid®	B/D*
Naproxène	Apranax®, Aleve®	D
Acide niflumique	Nifluril®	D
Acide tiaprofénique	Surgam®, Flanid®	D
Diclofénac	Xenid®, Voltarène Dolo®	D

*catégorie D pour le 3ème trimestre de grossesse

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un risque lors des 1er et 3ème trimestres de grossesse et les données limitées une probable compatibilité avec l'allaitement.

- Fausses couches spontanées (FCS) : au 1er trimestre, les AINS pourraient augmenter le risque de FCS selon deux études épidémiologiques (Li et al, 2003 ; Nielsen et al, 2001). En effet, selon Li et al (2003), ce risque serait majoré de 80%, surtout si la prise a eu lieu dans la semaine précédant la FCS et sur une durée de traitement supérieure à une semaine.
  Selon le CRAT, une légère augmentation des fausses couches (inférieure à une multiplication par 2) leur est attribuée. Cependant, faute de précision sur un certain nombre de facteurs de risque et de modalités exactes d'exposition, ces résultats doivent être confirmés. L'implication des prostaglandines dans les phénomènes d'implantation dans l'endomètre incite néanmoins à limiter l'utilisation des AINS en début de grossesse ou chez une femme qui souhaite concevoir (Jonville et Vial, 2012).
- Aspect malformatif : il n'a pas été retrouvé de majoration du risque de malformation global dans deux études prospectives (Nielsen et al, 2001 ; Ericson et Källén, 2001). A l'opposé, une étude cas-témoins retrouve un doublement du risque malformatif avec notamment le naproxène et l'ibuprofène (Ofori et al, 2006). Malgré ces résultats discordants, il reste admis que les AINS n'augmentent pas le risque global de malformations (Jonville et Vial, 2012).
  Une augmentation du risque de certaines malformations, notamment cardiaques et septales, a été évoquée (Ericson et Källén, 2001 ; Ofori et al, 2006) mais non confirmée dans deux études cas-témoins (Cleves et al, 2004 ; Källén et Otterblad Olausson, 2003).

De même, Ofori et al (2006) ont décrit une association entre la prise d'ibuprofène et l'augmentation du risque de gastroschisis mais elle reste non confirmée.

Selon le CRAT, les données chez les femmes enceintes exposées aux AINS au 1er trimestre sont d'importance variable en fonction des molécules, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Les données sont nombreuses et rassurantes pour l'ibuprofène, le naproxène et le diclofénac.

- Aspect fœtal/néonatal : aux 2ème et 3ème trimestres et en période prénatale, étant donné leur mécanisme d'action, tous les AINS induisent une vasoconstriction cardio-pulmonaire et rénale fœtale (Ostensen et Skomsvoll, 2004).
  - Il s'agit d'une constriction prématurée partielle ou totale du canal artériel avec les conséquences cardiaques et vasculaires qui en découlent (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire...) (Alano et al, 2001) et d'une atteinte fœtale ou néonatale de la fonction rénale (oligoamnios, anamnios, oligurie ou anurie,...) (Boubred et al, 2006). Cette toxicité est majorée par une durée de prise longue. Des accidents aigus (insuffisance cardiaque voire mort fœtale *in utero*) peuvent survenir avec des prises très brèves à l'approche du terme.
  - L'exposition aux AINS avant 24 SA, en particulier en prises chroniques, doit être très prudente du fait de la maturation de l'appareil cardio-pulmonaire et de la fonction rénale du fœtus à cette période.
  - Les atteintes décrites sont consécutives à une inhibition de synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales. Ce mécanisme d'action est commun à tous les AINS.

Selon le CRAT, tous les AINS peuvent provoquer une toxicité fœtale et/ou néonatale cardiaque et/ou rénale, parfois irréversible à l'arrêt du traitement, voire fatale, en particulier à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 SA).

- Allaitement :

La quantité **d'ibuprofène** ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit moins de 1% de la dose pédiatrique usuelle (20 à 30 mg/kg/j). Une publication fait état d'une vingtaine d'enfants allaités de mères sous ibuprofène. Selon le CRAT, l'usage de l'ibuprofène en cours d'allaitement est répandu et aucun événement particulier n'a été signalé.

De même, les quantités de **kétoprofène** et de **diclofénac** ingérées via le lait sont très faibles : l'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle (en mg/kg). Aucun événement particulier n'a été signalé chez des enfants allaités de mères recevant du kétoprofène ou du diclofénac d'après le CRAT.

Aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation du **naproxène**, de **l'acide niflumique** et de **l'acide tiaprofénique** au cours de l'allaitement selon le CRAT. Il est donc préférable d'utiliser un autre AINS compatible avec l'allaitement.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Jusqu'au début du 6ème mois (24 SA), les AINS sont à éviter si possible, même en traitement ponctuel.**
  - **Au-delà du début du 6ème mois (24 SA), l'utilisation de tout AINS est formellement contre-indiquée quelle que soit sa voie d'administration, à l'exception des collyres en raison des faibles quantités utilisées.**
  - **On préfèrera un autre antalgique ou des corticoïdes.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac peuvent être utilisés.**
  - **On évitera les autres AINS.**

(CRAT, consulté le 27/11/13, mise à jour 23/05/13)

2.8.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens : les corticoïdes

Les corticoïdes (glucocorticostéroïdes), dérivés du cortisol, sont des glucocorticoïdes de synthèse pouvant être utilisés par voie générale ou locale, lors d'une pathologie chronique (cure longue) ou aigue (cure courte).

En odontologie, ils sont indiqués essentiellement dans la prévention et le traitement symptomatiques du processus inflammatoire post-chirurgical (œdème, trismus, douleur) et le traitement de certaines pathologies auto-immunes de la muqueuse buccale (lichen plan, aphtose). Certains corticoïdes, dont la bêtaméthasone, ont une indication spécifique en obstétrique dans la prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines.

Nous traiterons les molécules de référence en thérapeutique odontologique répertoriées dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Principaux corticoïdes utilisés en odontologie et leurs catégories de risque selon la FDA (Casamajor et Descroix, 2009 ; Briggs et al, 2008 ; Hale, 2012)

Molécule	Spécialités	Catégorie de risque selon la FDA
Prednisolone	Solupred®, Hydrocortancyl®	C
Prednisone	Cortancyl®	C
Méthylprednisolone	Medrol®, Solumédrol®	C
Bêtaméthasone	Célestène®	C

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un risque lors de la grossesse et l'absence de donnée une probable compatibilité lors de l'allaitement.

Tous les glucocorticoïdes traversent le placenta mais sont métabolisés à différents degrés : le métabolisme de la prednisolone, de la prednisone (prodrogue de la prednisolone) et de la méthylprednisolone serait plus important et entrainerait donc une faible exposition fœtale, contrairement à la bêtaméthasone.

En règle générale, les effets indésirables systémiques des corticoïdes par voie locale sont rares à posologie usuelle en raison d'un passage systémique faible et de leurs concentrations plasmatiques faibles.

- Aspect malformatif : au 1er trimestre de grossesse, une augmentation du risque de fente labiale ou labiopalatine a été évoqué en cas de corticothérapie systémique dans les études cas-témoins de Carmichael et al (2007) et de Rodriguez et Martinez (1998) citées par Jonville et Vial (2012). Cependant, ce risque n'a été confirmé ni par des études prospectives de cohorte (Park-Wyllie et al, 2000 ; Gur et al, 2004), ni par une méta-analyse (Park-Wyllie et al, 2000) et ce, quelle que soit la voie d'administration du corticoïde (Hviid et Molgaard-Nielsen, 2011).

Selon le CRAT, on peut considérer à ce jour que le risque de survenue de fentes faciales évoquée avec les corticoïdes n'est pas retenu. De plus, les données chez les femmes enceintes traitées par corticoïdes, quelle que soit la molécule et la voie d'administration, sont rassurantes. Les publications sont nombreuses et le recul est important pour la prednisolone, la prednisone, la méthylprednisolone et la bêtaméthasone.

- Aspect fœtal/néonatal : aux 2ème et 3ème trimestres, un risque de RCIU et de petit poids à la naissance a été évoqué lors de corticothérapie chronique à posologie élevée. Cependant, il est difficile de faire le lien entre le retentissement de la pathologie maternelle traitée (lupus, asthme, greffe d'organes,…) et le rôle propre de la corticothérapie. Les autres risques de la corticothérapie prolongée sont les risques habituels d'un traitement sous corticoïdes décrits chez la mère en dehors de la grossesse (prise de poids, hyperglycémie, hypertension, majoration du risque infectieux, notamment urinaire) (Jonville et Vial, 2012).

  Selon le CRAT, un impact sur la surrénale fœtale et néonatale est aussi théoriquement possible avec tous les corticoïdes administrés à la mère par voie générale en fin de grossesse. Selon Ng et al (1999), cela est observé presque uniquement avec la dexaméthasone et la bêtaméthasone en cas de posologie élevée et lors d'une administration anténatale. Cependant, le retentissement sur la surrénale néonatale est peu probable avec un traitement d'entretien par corticoïdes au cours de la grossesse.

  En période prénatale, l'utilisation de corticoïdes en cure courte, dans la menace d'accouchement prématuré ou pour la maturation pulmonaire, se fait principalement avec la bêtaméthasone (Lee et al, 2006).

- Allaitement : la quantité de **prednisolone** ou de **prednisone** ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) jusqu'à 4% de la dose maternelle (calcul effectué sur un petit effectif). De même, la quantité de **méthylprednisolone** ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) environ 1% de la dose maternelle (calcul effectué sur un seul cas). Aucune donnée n'a été publiée sur la **bêtaméthasone** lors de l'allaitement.

  Le pic lacté de prednisolone survient entre 1 à 2 heures après la prise maternelle.

  Pour des posologies maternelles inférieures à 50 mg/j les concentrations de prednisolone et de prednisone dans le lait sont le plus souvent négligeables 3-4 heures après la prise maternelle.

Selon le CRAT, malgré le peu de données publiées, il y a tout lieu de penser que l'usage de la prednisolone et de la prednisone au cours de l'allaitement est répandu. De plus, aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités par des mères sous corticoïde, quelle que soit la molécule.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Par voie locale, les corticoïdes peuvent être utilisés, quelle que soit la molécule et sa voie d'administration.**
  - **Par voie générale (en dehors des indications obstétricales) :**
  - **On préférera, si possible, la prednisolone (SOLUPRED®), la prednisone (CORTANCYL®) ou la méthylprednisolone (SOLUMEDROL®)** (puissance d'action modérée, métabolisme placentaire ...) par rapport à la bêtaméthasone**.**
  - **En cas de traitement en fin de grossesse, prévenir les intervenants prenant en charge le nouveau-né, du traitement corticoïde pris par la mère.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Par voie locale, l'utilisation des corticoïdes est possible.**
  - **Par voie générale, on préfèrera la prednisolone (SOLUPRED®), la prednisone (CORTANCYL®) ou la méthylprednisolone (MEDROL®).**
  - **En cas de traitement bref (moins d'une semaine) : l'allaitement est possible quelle que soit la posologie.**
  - **En cas de traitement chronique (au-delà d'une semaine) :**

    A des doses ≤50 mg/j, l'allaitement est possible.

    A des doses >50 mg/j, l'allaitement est envisageable en laissant passer si possible au moins 4 heures entre la prise de corticoïde et la tétée.

(CRAT, consulté le 30/11/13, mise à jour 21/04/11)

EN RÉSUMÉ

- On préfèrera les **corticoïdes** (prednisolone, prednisone ou méthylprednisolone) au cours de la grossesse et l'allaitement.
- Les **AINS** sont à éviter et contre-indiqués à partir du début du 6ème mois de grossesse.

  L'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac restent possibles lors de l'allaitement.

2.9. Antiémétiques

Les antiémétiques sont indiqués en odontologie pour combattre les réflexes nauséeux lors des soins, des empreintes et pour l'adaptation des prothèses amovibles (Sixou, 2005).
Ils présentent un intérêt particulier lors de la grossesse car 75 à 80% des femmes enceintes sont sujettes à des nausées ou des vomissements. Si les mesures diététiques et d'hygiène de vie ne suffisent pas, le recours à un antiémétique est alors justifié et nécessaire. (Jonville et Vial, 2012)

2.9.1. Antagonistes de la dopamine

2.9.1.1. Métoclopramide

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Le métoclopramide (PRIMPERAN®) a été classé en risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), il est compatible lors de la grossesse et présente une toxicité potentielle lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : aucune augmentation du risque de malformation majeure n'a été identifiée dans quatre études de cohortes chez des patientes exposées au 1er trimestre de grossesse (Matok et al, 2009).
- Aspect fœtal/néonatal : aucune complication materno-fœtale ou néonatale n'a été attribuée à la poursuite du métoclopramide pendant toute la grossesse (Jonville et Vial, 2012 ; Pasternak et al, 2013).

Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

- Allaitement : la quantité de métoclopramide ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit moins de 5 % de la dose maternelle (en mg/kg) (calcul effectué chez une cinquantaine de patientes). De plus, aucun événement particulier n'a été retenu sur un effectif de près de 150 enfants allaités de mères sous métoclopramide d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préférera la doxylamine, antihistaminique H1 très bien évalué lors de la grossesse.**
  - **En cas d'inefficacité ou d'intolérance, l'utilisation du métoclopramide est possible quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation du métoclopramide est possible**.

(CRAT, consulté le 11/12/13, mise à jour 15/02/12)

2.9.1.2. Dompéridone

ÉTAT DES CONNAISSANCES

La dompéridone (MOTILIUM®) a été classée dans la catégorie de risque B par la FDA.

- Grossesse : son effet tératogène identifié chez l'animal est difficilement interprétable et contradictoire car il a été observé chez une seule espèce et à dose maternotoxique. Seule une étude prospective n'a montré aucune augmentation du risque d'anomalie congénitale chez 146 grossesses exposées au 1er trimestre (Choi et al, 2009). Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées au cours de la grossesse sont très peu nombreuses, mais le recul est important et aucun élément inquiétant n'a été retenu à ce jour.
- Allaitement : la quantité de dompéridone ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) moins de 0,1% de la dose maternelle (en mg/kg). De plus, aucun évènement particulier n'a été retenu à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées par dompéridone d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **La dompéridone est à éviter par prudence au 1er trimestre de grossesse** selon Jonville et Vial (2012). **On préférera un autre antiémétique mieux connu lors de la grossesse.**
  - **En cas d'inefficacité, le recours à la dompéridone reste possible quel que soit le terme de la grossesse** selon le CRAT**.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la dompéridone comme antiémétique est possible.**

(CRAT, consulté le 12/12/13, mise à jour 28/02/13 ; Delaloye et al, 2006)

2.9.1.3. Métopimazine

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : le métopimazine (VOGALENE®) n'est pas tératogène chez l'animal. Aucune donnée n'a été publiée chez des femmes exposées au cours de la grossesse, mais le recul est assez important et aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour selon le CRAT.
- Allaitement : il n'y a pas de donnée publiée sur l'utilisation du métopimazine chez la femme allaitante.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Le métopimazine est à éviter par prudence** selon Jonville et Vial (2012)**. On préférera un autre antiémétique mieux connu lors de la grossesse.**
  - **En cas d'inefficacité, le recours au métopimazine reste possible quel que soit le terme de la grossesse** selon le CRAT**.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation du métopimazine est à éviter.**

(CRAT, consulté le 12/12/13 ; mise à jour 28/02/12 ; Jonville et Vial, 2012)

2.9.1.4. Alizapride

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'alizapride (PLITICAN®) a été classé en risque B par la FDA.

- Grossesse : il n'est pas tératogène chez l'animal. Aucune donnée n'a été publiée chez des femmes exposées au cours de la grossesse, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour selon le CRAT.
- Allaitement : il n'y a pas de donnée publiée sur l'utilisation de l'alizapride chez la femme allaitante.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'alizapride est à éviter par prudence** selon Jonville et Vial (2012)**. On préférera un autre antiémétique mieux connu lors de la grossesse.**
  - **En cas d'inefficacité ou de nécessité, le recours à l'alizapride reste possible quel que soit le terme de la grossesse** selon le CRAT**.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'alizapride est à éviter.**

(CRAT, consulté le 12/12/13, mise à jour 20/03/13 ; Delaloye et al, 2006)

2.9.2. Antihistaminiques H1

2.9.2.1. Doxylamine

La doxylamine (DONORMYL®) est utilisée dans les troubles du sommeil.

Au Canada, la doxylamine est le traitement de référence des nausées et vomissement de la grossesse mais n'a pas l'AMM dans cette indication en France. (Jonville et Vial, 2012)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Elle a été classée en risque A par la FDA. Selon Briggs et al (2011), elle est compatible lors de la grossesse et probablement compatible lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : les antihistaminiques H1, en tant que classe, ne majorent pas le risque de malformation au 1er trimestre de grossesse selon une méta-analyse de 24 études

(Seto et al, 1997). Des études de cohortes comparatives ont établi la sécurité d'utilisation de la doxylamine sans augmentation du risque de malformation et une étude rétrospective sans association avec diverses malformations spécifiques d'après Brent (2003) cité par Jonville et Vial (2012). Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre sont très nombreuses et rassurantes et la doxylamine est l'antiémétique le mieux connu en début de grossesse selon le CRAT.

- Aspect fœtal/néonatal : aucune incidence négative sur le déroulement de la grossesse n'a été retrouvée pour les antihistaminiques H1 en cas de traitement au delà du 1er trimestre. Cependant, en fin de grossesse, il est nécessaire de prendre en compte leurs effets indésirables potentiels de type sédatif ou atropinique (Jonville et Vial, 2012). Selon le CRAT, aucun effet néonatal atropinique ou sédatif n'a été rapporté à ce jour lors d'expositions à la doxylamine en fin de grossesse malgré les données publiées peu nombreuses.
- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation de la doxylamine chez la femme allaitante. Cependant les antihistaminiques H1 ont des propriétés sédatives et atropiniques. De plus, la demi-vie d'élimination de la doxylamine est longue (10 heures chez l'adulte) d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de la doxylamine est possible quel que soit le terme de la grossesse (20 mg le soir plus 10 mg le matin et l'après-midi si nécessaire).**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable de ne pas utiliser la doxylamine.**

(CRAT consulté le 15/12/13 ; mise à jour 1/02/12)

2.9.2.2. Méclozine

La méclozine (AGYRAX®) est utilisée dans le traitement de la crise vertigineuse et dans le mal des transports. Elle est également utilisée dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques dans d'autres pays (Suède, Canada). (Jonville et Vial, 2012)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

La méclozine a été classée en risque B par la FDA.

- Grossesse : aucune augmentation du risque de malformation n'a été retrouvée chez plusieurs milliers de grossesses exposées à la méclozine dans diverses études épidémiologiques (Asker et al 2005), dans une méta-analyse (Seto et al, 1997) et dans l'étude de cohorte de Källén et Mottet cités par Ferreira (2007). Une réduction significative de l'incidence des accouchements prématurés ou des petits poids à la naissance a même été retrouvée avec ces études selon Jonville et Vial (2012). Les données publiées chez les femmes enceintes exposées sont très nombreuses et rassurantes d'après le CRAT. Les effets indésirables de la méclozine sont essentiellement les effets de type sédatif et atropinique des antihistaminiques H1.
- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation de la méclozine chez la femme allaitante. Cependant les antihistaminiques H1 ont des propriétés sédatives et atropiniques.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de la méclozine est possible quel que soit le terme de la grossesse** (CRAT, consulté le 15/12/13 ; mise à jour 14/03/13).
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable de ne pas utiliser la méclozine** (Delaloye et al, 2006).

2.9.2.3. Diménhydrinate et diphénhydramine

Le diménhydrinate (NAUSICALM®) et la diphénhydramine (NAUTAMINE®) sont essentiellement utilisés dans le mal des transports. Seul le diménhydrinate a une indication officielle dans le traitement des nausées et des vomissements. (Jonville et Vial, 2012)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Le diménhydrinate a été classé en risque C par la FDA.

- Grossesse : le diménhydrinate est non tératogène chez l'animal et n'augmente pas le risque de malformation selon une étude cas-témoins (Czeizel et Vargha, 2005) et la méta-analyse portant sur les antihistaminiques H1 (Seto et al, 1997). Il bénéficie de nombreuses

données rassurantes chez des patientes exposées selon le CRAT mais aussi de l'expérience acquise et jugée rassurante avec la diphénhydramine dont il est un dérivé (Jonville et Vial, 2012).

On peut alors lui assimiler les données de la diphénhydramine selon Ferreira (2007). Or un risque accru de certaines malformations telles que la fente palatine et la polydactylie a été évoqué par Briggs et al (2008) mais ceci n'a pas été retrouvé dans d'autres études selon Lione et Scialli (1996), Gilbert et al (2005), cités par Ferreira (2007) et Heinonen et al (1997) cités par Jonville et Vial (2012). En fin de grossesse, outre le risque éventuel de fibroplasie rétrolentale chez le prématuré selon Purohit et al (1985), cité par Jonville et Vial (2012), les effets sédatifs ou atropiniques de ces médicaments sont à surveiller chez le nouveau-né ainsi que le syndrome de sevrage néonatal évoqué avec la diphénhydramine dans l'étude de Lione et Scialli (1996) citée par Jonville et Vial (2012).

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur l'utilisation du diménhydrinate ou de la diphénhydramine chez la femme allaitante. Cependant, les antihistaminiques H1 ont des propriétés sédatives et atropiniques.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du diménhydrinate est possible** selon Jonville et Vial (2012).
  - Selon le CRAT**, on préférera si possible la méclozine, mieux connue chez la femme enceinte** (CRAT, consulté le 15/12/13 ; mise à jour 31/01/13).
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable de ne pas utiliser le diménhydrinate** (Ferreira, 2007).

2.9.3. Antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine

Ces médicaments sont des anti-nauséeux puissants réservés à la prévention et au traitement des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie, la radiothérapie ou en postopératoire. Ils peuvent retrouver une indication dans les cas d'hyperémèse gravidique (forme sévères des nausées et vomissements gravidiques) (Jonville et Vial, 2012).

2.9.3.1. Ondansétron

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'ondansétron (ZOPHREN®) a été classé en risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données animales suggèrent un faible risque lors de la grossesse et l'absence de donnée une compatibilité probable au cours de l'allaitement.

- Aspect malformatif : il n'est pas tératogène chez l'animal (Jonville et Vial, 2012). De plus, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de malformation ou de FCS au 1er trimestre de grossesse dans deux études exposant plus de 200 patientes (Asker et al, 2005 ; Einarson et al, 2004).
- Aspect fœtal/néonatal : son utilisation n'est pas associée à un risque significatif de diverses conséquences fœtales (Pasternak et al, 2013).

Selon le CRAT, les données cliniques publiées chez des femmes exposées à l'ondansétron en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

- Allaitement : l'ondansétron est sécrété dans le lait animal mais aucune donnée humaine n'est disponible. Selon Hale (2012), il est couramment utilisé chez le nourrisson et les enfants.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préférera la doxylamine, antihistaminique H1 très bien évalué lors de la grossesse.**
  - **En cas d'inefficacité ou d'intolérance, l'utilisation de l'ondansétron est possible quel que soit le terme.**

    (CRAT, consulté le 16/12/13, mise à jour 28/02/13)
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'ondansétron est envisageable** (Hale, 2012).

2.9.3.2. Granisétron

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Le granisétron (KYTRIL®) a été classé en risque B par la FDA.

- Grossesse : il n'est pas tératogène chez l'animal et aucune autre donnée n'est disponible.

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur son utilisation au cours de l'allaitement.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du granisétron est à éviter par prudence.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation du granisétron est à éviter par prudence**.

(Jonville et Vial, 2012 ; Delaloye et al, 2006)

2.9.4. Neuroleptique à visée antiémétique

On retrouve notamment **l'halopéridol** (HALDOL®), un neuroleptique de la classe des butyrophénones. Il est utilisé dans le traitement des psychoses, de l'anxiété, dans certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur et dans le traitement des vomissements.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé en risque C par la FDA.

- Aspect malformatif : l'incidence des malformations est comparable à celle attendue dans la population générale en regroupant l'ensemble des études disponibles, soit plus de 400 grossesses exposées au 1er trimestre de grossesse à faible dose dans le cadre de vomissements gravidiques (Gentile, 2010). L'étude de Diav-Citrin et al (2005) citée par Jonville et Vial (2012), menée chez des patientes traitées pour des indications psychiatriques à plus fortes doses, confirme ces résultats rassurants. Selon le CRAT, l'halopéridol est la butyrophénone la mieux connue chez la femme enceinte. Les données chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont rassurantes, les publications sont nombreuses et le recul est important.
- Aspect fœtal/néonatal : en fin de grossesse, l'halopéridol expose le nouveau-né à des troubles neurologiques à type d'hypertonie, de syndrome extrapyramidal (trémulations) ou de mouvements toniclotoniques, avec des symptômes parfois prolongés après la naissance (Gentile, 2010). Selon le CRAT, la possibilité de survenue de ces effets est à mettre en balance avec les risques de décompensation que pourraient faire courir à la mère une diminution voire un arrêt de son traitement.

- Allaitement : la quantité d'halopéridol ingérée via le lait est très variable : l'enfant reçoit entre 0,2 et 10% de la dose maternelle (en mg/kg) (calcul effectué sur un effectif d'une quinzaine de patientes). Chez les enfants allaités les concentrations sanguines d'halopéridol sont également très variables (4 enfants prélevés) et dans les urines l'halopéridol est retrouvé en très faibles quantités. Selon le CRAT, aucun événement indésirable n'a été retenu parmi une douzaine d'enfants de mères sous halopéridol, allaités le plus souvent pendant moins de 10 semaines. La demi-vie de l'halopéridol étant d'environ 24 heures, ceci est un facteur de risque d'accumulation de la molécule chez l'enfant allaité.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser l'halopéridol à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'halopéridol est envisageable à posologie modérée (< 5 mg/j) et de préférence pendant une durée limitée à quelques semaines (tenir compte également d'éventuelles thérapeutiques associées).**

(CRAT, consulté le 16/12/13 ; mise à jour 19/04/13)

EN RÉSUMÉ

Si un antiémétique est nécessaire

- Grossesse
  - On préférera si possible la **doxylamine** (Donormyl®), antihistaminique H1 très bien évalué en cours de grossesse. En France, la doxylamine n'a pas l'AMM dans cette indication, mais au Canada c'est l'antiémétique de référence chez la femme enceinte.
  - En cas d'inefficacité ou d'intolérance, le **métoclopramide** (Primpéran®), ou **l'ondansétron** (Zophren®) pourront être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.
- Allaitement
  - On préférera la **dompéridone** (Motilium®) ou le **métoclopramide** (Primpéran®).

(CRAT, consulté le 16/12/13 ; mise à jour 28/02/13)

2.10. Anti-RGO

Le RGO, défini par la remontée d'acide gastrique, est très fréquent lors de la grossesse. Les principaux symptômes sont les brûlures d'estomac et les régurgitations acides. Si les mesures hygiéno-diététiques sont inefficaces, le recours à un traitement médicamenteux est nécessaire.

2.10.1. Antiacides

Les antiacides neutralisent chimiquement l'acidité au niveau de l'estomac.

2.10.1.1. Antiacides à base de calcium, de magnésium ou d'aluminium

Ce sont des antiacides d'action locale utilisant du carbonate de calcium, de l'hydroxyde de magnésium (RENNIE®) ou de l'hydroxyde d'aluminium (MAALOX®) (Créapharma, mise à jour 2/10/13).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : ils ont été classés en risque C par la FDA et ne sont pas tératogènes chez l'animal. Malgré leur large utilisation, très peu de données sont disponibles chez la femme enceinte. Cependant, aucune augmentation du risque de malformation n'a été observée dans une étude rétrospective d'après Nelson et Forfar (1971) cités par Jonville et Vial (2012) et dans une étude cas-témoins d'après Witter et al (1981) cités par Ferreira (2007). De plus, aucune complication materno-fœtale n'a été signalée lors de leur utilisation selon Jonville et Vial (2012).

Ils sont biens tolérés mais doivent être pris à distance car ils peuvent diminuer l'absorption d'autres médicaments pris simultanément.

L'absorption digestive des sels d'aluminium est négligeable mais peut conduire à une augmentation très modeste des taux sériques physiologiques si la fonction rénale est normale. La constipation est leur principal inconvénient chez la femme enceinte. De même, l'absorption du calcium et du magnésium est modérée, sans risque d'accumulation en cas de fonction rénale normale.

Une conférence de consensus européenne de Tytgat et al (2003) cités par Jonville et Vial (2012), préconise alors l'utilisation préférentielle d'antiacides à base de calcium ou de

magnésium en raison de l'apport bénéfique pour la mère et le fœtus dans la formation osseuse, aux dépens de ceux à base d'aluminium.

- Allaitement : les cas rapportés montrent des concentrations indétectables dans le lait maternel et l'absorption orale est limitée (10-30%) d'après Richter (2005) cité par Ferreira (2007).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation des antiacides est possible quel que soit le terme de la grossesse, en privilégiant ceux à base de calcium ou de magnésium.**
  - **On évitera les prises prolongées ou à fortes doses, surtout en cas d'altération de la fonction rénale.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation des antiacides est possible.**

(Jonville et Vial, 2012 ; Ferreira, 2007)

2.10.1.2. Antiacides associés à des alginates

Ce sont des antiacides ou anti-reflux. Ils associent des antiacides à base de calcium, de magnésium ou d'aluminium à d'autres molécules comme l'alginate de sodium et le bicarbonate de sodium (GAVISCON®, à base de calcium) ou l'acide alginique (TOPAAL®, à base d'aluminium) (Créapharma, mise à jour 2/10/13).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : aucune donnée n'est disponible, ni chez l'animal, ni chez l'homme. Mais l'absorption digestive est négligeable voire pratiquement nulle par voie orale.
- Allaitement : aucune donnée n'est disponible. Mais l'absorption est négligeable par voie orale et le passage dans le lait maternel quasi nul.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **L'utilisation des antiacides associés à des alginates est possible.**

(Jonville et Vial, 2012 ; Ferreira, 2007)

2.10.2. Inhibiteurs d'acide gastrique

Ce sont des antiulcéreux ou anti-sécrétoires gastriques qui permettent de réduire la quantité d'acide produite par l'estomac.

2.10.2.1. Inhibiteur de la pompe à protons (IPP)

❖ **L'oméprazole** (MOPRAL®) est le plus utilisé et prescrit en gastroentérologie.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé en risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un faible risque lors de la grossesse et les données limitées une toxicité potentielle lors de l'allaitement.

- Grossesse : une méta-analyse (Gill et al, 2009) et une étude plus récente (Matok et al, 2012) n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformation majeure, de FCS ou de prématurité pour les IPP en général dont l'oméprazole. Deux autres études, de Källen (2001) et de Pasternak et Hviid (2010) cités par Jonville et Vial (2012), confirment également cette absence de risque malformatif et d'associations avec diverses malformations spécifiques chez des patientes exposées à l'oméprazole au 1er trimestre de grossesse ainsi que l'absence de conséquences néonatales. De la même façon, aucune complication obstétricale ou fœtale n'a été observée lors de traitements prolongés au-delà du 1er trimestre avec l'étude de Källen (2001). Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.
- Allaitement : la quantité d'oméprazole ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle (en mg/kg) (calcul effectué chez un très petit effectif). Aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser l'oméprazole quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'oméprazole est possible.**

(CRAT, consulté le 17/12/13, mise à jour 10/07/13)

❖ **Les autres IPP : ésoméprazole** (INEXIUM®), **pantoprazole** (EUPANTOL®), **lansoprazole** (LANZOR®)**, rabéprazole** (PARIET®)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : ils sont classés en risque B par la FDA. les données animales et humaines avec ces IPP sont limitées mais ils suggèrent un profil de tolérance comparable à celui de l'oméprazole pour certains et ne sont pas tératogènes chez l'animal. L'ésoméprazole est l'isomère de l'oméprazole.

Pour l'ésoméprazole, le pantoprazole et le lansoprazole, les données publiées chez les femmes exposées sont nombreuses et rassurantes selon l'étude de cohorte de Pasternak et Hviid (2010).

Pour le rabéprazole, les données publiées sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'a été retenu à ce jour.

- Allaitement : il n'y pas de donnée sur le passage dans le lait de l'ésoméprazole, du lansoprazole et du rabéprazole. Pour le pantoprazole, la quantité ingérée via le lait est très faible.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de l'ésoméprazole, du pantoprazole et du lansoprazole est possible.**
  - **On évitera d'utiliser le rabéprazole.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'ésoméprazole et du pantoprazole est possible.**
  - **On évitera d'utiliser le lansoprazole et le rabéprazole.**

(CRAT, consulté le 17/12/13, mise à jour 10/07/13 ; Jonville et Vial, 2012)

2.10.2.2. Antihistaminiques H2

❖ **La ranitidine** (AZANTAC®)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : classée en risque B par la FDA, des études prospectives ne retrouvent pas d'augmentation du risque de malformation chez des patientes exposées au 1er trimestre selon Garbis et al (2005) cité par Jonville et Vial (2012). De plus, deux études

randomisées, de Rayburn et al (1999) et de Larson et al (1997) cités par Ferreira (2007), ont confirmé son efficacité sans conséquences materno-fœtales délétères. Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées sont très nombreuses et rassurantes.

- Allaitement : la quantité de ranitidine ingérée via le lait est assez importante : l'enfant reçoit environ 10% de la posologie pédiatrique (calcul effectué chez un très petit effectif). Mais aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser la ranitidine quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la ranitidine est possible.**

(CRAT, consulté le 17/12/13, mise à jour 20/01/13)

❖ **La famotidine** (PEPCIDAC®)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : classée en risque B par la FDA, elle est non tératogène chez l'animal et aucune augmentation du risque de malformation n'a été identifié dans l'étude de Garbis et al (2005) cité par Jonville et Vial (2012). Les données sont moins nombreuses mais restent rassurantes.
- Allaitement : la quantité de famotidine ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit moins de 2% de la dose maternelle (en mg/kg) (calcul effectué chez un faible effectif). Aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Il est possible d'utiliser la famotidine quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de la famotidine est possible**

(CRAT, consulté le 17/12/13, mise à jour 20/01/13)

❖ **La cimétidine** (STOMEDINE®)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Aspect malformatif : classée en risque B par la FDA, elle n'est pas tératogène chez l'animal et aucune augmentation du risque de malformation n'a été identifiée dans l'étude de Garbis et al (2005) cité par Jonville et Vial (2012). De plus, selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées au 1er trimestre sont nombreuses et rassurantes.
- Aspect fœtal : il existe chez l'animal un effet anti-androgène dose-dépendant chez le fœtus mâle exposé *in utero*. En clinique, aucun effet anti-androgène n'a été observé à ce jour chez les garçons de mères traitées au cours de la grossesse d'après le CRAT.
- Allaitement : la quantité de cimétidine ingérée via le lait est importante : l'enfant reçoit jusqu'à 20% de la posologie néonatale (calcul effectué chez un très petit effectif). Par ailleurs, la cimétidine a un effet inhibiteur enzymatique hépatique et un faible effet anti-androgène.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préférera utiliser la ranitidine ou la famotidine, mieux connues.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable de ne pas utiliser la cimétidine.**

(CRAT, consulté le 17/12/13, mise à jour 20/01/13)

2.10.2.3. Sucralfate

Le sucralfate (ULCAR®) est un antiulcéreux topique. Il peut être utilisé dans notre pratique odontologique dans le traitement local de l'aphtose buccale sous forme de bain de bouche (Agbo-Godeau et Szpirglas, 2005).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : l'absorption digestive de ce sel hydrosoluble d'aluminium est très faible, conduisant à des taux d'aluminium négligeables en cas de fonction rénale normale. Il n'est pas tératogène chez l'animal et les données cliniques portant sur 183 nouveau-nés exposés

en début de grossesse sont rassurantes (Briggs et al, 2011). Cependant, les données cliniques sont tout de même insuffisantes pour conclure de l'innocuité de cette substance (Jonville et Vial, 2012).

- Allaitement : il n'y a aucune donnée publiée sur l'utilisation du sucralfate chez la femme allaitante. Cependant, l'absorption par voie orale est négligeable (Ferreira, 2007).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du sucralfate est à éviter par prudence** (Jonville et Vial, 2012).
- **Chez la femme allaitante**
  - **Son utilisation est possible** selon Ferreira (2007) **mais** selon le Vidal (consulté le 17/01/14, mise à jour 12/12/13)**, il est déconseillé.**

    Il est alors à éviter par prudence lors de l'allaitement.

EN RÉSUMÉ

Pour traiter le RGO et ses symptômes

- L'utilisation des **antiacides**, préférentiellement ceux à base de calcium ou de magnésium, est possible au cours de la grossesse et de l'allaitement.

En cas d'échec ou si un inhibiteur d'acide gastrique est nécessaire,

- La **ranitidine** (parmi les antihistaminiques H2) et **l'oméprazole** (parmi les IPP) sont les deux molécules de choix au cours de la grossesse et de l'allaitement.

2.11. Antispasmodique à visée digestive

Les molécules utilisées sont des atropiniques ou des antispasmodiques musculotropes avec principalement le **phloroglucinol ou triméthylphloroglucinol** (SPASFON®). Il est indiqué dans le traitement des troubles fonctionnels digestifs mais aussi dans le traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse (Jonville et Vial, 2012).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : il n'est ni tératogène ni fœtotoxique chez l'animal. Son utilisation fréquente en obstétrique n'indique aucun inconvénient signalé à ce jour. Une première étude épidémiologique récente (Lacroix et al, 2011) retrouve des données rassurantes et confirme son innocuité lors de la grossesse. Selon le CRAT, les données publiées chez des femmes enceintes exposées au phloroglucinol-triméthylphloroglucinol sont très nombreuses et rassurantes, quel que soit le terme de la grossesse.
- Allaitement : il n'y a pas de donnée publiée sur le phloroglucinol-triméthylphloroglucinol chez la femme allaitante. Cependant, son usage est probablement important chez des femmes qui allaitent et aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du phloroglucinol est possible quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation du phloroglucinol est envisageable.**

(CRAT, consulté le 17/12/13 ; mise à jour 16/12/13)

2.12. Anti-hémorragiques

Ils sont utilisés dans notre pratique pour contrôler l'hémostase suite à un acte sanglant et les hémorragies en per- ou postopératoire, chez des patients sains ou à risques, porteur d'une maladie de l'hémostase ou sous traitement médicamenteux particulier. Ils sont nécessaires lorsque l'hémostase locale est insuffisante.On distingue l'éthamsylate et l'acide tranexamique. Cependant, seul **l'acide tranexamique** (EXACYL®) est utilisé en odontologie. C'est un antifibrinolytique utilisé par voie orale et injectable dans le traitement des troubles de l'hémostase primaire et de l'œdème angioneurotique (Casamajor et Descroix, 2009 ; Jonville et Vial, 2012).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Il a été classé en risque B par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines limitées suggèrent un faible risque lors de la grossesse et une compatibilité probable lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : il n'est pas tératogène chez l'animal. Au 1er trimestre, les données disponibles chez les femmes enceintes traitées par l'acide tranexamique sont quasi inexistantes, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour selon le CRAT.
- Aspect fœtal/néonatal : aux 2ème et 3ème trimestres, son utilisation dans le traitement des hémorragies n'a évoqué ni d'augmentation du risque de complications maternelles thrombo-emboliques ni de complications fœtales, malgré des concentrations d'acide tranexamique au niveau du sang du cordon d'environ 70% des concentrations maternelles (Peitsidis et Kadir, 2011). Selon le CRAT, les données disponibles à cette période sont nombreuses et rassurantes.
- Allaitement : très peu de données sont disponibles sur le passage de l'acide tranexamique dans le lait. Il semble toutefois que la quantité ingérée via le lait soit très faible : l'enfant recevrait moins de 0,1% de la dose maternelle lors d'un traitement par voie orale (en mg/kg). De plus, sa biodisponibilité orale n'est que de 30 à 50% et sa demi-vie est courte (2 heures). Aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités par des mères sous acide tranexamique par voie orale, d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Au 1er trimestre de la grossesse :**
- **Dans l'œdème angioneurotique, l'utilisation de l'acide tranexamique est possible, en raison du bénéfice et de l'absence d'alternative plus sûre en cours de grossesse.**
- **Dans les autres indications, son utilisation ne sera envisagée qu'après avoir écarté les autres options thérapeutiques possibles.**
  - **Aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse, l'acide tranexamique peut être utilisé quelle que soit l'indication.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Par voie orale, l'utilisation de l'acide tranexamique est envisageable.**
  - **Par voie intraveineuse, on préfèrera suspendre l'allaitement pendant 4 heures après une administration IV.** (CRAT, consulté le 17/12/13 ; mise à jour 18/06/12)

2.13. Sédatifs

Ces médicaments sont prescrits dans notre pratique dans le cadre de la prise en charge et la gestion du patient difficile, anxieux, stressé, angoissé voire phobique afin de faciliter l'acte thérapeutique, et ce même chez la femme enceinte qui peut présenter un stress et une anxiété plus exacerbés. Ils provoquent ainsi une sédation consciente du patient, à savoir une dépression du système nerveux central avec maintien des capacités de communication du patient et des aptitudes à répondre aux ordres. La voie orale et l'inhalation (avec le MEOPA vu dans le chapitre des anesthésiques) sont les plus utilisées dans le cadre de soins bucco-dentaires.

2.13.1. Les antihistaminiques H1 sédatifs

Parmi ces antihistaminiques H1, nous évoquerons **l'hydroxyzine** (ATARAX®), sédatif principalement et couramment utilisé dans notre pratique odontologique (Casamajor et Descroix, 2009). C'est un antiallergique et un anxiolytique.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'hydroxyzine a été classée en risque C par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un faible risque lors de la grossesse et l'absence de donnée une compatibilité probable lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : elle n'est pas tératogène chez l'animal. Une méta-analyse (Seto et al, 1997) n'indique aucune majoration du risque malformatif chez des femmes exposées à un antihistaminique H1, dont l'hydroxyzine, au 1er trimestre de grossesse. Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes exposées à l'hydroxyzine au 1er trimestre sont très nombreuses et rassurantes.
- Aspect fœtal/néonatal : elle passe le placenta. Les concentrations chez le nouveau-né sont équivalentes à celles de la mère. Au delà du 1er trimestre, aucun effet indésirable affectant le déroulement de la grossesse ou le développement fœtal n'a été publié.

  Une seule étude a révélé la survenue d'une fibroplasie rétrolentale suite à l'utilisation d'un antihistaminique H1 dans les 2 semaines précédant l'accouchement selon Purohit et al (1985) cités par Jonville et Vial (2012). Cependant, aucune étude ultérieure n'a confirmé ces résultats.

En fin de grossesse, l'administration d'hydroxyzine à forte posologie (≥ 100 mg/j) jusqu'à l'accouchement est susceptible d'entraîner des effets atropiniques (agitation, trémulations) ou sédatifs chez le nouveau-né. Cependant, ces manifestations sont peu rapportées.

Des symptômes d'un syndrome de sevrage néonatal ont aussi été décrits lors de traitement par l'hydroxyzine en fin de grossesse selon Lione et Scialli (1996) cités par Jonville et Vial (2012). Un cas de crise tonicoclonique a également été observé chez un nouveau-né après administration chez la mère d'hydroxyzine à visée anxiolytique 4 heures avant l'accouchement d'après Serreau et al (2005) cités par Jonville et Vial (2012).

- Allaitement : aucune donnée n'a été publiée sur son utilisation chez la femme allaitante. Cependant, l'hydroxyzine a des propriétés sédatives et atropiniques. De plus, sa demi-vie d'élimination est longue, jusqu'à 20 heures chez l'adulte d'après le CRAT.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **Dans l'anxiété, l'hydroxyzine pourra être utilisée ou maintenue pendant toute la grossesse à posologie minimum efficace.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Dans l'anxiété, l'utilisation ponctuelle de l'hydroxyzine pourra être envisagée.**
  - **Mais son utilisation répétée est déconseillée.**

(CRAT, consulté le 17/12/13 ; mise à jour 27/06/12)

2.13.2. Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des anxiolytiques induisant un effet sédatif et hypnotique, notamment utilisées dans l'anxiété peropératoire (Casamajor et Descroix, 2009).
Nous traiterons les principales molécules, regroupées dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Principales benzodiazépines utilisées en odontologie (Casamajor et Descroix, 2009)

Molécule	Spécialité
Oxazépam	Seresta®
Bromazépam	Lexomil®
Alprazolam	Xanax®

Diazépam	Valium®
Lorazépam	Temesta®
Prazépam	Lysanxia®

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Toutes ces benzodiazépines ont été classées en risque D par la FDA. Selon Briggs et al (2011), les données humaines suggèrent un risque aux 1er et 3ème trimestres de grossesse et les données limitées une potentielle toxicité pour certaines ou une probable compatibilité pour d'autres lors de l'allaitement.

- Aspect malformatif : le risque tératogène des benzodiazépines a été évoqué dans les années 1970, mais une méta-analyse sur 23 études (Dolovich et al, 1998) a permis de conclure à l'absence d'augmentation du risque global de malformation majeure au 1er trimestre. Deux grandes études de cohorte menées par Enato et al en 2011, cités par Jonville et Vial (2012), incluant plus de 4000 patientes exposées, ont confirmé récemment ces résultats.

  L'association discutée entre benzodiazépines et risque de malformation cardiovasculaire ou du système nerveux central, n'a pas été confirmée par ces études. Seule une augmentation du risque de fentes orofaciales ne peut être formellement exclue à ce jour d'après Dolovich et al (1998) mais elle reste faible et non confirmée par les études d'Eros et al (2002) et de Wikner et al (2007), cités par Jonville et Vial (2012). Selon le CRAT, aucun effet malformatif n'a été attribué à ce jour à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse.

Pour **l'oxazépam** et le **diazépam**, les données chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre sont nombreuses et rassurante et le recul important.

Pour le **bromazépam**, **l'alprazolam**, le **lorazépam** et le **prazépam**, les données chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre sont peu nombreuses mais le recul est important.

- Aspect fœtal : aux 2ème et 3ème trimestres, un traitement prolongé de benzodiazépine a été associé à une augmentation du risque de prématurité et de petit poids de naissance selon Wikner et al (2007), mais d'autres facteurs de risque (âge, parité, tabac,…) sont à considérer. Une diminution des mouvements actifs du fœtus et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal est aussi possible à forte dose d'après Stahle et al (2003) cités par Jonville

et Vial (2012). Cependant ces signes sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement.

- Aspect néonatal : un traitement par benzodiazépines poursuivi jusqu'à l'accouchement expose le nouveau-né à différents types d'évènements transitoires (McElhatton, 1994) :

- *Des signes d'imprégnation* tels qu'une hypotonie axiale, une diminution de la réactivité et des troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids peuvent survenir, même à faibles doses. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer de 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine. Dans les situations exceptionnelles où des doses très élevées de benzodiazépines sont utilisées juste avant l'accouchement, une dépression respiratoire, une hypoventilation ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent également apparaître chez le nouveau-né.
- *Un syndrome de sevrage néonatal* est possible lors de traitements chroniques, même à faibles doses, poursuivis jusqu'à l'accouchement ou arrêtés brutalement quelques jours avant. Il peut faire suite aux signes d'imprégnation ou survenir indépendamment. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation, des trémulations néonatales, une hypertonie, une hyper réflexivité, une irritabilité, une hypersensibilité aux stimulations sensorielles, des troubles du sommeil, des cris, des diarrhées, des vomissements voire des convulsions, une bradycardie et une cyanose, survenant à distance de l'accouchement. Comme nous l'avons déjà cité, son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important. La durée des signes varie entre une et plusieurs semaines, avec une récupération sans séquelles.

  A long terme, les résultats sont discordants mais la plus importante étude n'a pas révélé d'anomalie des scores de développement moteur ou mental ou du quotient intellectuel chez des enfants exposés *in utero* selon Hartz et al (1975) cités par Jonville et Vial (2012).

Pour **l'oxazépam**, ces manifestations seraient moins importants selon Swortfiguer et al (2005) cités par Jonville et Vial (2012). Sa demi-vie est de durée intermédiaire (environ 8 heures) et il n'a pas de métabolite actif alors que **l'alprazolam** en possède.

Le **diazépam** et le **prazépam** ont également des métabolites actifs et leurs demi-vies sont longues (respectivement 30 à 150 heures et environ 3 jours).

- Allaitement :

Pour **l'oxazépam**, la quantité reçue par l'enfant via le lait est très faible, de l'ordre de 1% de la dose maternelle (en mg/kg) (dosages réalisés chez 3 patientes recevant 10 mg trois fois par jour). A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet néfaste chez des enfants allaités par des mères sous oxazépam selon le CRAT.

Pour les **autres molécules**, soit leur passage dans le lait n'est pas négligeable, avec parfois des effets indésirables signalés chez des enfants allaités, soit leur passage dans le lait n'est pas évalué et leurs caractéristiques pharmacologiques ne permettent pas d'écarter un risque pour l'enfant allaité.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation de l'oxazépam est possible quel que soit le terme de la grossesse, à la dose efficace la plus faible possible.**
  - **Pour les autres benzodiazépines, on préférera si possible prescrire l'oxazépam. Mais si elles présentent un réel avantage, elles pourront être utilisées à la dose efficace la plus faible possible.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'utilisation de l'oxazépam est possible, dans la limite de 10 mg trois fois par jour si possible. On surveillera par précaution l'apparition de signes de sédation.**
  - **Il est préférable de ne pas utiliser les autres benzodiazépines au cours de l'allaitement ou de ne pas allaiter si leur usage s'avère nécessaire.**

(CRAT, consulté le 18/12/13, mise à jour 26/02/13, 23/01/13 ; Jonville et Vial, 2012)

2.13.3. Barbituriques

Les barbituriques tels que le **phénobarbital** (GARDENAL®, ALEPSAL®) sont des agents dépresseurs du système nerveux central (SNC), indiqués dans le traitement de l'épilepsie. Ils ont un effet sédatif à faible dose et anesthésique à forte dose.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Le phénobarbital a été classé en risque D par la FDA. Selon Briggs et al (2011), il n'y a aucune donnée animale dans la littérature et les données humaines sont limitées. Le risque est ainsi mal défini. Ses effets indésirables sont notamment une somnolence, une dépendance en

cas de traitement prolongé et une possible inefficacité de la contraception œstro-progestative ou progestative.

- Aspect malformatif : au 1er trimestre, certaines malformations particulières ont été décrites avec le phénobarbital, sans que le lien de causalité ne puisse être confirmé (Jones et al (1992) cités par Jonville et Vial (2012)) : fentes labio-narinaires ou palatines, malformations cardiaques, hypospadias et parfois dysmorphie faciale, microcéphalie, hypoplasie des dernières phalanges et des ongles, RCIU et retard psychomoteur.

  En effet, plusieurs études (Ornoy (2006), Arpino et al (2000) cités par Jonville et Vial (2012)) ont montré que le phénobarbital était associé à une augmentation significative du risque de malformation congénitale, notamment cardiovasculaire et orofaciale. Cependant, ce risque serait faible par rapport à d'autres antiépileptiques et il semble qu'une relation dose-effet existe, avec un risque à partir de 150 mg/j d'après l'étude de Tomson et al (2011).

  De plus, aucune malformation majeure spécifique au phénobarbital n'a été identifiée. Selon le CRAT, les données chez les femmes exposées au phénobarbital en cours de grossesse sont très nombreuses et ne montrent pas d'augmentation de la fréquence globale des malformations (qui est de 2 à 3 % dans la population générale).

  Les études récentes montrent que l'épilepsie n'a pas de rôle propre dans la survenue de malformations mais la présence dans la fratrie d'un enfant atteint d'anomalies après l'exposition *in utero* au phénobarbital serait un facteur de risque de récidive.

- Aspect fœtal/néonatal : le phénobarbital passe le placenta. Les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes. Chez des nouveau-nés de mères traitées par phénobarbital jusqu'à l'accouchement, on observe parfois (Koch et al (1996) cités par Jonville et Vial (2012)) :

- des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né, notamment une sédation, une dépression respiratoire, une hypotonie et une mauvaise succion.
- des symptômes liés à un sevrage (troubles du sommeil, hyperexcitabilité, trémulations...) qui surviennent avec un délai de quelques jours, succédant ou non à des signes d'imprégnation.
- quelques rares hémorragies néonatales précoces, dues à l'effet inducteur enzymatique du phénobarbital qui diminue les facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né.

- Aspect neurocomportemental : des retards psychomoteurs, une réduction du périmètre crânien et des troubles de l'apprentissage ont été décrits dans des observations anciennes chez des enfants de femmes traitées par phénobarbital, souvent en polythérapie. Les quelques études récentes (Kieviet et al, 2013 ; Forcelli et al, 2012) sur le développement psychomoteur des enfants de femmes traitées par phénobarbital ne permettent pas de conclure. Un retentissement sur le développement cognitif et intellectuel semble plutôt observé chez les enfants ayant une dysmorphie faciale.

- Aspect maternel : les concentrations plasmatiques de phénobarbital peuvent diminuer dans la deuxième partie de la grossesse. Une surveillance renforcée de celles-ci et une augmentation de la posologie peuvent être nécessaires en cas de réapparition des crises épileptiques en cours de grossesse. Dans ce cas, les posologies seront réajustées dans le post-partum pour éviter un surdosage.

- Allaitement : la quantité de phénobarbital ingérée via le lait est importante. Les concentrations plasmatiques des enfants allaités peuvent atteindre des taux thérapeutiques, voire plus. Selon le CRAT, des effets indésirables ont été décrits chez les enfants allaités, notamment une sédation et une léthargie.

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **On préférera, si possible, utiliser un autre antiépileptique ou sédatif.**
  - **Si l'interruption du phénobarbital est impossible** car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, **sa poursuite est envisageable.**
  - **Une surveillance prénatale sera orientée sur la face, le cœur et les organes génitaux externes ainsi qu'une surveillance du nouveau-né et des doses plasmatiques maternelles.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est préférable de ne pas allaiter en cas de traitement maternel.**

(CRAT, consulté le 18/12/13, mise à jour 13/02/12 ; Jonville et Vial, 2012)

EN RÉSUMÉ

Si un anxiolytique/sédatif est nécessaire

- Grossesse
  - On préférera, si possible, soit **l'oxazépam** (benzodiazépine), soit **l'hydroxyzine** (antiH1 sédatif) aux posologies efficaces les plus faibles possibles.
  - En cas d'inefficacité des options précédentes, on pourra avoir recours à une autre benzodiazépine : **bromazépam**, **alprazolam**, **diazépam**, **lorazépam**, **prazépam**.
  - Une surveillance du nouveau-né est nécessaire en raison des troubles néonataux possibles.
- Allaitement
  - L'anxiolytique de choix est **l'oxazépam**, si possible dans la limite de 10 mg trois fois par jour.
  - Concernant les autres anxiolytiques, il est préférable de ne pas les utiliser ou de ne pas allaiter si leur usage s'avère nécessaire.

(CRAT, consulté le 18/12/13, mise à jour 26/02/13, 23/01/13)

2.14. Nutriments

En raison des modifications physiologiques de la mère et du fœtus en développement, les besoins nutritifs augmentent lors de la grossesse et l'allaitement et sont alors à optimiser. Les macronutriments (protéines, glucides, lipides) et les micronutriments (minéraux et vitamines) sont indispensables pour la santé de la mère et du bébé, pour réduire les risques de complications (RCIU, prématurité, faible poids à la naissance, mortalité périnatale, problèmes chroniques,…) et pour assurer un développement normal de l'enfant, notamment un bon développement crânio-dento-facial. Des carences maternelles, principalement en fer, en vitamine B9, A et D, peuvent engendrer des troubles sévères de développement chez l'enfant et des complications de grossesse.

Une alimentation maternelle saine et variée est alors recommandée et apportera, dans un premier temps, les minéraux et les vitamines nécessaires. Dans un deuxième temps, une supplémentation s'avèrera utile et bénéfique dans les cas de carence, de pathologie mais aussi de prévention (Ferreira, 2007 ; Ayoubi et al, 2012).

Dans notre pratique, le fluor tient une place particulière mais il nous faut néanmoins connaitre tous les autres micronutriments nécessaires chez la femme enceinte et allaitante.

2.14.1. Minéraux

2.14.1.1. Fluor

Le fluor est utilisé dans la prévention de la carie dentaire. Avant l'éruption dentaire, il agit sur la maturation des tissus dentaires (action par voie systémique essentiellement) et après l'éruption dentaire, il limite leur déminéralisation et favorise leur reminéralisation tout en ralentissant le métabolisme des bactéries cariogènes (action par voie topique essentiellement). On distingue alors le fluor systémique et le fluor topique.

❖ Le **fluor systémique** (ZYMAFLUOR® gouttes ou comprimés)

- Chez la femme enceinte et allaitante, autrefois prescrit pour la maturation des dents de lait et la prévention de la carie du futur enfant, la prescription de fluor systémique a été remise en cause puis abandonnée (Casamajor et Descroix, 2009). En effet, la minéralisation des couronnes des dents temporaires débute vers le 4ème mois de gestation et celle des dents définitives ne commencent qu'à la naissance jusqu'à l'âge de 12/13 ans. Cependant, le fluor ne s'incorpore que sur les couches profondes des dents de lait dès le 4ème mois *in utero* et il ne semble pas avoir d'effet significatif sur la maturation de ces dernières, selon de nombreuses études, notamment la première menée par Leverett et al en 1997 cités par Cochet (2013). Il n'existe actuellement aucune preuve scientifique permettant de recommander sa supplémentation prénatale chez la mère dès le 5ème mois de grossesse et lors de l'allaitement pour le bénéfice des dents de l'enfant (Ayoubi et al, 2012 ; Marie-Cousin et al, 2010).
- Chez l'enfant, l'apport de fluor systémique sera délivré seulement si nécessaire, entre 6 mois et 12 ans, après prise en compte du bilan des apports fluorés totaux, du milieu socioculturel et de l'existence d'un risque carieux élevé.

  La dose prophylactique optimale de fluor est de 0,05 mg/kg/j, sans dépasser 1 mg/j, toutes sources d'apports systémiques fluorés confondus, telles que l'eau de boisson (eau de distribution, eau minérale, eau de source), l'alimentation (sel fluoré, poisson, thé) et les produits de santé sous forme topique (dentifrice ingéré) ou systémique (comprimés, gouttes) (Casamajor et Descroix, 2009 ; AFSSAPS, 2008).

❖ Le **fluor topique** (dentifrice, bain de bouche, vernis, gel, dispositif de santé)

La voie topique est à privilégier en raison de son efficacité supérieure au fluor systémique dans la prévention de la carie dentaire, démontrée dans de nombreuses études.

- Chez la femme enceinte et allaitante, l'utilisation topique de fluor (dentifrice, bain de bouche) est possible et recommandée dans la prévention des caries dentaires maternelles mais aussi dans les gouttières de fluoration pour les cas d'érosion et de vomissements.
- Chez l'enfant, dans la prévention de la carie dentaire, un brossage au minimum biquotidien avec un dentifrice fluoré ayant une teneur en fluor adaptée à l'âge est recommandé dans un premier temps par l'AFSSAPS. Dans un deuxième temps, chez les enfants à risque carieux élevé, les thérapeutiques topiques fluorées (vernis, gel,…) peuvent être utilisées et les bains de bouches fluorés à partir de 6 ans.

(AFSSAPS, 2008 ; Devriese, 2012)

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : le fluor traverse le placenta. Il n'est pas tératogène chez l'animal mais présente une toxicité à fortes doses, telle qu'une fluorose dentaire (>1 mg/j) ou osseuse (10 à 40 mg/j). Les données humaines sont peu disponibles mais confirment cette toxicité générale (Micromedex® 2.0, consulté le 18/04/13).
- Allaitement : le fluor est compatible chez la femme allaitante. La biodisponibilité du fluor est faible et les quantités de fluor retrouvées dans le lait maternel sont constantes quel que soit l'environnement (environ 0,077 ppm) (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **L'utilisation du fluor systémique n'est pas recommandée.**
  - **L'utilisation du fluor topique est possible et recommandée.**

2.14.1.2. Fer

Le fer possède plusieurs fonctions vitales durant la grossesse, comme le transport de l'oxygène et la croissance du fœtus et du placenta. Les carences en fer représentent la principale cause des anémies chez la femme enceinte. Cette anémie ferriprive entraine plusieurs complications chez le nouveau-né et la mère telles qu'un accouchement prématuré, un faible poids à la naissance ou une mortalité fœtale, mais aussi une grande fatigue, une

diminution de la résistance aux infections et une moindre tolérance à une perte sanguine ou à une intervention chirurgicale au moment de l'accouchement pour la mère.

Les besoins en fer augmentent lors de la grossesse, surtout si les réserves de base sont faibles.
On distingue alors une population à risque : les femmes carencées ou anémiées avant la grossesse telle que les adolescentes, les femmes ayant un régime alimentaire pauvre en fer, celles des pays en voie de développement/défavorisés, celles ayant eu des grossesses rapprochées ou des métrorragies au cours de la grossesse.
En complément d'une alimentation riche en fer (aliments d'origine animale, légumes verts, légumes et fruits secs, chocolat noir loin des prises de thé ou café), une supplémentation en fer sera nécessaire pour prévenir ou traiter la carence et l'anémie chez la femme enceinte et ainsi prévenir le risque de prématurité, d'hypotrophie fœtale et de mortalité périnatale.
(Ayoubi et al, 2012 ; Diallo et al, 1999)

Plusieurs schémas de supplémentation ont été proposés :

- Roodenburg (1995) cité par Diallo et al (1999) recommande de limiter la prescription de fer aux femmes anémiques durant toute la grossesse,
- Viteri (1997) cité par Diallo et al (1999) préconisent une supplémentation systémique chez toutes les femmes enceintes,
- Ayoubi et al (2012) préfèrent une supplémentation à visée thérapeutique chez la femme anémiée ou alors à visée préventive seulement à partir du 3ème mois de grossesse chez la femme non anémiée. La supplémentation systémique de fer chez la femme non anémiée augmenterait le risque d'hypotrophie fœtale et d'hypertension gravidique selon Ziaei et al (2007), cités par Jonville et Vial (2012).

Cependant, étant donné la forte fréquence des femmes enceinte anémiées dans le monde (41,8% selon l'OMS), dont la moitié due à une carence en fer, et les données factuelles récentes, l'OMS recommande actuellement une supplémentation orale quotidienne de fer pour toutes les femmes enceintes (30 à 60 mg selon le contexte environnemental et 120 mg pour les femmes anémiées) ou, pour réduire les effets secondaires de la supplémentation systémique, une supplémentation intermittente pour les femmes enceintes non-anémiques (120 mg par semaine) durant toute la période de gestation (WHO, consulté le 3/01/14, mise à jour 29/10/13 ; 9/10/13).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : les données cliniques au 1er trimestre sont limitées mais aucun effet malformatif n'a été signalé à ce jour. Des données cliniques n'ont pas révélé d'effets délétères pour le fœtus avec des sels de fer oraux, mais décrivent des réactions allergiques graves (choc anaphylactique) avec les préparations de fer injectables. Les données animales sont rassurantes pour les sels de fer complexés au saccharose (TARDYFÉRON®) mais révèlent une toxicité sur la reproduction pour les sels de fer complexés au dextran et des anomalies du squelette fœtal pour les sels de fer complexés au carboxymaltose (Jonville et Vial, 2012).
- Allaitement : la sécrétion des sels de fer dans le lait maternel est très faible. Une supplémentation en fer avec des doses élevées chez la mère n'augmente pas le taux de fer dans le lait maternel (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **L'utilisation du fer par voie orale est possible et recommandée.**
  - **L'utilisation du fer par voie injectable est déconseillée.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **La supplémentation en fer est possible.**

2.14.1.3. Autres minéraux

D'autres minéraux tels que le **calcium,** le **magnésium,** le **zinc, l'iode,** et le **cuivre,** sont également nécessaires lors de la grossesse ou de l'allaitement, mais leurs besoins sont couverts soit par les réserves maternelles, soit par une alimentation maternelle saine et variée (produits laitiers, coquillages, fruits et légumes secs, céréale entière, eau riche en magnésium, viande, poisson, fruits de mer, sel iodée, foie, crustacés, huitres). La **supplémentation de ces minéraux est alors non recommandée chez la femme enceinte ou allaitante**, sauf dans les situations de carences, de pathologies, dans les régions faibles en teneur d'un certain minéral (calcium, iode) et chez les populations fragiles (Ayoubi et al, 2012 ; WHO, consulté le 3/01/14, mise à jour 23/09/12).

Cependant, selon l'OMS et la base de données Cochrane, la supplémentation de certains minéraux (calcium, magnésium, zinc) pourrait prévenir et diminuer certaines complications

telles que la pré-éclampsie ou la prématurité. Les données et les recherches sont encore insuffisantes pour permettre de justifier ou de recommander actuellement une supplémentation systématique de calcium, magnésium ou zinc (Hofmeyr et al, 2010 ; Mori et al, 2012 ; Makrides et Crowther, 2010).

Ces minéraux peuvent néanmoins **être associés à d'autres micronutriments dans la supplémentation en micronutriments multiples** (OLIGOBS®, GYNEFAM®) qui pourrait réduire le risque de faible poids à la naissance (WHO, consulté le 5/01/14, mise à jour 18/09/13).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **La supplémentation de ces minéraux est possible** (Jonville et Vial, 2012 ; Hale, 2012**) mais non recommandée.**

2.14.2. Vitamines

2.14.2.1. Vitamine B9

La **v**itamine B9 ou acide folique ou folate, joue un rôle important dans la croissance des tissus maternels et fœtaux et la synthèse des acides nucléiques. Les carences en acide folique sont impliquées dans la survenue des anomalies du tube neural (encéphalocèle, spina bifida) pouvant entrainer des avortements spontanés ou une mortinaissance.

Les besoins étant augmentés au cours de la grossesse, une supplémentation est nécessaire pour les situations à risque tels que la carence, la malnutrition, les régimes spécifiques, la gémellité ou la multiparité, la prise de tabac ou d'alcool et la prise de médicaments anti-foliques (antibiotiques, antipaludéens, anticonvulsivants…).

De nombreuses études, dont celles de Blencowe et al (2010) et de Badovinac et al (2007) cités par Jonville et Vial (2012), démontrent que l'apport d'acide folique réduit l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural de 70%, mais peut également prévenir d'autres anomalies congénitales telles que des fentes oro-faciales, des malformations cardiaques, de l'appareil urinaire et des membres et une sténose du pylore (Ferreira, 2007 ; Ayoubi et al, 2012).

En complément d'un enrichissement en folates des produits de consommation courantes (farine blanche, pâtes alimentaires, semoule de mais) et de l'alimentation (légumes secs, épinard, oranges, avocats), une supplémentation a été proposée dès la période périconceptionnelle (2 mois avant la conception) et jusqu'à 8 semaines de grossesse (Ayoubi et al, 2012). Cependant, d'après les dernières données, l'OMS recommande actuellement de continuer cette supplémentation durant toute la grossesse. Elle recommande alors une supplémentation périconceptionnelle et quotidienne (0,4 mg/j) ou intermittente (2,8 mg/sem) pour améliorer le pronostic de la grossesse (WHO, consulté le 4/01/14, mise à jour 18/09/13 ; 29/10/13 ; 9/10/13).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'acide folique (ACIDE FOLIQUE CCD®, FOLIO®) est compatible avec la grossesse et avec l'allaitement (Briggs et al, 2011 ; Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **La supplémentation de l'acide folique est possible et recommandée.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **La supplémentation en acide folique est possible.**

2.14.2.2. Vitamine A

La vitamine A possède une activité biologique comparable à celle du rétinol, impliquée dans la division et la différenciation cellulaire, le maintien du système immunitaire et le développement de la vision du fœtus ainsi que dans la santé oculaire et la vision nocturne chez la mère. Une carence en vitamine A peut entrainer chez la mère une héméralopie ou une cécité nocturne et un risque de mortalité et chez l'enfant, un RCIU avec une récurrence des hypoplasies et des fentes palatines (Ferrreira, 2007 ; Ayoubi, 2012).

En France, les réserves maternelles et fœtales ainsi qu'une bonne alimentation (viande, foie, œuf, légumes verts, carottes) sont suffisantes pour couvrir les besoins lors de la grossesse et ne justifient pas une supplémentation systémique (Ayoubi et al, 2012). Or, d'après Oliveira et Rondo (2007), les femmes enceintes risquent de manquer de vitamine A au 3ème trimestre de leur grossesse. C'est pourquoi il a été proposé de leur administrer des suppléments de

vitamine A à faibles doses, chaque jour ou chaque semaine, afin de réduire le risque de maladie et de décès de la mère et du nouveau-né.

Cependant, l'OMS ne recommande pas actuellement cette supplémentation en vitamine A pendant la grossesse, sauf dans les populations à risque de carence (Afrique, Asie du Sud-est) ou dans les cas de pathologie d'absorption avérée (WHO, consulté le 4/01/14, mise à jour 23/09/12).

A l'inverse, un apport excessif a des effets délétères sur la grossesse.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

- Grossesse : la vitamine A (A 313 CAPSULE®) exerce chez l'animal, un effet tératogène dose-dépendant sur différentes cibles (système nerveux, yeux oreilles, cœur, squelette, crâne, face) et des embryopathies. L'étude rétrospective de Rothman et al (1995) cités par Jonville et Vial (2012) a suggéré une augmentation du risque de malformation pour des doses supérieures à 10000 UI/jour au 1er trimestre, mais sa méthodologie a été critiquée (Jonville et Vial, 2012). Dans d'autres études, l'effet tératogène n'était présent que pour une posologie supérieure à 25000 UI/jour ou était absent entre 10000 et 50000 UI/jour, d'après Bille et al (2007) et Mastroiacovo et al (1999), cités par Jonville et Vial (2012). De plus, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de fente palatine, d'anophtalmie, ou de microphtalmie quel que soit la dose.
- Allaitement : selon Briggs et al (2011), la vitamine A est compatible avec le fait d'allaiter. Cependant, aucune donnée n'a été publiée sur les quantités de vitamine A ingérées par l'enfant allaité. De plus, à fortes doses (>25000 UI/j), des effets indésirables peuvent apparaitre (nausée, vomissement, vertiges) selon Hale (2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **La supplémentation de vitamine A est possible à faibles doses (<25000 UI/j) mais non recommandée.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **Il est possible d'allaiter pour de faibles doses (<25000 UI/j).**

2.14.2.3. Vitamine D

La vitamine D, synthétisée par la peau, facilite l'absorption et la fixation du calcium qui tient un rôle principal dans le maintien de la masse osseuse maternelle et le développement du squelette et des futures dents de l'enfant, mais aussi dans le fonctionnement du système nerveux et cardiaque. Les carences en vitamine D sont associées à une hypocalcémie néonatale, un rachitisme, une tétanie et une perturbation de la minéralisation de l'émail et de la dentine chez le nouveau-né ainsi qu'à une ostéomalacie et une augmentation de risque de pré-éclampsie et de diabète gestationnel chez la mère (Ferreira, 2007 ; Ayoubi et al, 2012).

Une alimentation riche en vitamine D (poissons gras, œufs, produits laitiers enrichis) et une exposition solaire régulière ne justifient pas une supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte et allaitante, sauf pour les situations de carence ou à risque de carence telles qu'un faible ensoleillement, des besoins accrus (adolescence, grossesse multiples), des réserves insuffisantes (grossesses rapprochées, régimes alimentaires). Cependant, plusieurs organismes de santé publique, tels que l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, recommandent une supplémentation en vitamine D pour les femmes enceintes à visée préventive (dose unique de 80000 à 100000 UI aux 6/7ème mois ou 400 UI/j pendant toute la grossesse ou 1000 UI/j au 3ème trimestre) alors que les effets et l'innocuité de cette supplémentation sont encore à déterminer (Ayoubi et al, 2012 ; WHO, consulté le 4/01/14, mise à jour 23/09/12).

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Selon Briggs et al (2011), la vitamine D (CALCIDOSE VITAMINE D®) est compatible lors de la grossesse et lors de l'allaitement.

- Grossesse : chez l'animal, les fortes doses de vitamine D sont tératogènes. Cependant, ce risque n'a pas été démontré chez l'homme et plusieurs séries de cas sont en faveur de l'absence d'augmentation du risque de malformation selon O'Brien et al (1993) cités par Jonville et Vial (2012). Un surdosage en vitamine D a été associé à un retard mental, un retard de croissance et une hypercalcémie (Ferreira, 2007).
- Allaitement : le lait maternel contient de faibles concentrations de vitamine D. Une supplémentation à dose modérée (400 UI/j) chez la mère n'augmente pas de façon significative les taux de vitamine D dans le lait maternel. Cependant, une dose élevée peut entrainer une hypercalcémie chez l'enfant allaité. Ainsi, dans les cas de carence

maternelle et pour prévenir les carences chez l'enfant allaité, une supplémentation à une dose comprise entre 4000 et 10000 UI/j s'avèrera efficace (Hale, 2012).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte**
  - **La supplémentation de vitamine D est possible et recommandée à une dose maximale de 1000 UI/j.**
- **Chez la femme allaitante**
  - **L'allaitement est possible pour une dose maximale de 10000 UI/j.**

2.14.2.4. Autres vitamines

❖ **Vitamines B1, B6, B12, C, E**

D'autres vitamines telles que les vitamines B1, B6, B12, C et E peuvent également être nécessaires lors de la grossesse ou de l'allaitement, mais leurs besoins sont normalement couverts par une alimentation maternelle saine et variée (céréales complètes, levure de bière, légumes et fruits secs, abats, poissons, agrumes, kiwis, choux, huiles végétales, noix). La **supplémentation de ces vitamines est alors non recommandée chez la femme enceinte ou allaitante**, sauf dans les situations de carences ou de pathologies avérées entrainant alors des complications de grossesse et des troubles de développement. Cependant, selon la base de données Cochrane, une supplémentation en vitamine C ou E pourrait prévenir et diminuer certaines complications telles que la pré-éclampsie ou la prématurité. Les données et les recherches sont encore insuffisantes pour permettre de justifier ou de recommander actuellement une supplémentation systématique de vitamine C ou E (Rumbold et Crowther, 2010). De plus, la supplémentation en vitamine C a été associée à une augmentation modérée du risque de naissances prématurées, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires.

Ces vitamines peuvent néanmoins **être associées à d'autres micronutriments dans la supplémentation en micronutriments multiples** (OLIGOBS®, GYNEFAM®) qui pourrait réduire le risque de faible poids à la naissance (WHO, consulté le 5/01/14, mise à jour 18/09/13).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **La supplémentation de ces vitamines est possible** (Jonville et Vial, 2012 ; Hale, 2012) **mais non recommandée**.

❖ **Vitamine K**

La vitamine K participe notamment au processus de la coagulation sanguine en permettant la fabrication de certains facteurs de cette coagulation au niveau du foie. En cas de carence, la diminution de la quantité de ces facteurs entraine une moins bonne coagulation du sang et sa fluidification. Cette propriété est utilisée en thérapeutique avec les anti-vitamines K pour prévenir ou traiter les thromboses et les embolies pulmonaires.

Elle ne trouve **pas d'indication chez la femme enceinte et allaitante**, sauf dans les situations de carences ou de pathologie avérées, mais **a une indication chez les nourrissons** se trouvant dans une situation de carence conduisant à la maladie hémorragique du nouveau-né (hémorragies néonatales spontanées). Ces situations de carence résultent notamment de l'utilisation maternelle de médicaments inhibant l'activité des vitamines K pendant la grossesse ou d'un apport insuffisant dans le lait maternel ou industriel.

Dans ce cas là, la supplémentation par voie orale en vitamine K peut être recommandée durant le dernier mois de grossesse d'après Crawford (2005) cité par Ferreira (2007). Cependant, les données actuelles suggèrent qu'il est probablement suffisant d'en administrer à la naissance chez les nouveau-nés exposés et concernés selon Ferreira (2007).

EN PRATIQUE

- **Chez la femme enceinte et allaitante**
  - **La supplémentation en vitamine K est possible** (Ferreira, 2007) **mais non recommandée.**

EN RÉSUMÉ

Pour les nutriments, l'utilisation de tous les minéraux et vitamines est possible au cours de la grossesse et de l'allaitement, à des doses recommandées.

- Seul le fluor topique est recommandé.
- La supplémentation en fer et en acide folique est principalement recommandée.
- La supplémentation en vitamine D peut être réalisée à visée préventive.
- La supplémentation des autres minéraux et vitamines n'est pas recommandée sauf dans la supplémentation en micronutriments multiples.

3. Synthèse des recommandations (tableaux récapitulatifs)

Toutes ces médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et leurs recommandations d'utilisation et de prescription dans notre pratique odontologique selon ces données actuelles de la littérature sont récapitulées dans les tableaux 8, 9, 10, 11, 12 ci-dessous.

On distingue cinq niveaux de conduite à tenir pour l'utilisation d'une médication donnée au cours de la grossesse aux 1er, 2ème et 3ème trimestres et au cours de l'allaitement :

- **Possible** : lorsque les données sont très nombreuses et rassurantes ou le bénéfice thérapeutique est important.
- **Envisageable** : lorsque les données sont nombreuses, globalement rassurantes ou ne révèlent aucun élément inquiétant ou le bénéfice thérapeutique est important.
- **Á éviter par prudence** : lorsque les données sont peu nombreuses mais ne révèlent aucun élément inquiétant.

  Il est préférable d'utiliser une autre molécule, mais son utilisation reste possible ou envisageable si la molécule est avantageuse ou le bénéfice thérapeutique important.
- **Déconseillée** : lorsque les données sont insuffisantes ou révèlent une suspicion d'effet tératogène ou fœtotoxique.

  Il est préférable de ne pas l'utiliser sauf si le bénéfice thérapeutique est important.
- **Contre-indiquée (CI)** : lorsqu'un risque tératogène ou fœtotoxique a été prouvé.

Tableau 8 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Anesthésiques, Vasoconstricteurs, Antibiotiques)

CLASSE *Médicament*	GROSSESSE *1er trimestre*	 *2ème trimestre*	 *3ème trimestre*	ALLAITEMENT
ANESTHÉSIQUES SURFACE				
Lidocaïne (Xylocaïne®, Dynexan®) Procaïne (Biostabilex®) Prilocaïne (Emla®)	Possible			Possible
ANESTHÉSIQUES LOCO-RÉGIONAUX				
Lidocaïne (Pressicaïne®) Articaïne (Alphacaïne®) Mépivacaïne (Scandicaïne®)	Possible			Possible
Bupivacaïne (Marcaïne®)	À éviter			Possible
Procaïne, tétracaïne	À éviter			À éviter
GAZ ANESTHÉSIQUE				
Protoxyde d'azote (MEOPA : Kalinox®)	Possible ponctuellement à dose minimum efficace			Possible ponct. à dose min. efficace
VASOCONSTRICTEURS				
Adrénaline, noradrénaline	Possible			Possible
ANTIBIOTIQUES				
Amoxicilline (Clamoxyl®)	Possible			Possible
Ampicilline (Totapen®)	Possible			Possible
Amox+a clavulanique (Augmentin®)	Possible			Possible
Ampicilline+sulbactam (Unacim®)	À éviter	Envisageable		Possible
Azithromycine (Zithromax®)	Possible			Possible[1]
Érythromycine (Erythrocine®)	Possible[2]			Possible[1]
Spiramycine (Rovamycine®)	Possible			Possible
Clarithromycine (Naxy®)	À éviter			Possible[1]
Josamycine (Josacine®)	À éviter			Possible[1]

[1] sauf si l'enfant est traité par cisapride (Prepulsid®)
[2] éviter la forme estolate

Tableau 9 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Antibiotiques (suite), Antifongiques, Antiviraux, Antiseptiques locaux)

CLASSE *Médicament*	GROSSESSE *1er trimestre*	 *2ème trimestre*	 *3ème trimestre*	ALLAITEMENT
ANTIBIOTIQUES (suite)				
Pristinamycine (Pyostacine®)	À éviter			À éviter
Clindamycine (Dalacine®)	Possible			À éviter
Tétracycline (Doxy®)	À éviter	CI		Envisageable
Métronidazole (Flagyl®)	Possible			Envisageable
ANTIFONGIQUES				
Amphotéricine B (Fungizone®)	Possible			Possible en oral
Nystatine (Mycostatine®)	Possible			Possible
Miconazole (Daktarin®)	Possible			Possible en local
Econazole (Dermazol®)	A éviter			Possible en local
Fluconazole (Triflucan®)	Possible si 150 mg en prise unique Envisageable si <300 mg/j en courte durée Déconseillée si ≥300 mg/j en longue durée			Envisageable si ≤200 mg/j
Kétoconazole (Kétoderm®)	Possible par voie cutanée			Possible par voie cutanée
ANTIVIRAUX				
Aciclovir (Zovirax®) Valaciclovir (Zelitrex®)	Possible			Possible
Antirétroviraux du VIH	Possible			Possible
ANTISEPTIQUES LOCAUX				
Chlorhexidine (Eludril®, Paroex®)	Possible			Possible
Povidone iodée (Bétadine®)	Possible si traitement court et ponctuel CI si traitement long et répété (>10j)			À éviter
Ammonium quaternaire (Alodont®) Hexétidine (Hextril®)	À éviter			À éviter

Tableau 10 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Antalgiques et Anti-inflammatoires)

CLASSE *Médicament*	GROSSESSE *1er trimestre*	 *2ème trimestre*	 *3ème trimestre*	ALLAITEMENT
ANTALGIQUES				
Paracétamol (Doliprane®)	Possible			Possible
Aspirine (Aspégic®)	-Possible en ponctuelle -À éviter en chronique jusqu'au début 6ème mois		CI à partir début 6ème mois	-Possible si prise ponctuelle -CI si prise répétée
Codéine (Klipal®) Dihydrocodéine (Dicodin®)	Possible			Envisageable si bref (2/3j) à dose min. efficace
Tramadol (Topalgic®)	À éviter			Possible 2 à 4 j postpartum sinon à éviter
Buprénorphine (Temgesic®)	À éviter			Possible
Morphine (Actiskenan®)	Possible			Possible 24 à 48h postpartum sinon à éviter
ANTI-INFLAMMATOIRES				
AINS : ibuprofène (Advil®) Kétoprofène (Toprec®) Naproxène (Apranax®) Acide niflumique (Nifluril®) Acide tiaprofénique (Surgam®) Diclofénac (Xénid®)	À éviter jusqu'au début 6ème mois		CI à partir début 6ème mois	-Possible pour l'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac -À éviter pour les autres
Corticoïdes: Prednisolone (Solupred®) Prednisone (Cortancyl®) Méthylprednisolone (Solumédrol®) Bêtaméthasone (Célestène®)	 Possible Possible Possible À éviter			 Possible[3] Possible[3] Possible[3] À éviter

[3] si traitement bref : possible quelle que soit la dose;
si traitement chronique : possible si ≤50mg/j et envisageable si >50 mg/j

Tableau 11 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Antiémétiques, Anti-RGO, Antispasmodiques, Anti-hémorragique)

CLASSE *Médicament*	GROSSESSE *1er trimestre*	 *2ème trimestre*	 *3ème trimestre*	ALLAITEMENT
ANTIÉMÉTIQUES				
Métoclopramide (Primpéran®)	Possible			Possible
Dompéridone (Motilium®)	À éviter			Possible
Métopimazine (Vogalène®)	À éviter			À éviter
Alizapride (Plitican®)	À éviter			À éviter
Doxylamine (Donormyl®)	Possible			Déconseillée
Méclozine (Agyrax®)	Possible			Déconseillée
Diménhydrinate (Nausicalm®)	À éviter			Déconseillée
Ondansétron (Zophren®)	Possible			Envisageable
Granisétron (Kytril®)	À éviter			À éviter
Halopéridol (Haldol®)	Possible			Envisageable
ANTI-RGO				
Antiacide				
à base de Ca, Mg (Rennie®)	Possible			Possible
à base d'Al (Maalox®)	À éviter			Possible
Antiacide + alginates (Gaviscon®)	Possible			Possible
Oméprazole (Mopral®)	Possible			Possible
Ranitidine (Azantac®)	Possible			Possible
Famotidine (Pepcidac®)	Possible			Possible
Cimétidine (Stomédine®)	À éviter			Déconseillée
Sucralfate (Ulcar®)	À éviter			À éviter
ANTISPASMODIQUE				
Triméthylphloroglucinol (Spasfon®)	Possible			Envisageable
ANTI-HEMORRAGIQUE				
Acide tranexamique (Exacyl®)	Envisageable	Possible		Envisageable par voie orale

Tableau 12 : Recommandations d'utilisation des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante et pratique odontologique (Sédatifs, Minéraux, Vitamines)

CLASSE *Médicament*	GROSSESSE *1er trimestre* | *2ème trimestre* | *3ème trimestre*	ALLAITEMENT
SÉDATIFS		
Hydroxyzine (Atarax®)	Possible à dose minimum efficace	-Envisageable si prise ponctuelle -Déconseillée si prise répétée
Oxazépam (Seresta®)	Possible à dose minimum efficace	Possible
Phénobarbital (Gardenal®)	Déconseillée	Déconseillée
MINÉRAUX		
Fluor systémique (Zymafluor®) Fluor topique	Non recommandée Possible et recommandée	Non recommandée Possible
Fer	Possible par voie orale et recommandée	Possible
Calcium, magnésium, zinc, iode, cuivre	Possible mais non recommandée	Possible
VITAMINES		
Vitamine B9	Possible et recommandée	Possible
Vitamine A	Possible à dose <25000 UI/j mais non recommandée	Possible <25000 UI/j
Vitamine D	Possible et recommandée à dose ≤1000 UI/j	Possible ≤10000 UI/j
Vitamine B1, B6, B12, C, E	Possible mais non recommandée	Possible
Vitamine K	Possible mais non recommandée	Possible

PARTIE IV :

Enquête locale : évaluation des connaissances des étudiants de 6ème année en odontologie, en 2012

1. Contexte

À l'issue de la partie précédente, nous avons établi avec les tableaux récapitulatifs (tableaux 8, 9, 10, 11, 12) une mise à jour des recommandations d'utilisation et de prescription des principales médications chez la femme enceinte et allaitante dans notre pratique odontologique. Afin de compléter notre travail, nous avons voulu tester les connaissances des étudiants en odontologie de Nancy par rapport à ces recommandations, pour savoir si leurs acquis étaient à la hauteur des données actuelles de la littérature. En effet, il nous a semblé intéressant de mesurer les connaissances à la source, à savoir chez les étudiants en dernière annéee su 3ème cycle court, du fait de leur formation initiale récente. Nous avons également voulu savoir si la prudence parfois exagérée des praticiens en matière de prescription pouvait être liée à une éventuelle méconnaissance de leur part. Il nous semble ainsi légitime de nous demander si l'enseignement reçu au cours du cursus universitaire sur cette thématique est adapté et suffisant. Enfin, la proximité géographique de la Maternité Régionale Universitaire avec le Service d'Odontologie du CHU de Nancy rend les étudiants nancéiens peut-être plus susceptibles de prendre en charge des femmes enceintes et allaitantes et donc d'utiliser et/ou de prescrire des médications chez ces dernières.
Nous avons ainsi souhaité établir notre propre outil d'étude.

2. Objectif et hypothèse

Nous avons émis l'hypothèse que les étudiants avaient reçus lors de leur cursus une formation conforme aux données actuelles de la littérature concernant la prise en charge et la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte et allaitante.

L'objectif de cette étude était de décrire l'état des connaissances concernant l'utilisation et la prescription médicamenteuse en odontologie chez la femme enceinte et allaitante, chez les étudiants de 6ème année en odontologie (dernière année du 3ème cycle court) de l'Université de Lorraine, à Nancy en 2012.

3. Population

Cette étude cible les étudiants de 6ème année de la promotion 2011/2012 en odontologie de l'Université de Lorraine à Nancy, qui compte 52 étudiants.

4. Matériel et méthodes

4.1. Élaboration du questionnaire

Nous avons choisi d'évaluer les étudiants au moyen d'un questionnaire auto-administré à questions fermées.
Le questionnaire comprend 57 items correspondant chacun à une médication. Ces dernières sont réparties en 14 catégories. À chaque médication, les étudiants répondaient soit par l'affirmative (O) ou la négative (N), soit ne savaient pas répondre (NSP) pour son utilisation chez la femme enceinte au 1er, 2ème et 3ème trimestre et chez la femme allaitante.

Le choix des molécules s'est porté sur la plupart des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante dans notre pratique odontologique, vues précédemment dans la partie III.

Le questionnaire a été réalisé avec l'aide du Dr CLÉMENT, responsable du Département de Prévention, Épidémiologie, Économie de la santé, Odontologie Légale de la Faculté d'odontologie de Nancy et référent du Secteur Accueil Santé du Service d'Odontologie du CHU de Nancy.
Il a été évalué et testé par 3 praticiens enseignants : le Dr CLÉMENT elle-même ; le Dr DROZ, responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique de la Faculté de Nancy et référent de ce secteur au niveau hospitalier ; et le Dr CAMELOT, assistant hospitalier universitaire du Département de Prévention, Épidémiologie, Économie de la santé, Odontologie Légale au sein de la Faculté d'odontologie de Nancy.

4.2. Le questionnaire

Le questionnaire se présente sous cette forme :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Chirurgie Dentaire

Evaluation des connaissances des étudiants de 3ème cycle en odontologie

Quelles médications pour la femme enceinte et allaitante ?

Merci de répondre pour chaque molécule de médicament : ***O (OUI)*** ; ***N (NON)*** ; ou ***NSP (NE SAIS PAS)*** pour son utilisation possible ou pas chez la femme enceinte au 1er, 2ème, et/ou 3ème trimestre et chez la femme allaitante.

		Chez la femme Enceinte			***Chez la femme allaitante***
		1er trim	2ème trim	3ème trim	
ANTIBIOTIQUES	Amoxicilline (ex : Clamoxyl®)				
	Amoxicilline + ac clavulanique (ex : Augmentin®)				
	Tétracycline (ex : Tétralysal®)				
	Métronidazole (ex : Flagyl®)				
	Erythomycine (ex : Erythrocine®)				
	Azithromycine (ex : Zithromax®)				
	Spiramycine (ex : Rovamycine®)				
	Pristinamycine (ex : Pyostacine®)				
	Clindamycine (ex : Dalacine®)				
	Spiramycine + métronidazole (ex : Bimissilor®)				
ANTIFONGIQUES	Nystatine (ex : Mycostatine®)				
	Amphotéricine B (ex : Fungizone®)				
	Miconazole (ex : Daktarin®)				
	Fluconazole (ex : Triflucan®)				
	Econazole (ex : Dermazol Gé®)				
ANTIVIRAUX	Aciclovir (ex : Zovirax®)				
	Valaciclovir (ex : Zelitrex®)				
	Trithérapie				
ANTALGIQUES	Paracétamol (ex : Doliprane®)				
	Ibuprofène (ex : Advil®)				
	Ibuprofène + Arginine (ex : Spifen®, Spedifen®)				
	Kétoprofène (ex : Toprec®)				
	Aspirine (ex : Aspegic®)				
	Paracétamol + Codéine (ex : Klipal-codéiné®)				
	Tramadol (ex : Topalgic®)				
	Paracétamol + Tramadol (ex : Ixprim®)				
	Morphine				
ANTI-INFLAMMATOIRES	Corticoides (ex : Solupred®)				
ANTIÉMÉTIQUES	Métoclopramide (ex : Primperan®)				
	Métopimazine (ex : Vogalène®)				

		Chez la femme Enceinte			***Chez la femme allaitante***
		1er trim	2ème trim	3ème trim	
ANTI-SPASMODIQUES	Phloroglucinol (ex : Spasfon®)				
ANTI- RGO	Alginate de sodium (ex : Gaviscon®)				
	Oméprazole (ex : Mopral®)				
SÉDATIFS	Hydroxyzine (ex : Atarax®)				
	Barbituriques (ex : Barbital®, Nembutal®)				
	Diazépam (ex : Valium®)				
	Protoxyde d'azote (MEOPA)				
ANESTHÉSIQUES LOCAUX					
À liaison ester	Procaine				
	Tétracaine				
À liaison amide	Lidocaine				
	Articaine				
	Mépivacaine				
VASO-CONSTRICTEURS	Adrénaline				
	Noradrénaline				
ANTISEPTIQUES	Chlorhexidine (ex :Eludril®, Paroex®)				
	Povidone iodée (ex : Iso Betadine®)				
	Hexétidine (ex : Hextril®, Givalex®)				
	Ammonium quaternaire (ex : Alodont®)				
	Sanguinarine (ex : Veadent®)				
VITAMINES	A				
	Folates				
	C				
	D				
	E				
	K				
MINÉRAUX	Fluor (ex : Fluor crinex®)				
	Fer (ex : Tardiféron®)				

4.3. Recueil des données

Le questionnaire a été distribué aux étudiants de 6ème année à la fin de leur dernière évaluation à la Faculté de Nancy, le 15 mai 2012.
Le Dr CLÉMENT était présente afin de présenter le questionnaire et de répondre aux interrogations quant au remplissage de ce dernier.
Un petit stand a été posté devant la salle d'examen afin de recueillir tous les questionnaires. Une collation avait été prévue pour motiver le remplissage et remercier les étudiants participants. Nous avons comptabilisé les questionnaires recueillis par émargement sur une liste d'appel mais les questionnaires étaient entièrement anonymes, identifiés par un numéro non raccordé à l'étudiant.

4.4. Traitement des données

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft EXCEL® version 2007. Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel SAS® version 9.3 (SAS Inst., Cary, NC, USA) par le Dr CAMELOT.
Il s'agit d'une analyse descriptive avec effectif, pourcentage et intervalle de confiance (IC) à 95% pour chaque possibilité de réponse pour une médication donnée.

5. Résultats

La population de départ est composée de 52 étudiants.
42 étudiants ont répondu au questionnaire, soit 80,8% de taux de réponse.

5.1. Corrigé du questionnaire

Le questionnaire est basé sur les médications que nous avons étudiées et traitées précédemment dans la partie III. La validité des réponses a ainsi été établie à partir des tableaux récapitulatifs de la partie III (tableaux 8, 9, 10, 11, 12).

5.2. Les antibiotiques (tableau 13).

Tableau 13 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antibiotiques chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									Femme allaitante		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]
Amoxicilline												
Oui	**42**	**(100,0)**		**42**	**(100.0)**		**42**	**(100.0)**		**42**	**(100.0)**	
Amoxicilline + acide clavulanique												
Non	14	(34,2)	[20,1 ; 50,6]	11	(26.8)	[14.2 ; 42.9]	12	(29.3)	[16,1 ; 45.5]	12	(29.3)	[16,1 ; 45.5]
Oui	**26**	**(63,4)**	**[46.9 ; 77,9]**	**30**	**(73.2)**	**[57.1 ; 85,8]**	**28**	**(68,3)**	**[51,9 ; 81,9]**	**29**	**(70,7)**	**[54,5 ; 83,9]**
Ne sait pas	1	(2,4)	[0.1 ; 12.9]				1	(2,4)	[0.1 ; 12.9]			
Tétracycline												
Non	**39**	**(95,1)**		**39**	**(95,1)**		**39**	**(95,1)**		36	(87,8)	
Oui	1	(2,4)		1	(2,4)		1	(2,4)		**3**	**(7,3)**	
Ne sait pas	1	(2,4)		1	(2,4)		1	(2,4)		2	(4,9)	
Métronidazole												
Non	21	(50,0)	[34,2 ; 65,8]	17	(40,5)	[25,6 ; 56,7]	17	(40,5)	[25,6 ; 56,7]	18	(42,9)	[27,7 ; 59,0]
Oui	**17**	**(40,5)**	**[25,6 ; 56,7]**	**21**	**(50,0)**	**[34,2 ; 65,8]**	**21**	**(50,0)**	**[34,2 ; 65,8]**	**20**	**(47,6)**	**[32,0 ; 63,6]**
Ne sait pas	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]
Erythromycine												
Non	14	(34,2)	[20,1 ; 50,6]	12	(29,3)	[16,1 ; 45,5]	12	(29,3)	[16,1 ; 45,5]	13	(31,7)	[18,1 ; 48,1]
Oui	**7**	**(17 ,1)**	**[7,2 ; 32,1]**	**9**	**(21,9)**	**[10,6 ; 37,6]**	**9**	**(21,9)**	**[10,6 ; 37,6]**	**9**	**(22,0)**	**[10,6 ; 37,6]**
Ne sait pas	20	(48,8)	[32,9 ; 64,9]	20	(48,8)	[32,9 ; 64,9]	20	(48,8)	[32,9 ; 64,9]	19	(46,3)	[30,7 ; 62,6]
Azithromycine												
Non	13	(30,9)	[17,6 ; 47,1]	12	(28,6)	[15,7 ; 44,6]	11	(26,2)	[13,9 ; 42,0]	14	(33,3)	[19,6 ; 49,6]
Oui	**11**	**(26,2)**	**[13,9 ; 42,0]**	**13**	**(30,9)**	**[17,6 ; 47,1]**	**12**	**(28,6)**	**[15,7 ; 44,6]**	**11**	**(26,2)**	**[13,9 ; 42,0]**
Ne sait pas	18	(42,9)	[27,7 ; 59,0]	17	(40,5)	[25,6 ; 56,7]	19	(45,2)	[29,9 ; 61,3]	17	(40,5)	[25,6 ; 56,7]
Spiramycine												
Non	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]
Oui	**18**	**(43,9)**	**[28,5 ; 60,3]**	**19**	**(46,3)**	**[30,7 ; 62,6]**	**18**	**(43,9)**	**[28,5 ; 60,3]**	**21**	**(51,2)**	**[35,1 ; 67,1]**
Ne sait pas	12	(23,3)	[16,1 ; 45,5]	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]	12	(29,3)	[16,1 ; 45,5]	9	(22,0)	[10,6 ; 37,6]
Pristinamycine												
Non	**10**	**(23,8)**	**[12,1 ; 39,4]**	**8**	**(19,1)**	**[8,6 ; 34,1]**	**9**	**(21,4)**	**[10,3 ; 36,8]**	**8**	**(19,1)**	**[8,6 ; 34,1]**
Oui	28	(66,7)	[50,5 ; 80,4]	31	(73,8)	[58,0 ; 86,1]	29	(69,1)	[52,9 ; 82,4]	29	(69,0)	[52,9 ; 82,4]
Ne sait pas	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	3	(7,1)	[1,5 ; 19,5]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	5	(11,9)	[4,0 ; 25,6]
Clindamycine												
Non	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]	9	(22,0)	[10,6 ; 37,6]	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]	**11**	**(26,8)**	**[14,2 ; 42,9]**
Oui	**26**	**(63,4)**	**[46,9 ; 77,9]**	**29**	**(70,7)**	**[54,5 ; 83,9]**	**27**	**(65,9)**	**[49,4 ; 79,9]**	27	(65,9)	[49,4 ; 79,9]
Ne sait pas	4	(9,8)	[2,7 ; 23,1]	3	(7,3)	[1,5 ; 19,9]	3	(7,3)	[1,5 ; 19,9]	3	(7,3)	[1,5 ; 19,9]
Spiramycine + métronidazole												
Non	20	(48,8)	[32,9 ; 64,9]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	18	(45,0)	[29,3 ; 61,5]	20	(50,0)	[33,8 ; 66,2]
Oui	**15**	**(36,6)**	**[22,1 ; 53,1]**	**18**	**(45,0)**	**[29,3 ; 61,5]**	**17**	**(42,5)**	**[27,0 ; 59,1]**	**16**	**(40,0)**	**[24,9 ; 56,7]**
Ne sait pas	6	(14,6)	[5,6 ; 29,2]	5	(12,5)	[4,2 ; 26,8]	5	(12,5)	[4,2 ; 26,8]	4	(10,0)	[2,8 ; 23,7]

* Intervalle de confiance

En gras : réponse(s) attendu(es)

Nous avons un pourcentage de 100% (n=42) de bonnes réponses, **en choisissant l'affirmative** pour l'utilisation de l'amoxicilline chez la femme enceinte et allaitante.

Pour l'amoxicilline avec l'acide clavulanique, les étudiants ont majoritairement répondu par l'affirmative, pour la grossesse (73,2% IC95% [57,1 ; 85,8], 68,3% IC95% [51,9 ; 81,9] pour le 2ème et 3ème trimestre respectivement) et pour l'allaitement (70,7% IC95% [54,5 ; 83,9]). Ils restent cependant légèrement indécis au 1er trimestre (63,4% IC [46,9 ; 77,9]). **Ce dernier est en effet possible lors de la grossesse quel que soit le terme et lors de l'allaitement**.

La tétracycline comptabilise une réponse positive et un étudiant qui ne sait pas (n=41) pour la femme enceinte et 7,3% IC [1,5 ; 19,9] de réponses positives pour la femme allaitante alors **qu'elle est contre-indiquée lors de la grossesse mais envisageable lors de l'allaitement**.

Pour le métronidazole, les étudiants hésitent à le prescrire tout au long de la grossesse. Cet antibiotique **peut être prescrit chez la femme enceinte et est envisageable chez la femme allaitante**.

Concernant les macrolides vrais (érythromycine, azithromycine et spiramycine), les réponses des étudiants sont mitigées mais ces **macrolides vrais peuvent être prescrits lors de la grossesse et lors de l'allaitement**.

Les macrolides apparentés (pristinamycine et clindamycine) ont récolté une majorité de réponses positives chez la parturiente et la femme allaitante. Il est **possible de prescrire la clindamycine lors de la grossesse mais la pristinamycine est à éviter par prudence**. Ils sont **tous les deux à éviter lors de l'allaitement**.

De manière générale, il semblerait que les étudiants aient des connaissances insuffisantes pour tous les antibiotiques puisqu'ils ne prescrivent avec assurance que l'amoxicilline.

5.3. Les antifongiques (tableau 14) et les antiviraux (tableau 15)

Tableau 14 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antifongiques chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									**Femme allaitante**		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]
Nystatine												
Non	13	(33,3)	[19,1 ; 50,2]	12	(30,8)	[17,0 ; 45,6]	13	(33,3)	[19,1 ; 50,2]	8	(21,6)	[9,8 ; 38,22]
Oui	**10**	**(25,6)**	**[13,0 ; 42,1]**	**11**	**(28,2)**	**[15,0 ; 44,9]**	**10**	**(25,6)**	**[13,0 ; 42,1]**	**14**	**(37,8)**	**[22,5 ; 55,2]**
Ne sait pas	16	(41,0)	[25,6 ; 57,9]	16	(41,0)	[25,6 ; 57,9]	16	(41,0)	[25,6 ; 57,9]	15	(40,5)	[24,8 ; 57,9]
AmphotéricineB												
Non	18	(43,9)	[28,5 ; 60,3]	18	(43,9)	[28,5 ; 60,3]	20	(48,8)	[32,9 ; 64,9]	16	(39,0)	[24,2 ; 55,5]
Oui	**12**	**(29,3)**	**[16,1 ; 45,5]**	**13**	**(31,7)**	**[18,1 ; 48,1]**	**11**	**(26,8)**	**[14,2 ; 42,9]**	**16**	**(39,0)**	**[24,2 ; 55,5]**
Ne sait pas	11	(26,8)	[14,2 ; 42,9]	10	(24,4)	[12,4 ; 40,3]	10	(24,4)	[12,4 ; 40,3]	9	(22,0)	[10,6 ; 37,6]
Miconazole												

Non	21	(51,2)	[35,1 ; 67,1]	20	(48,8)	[32,9 ; 64,9]	22	(53,7)	[37,4 ; 69,3]	18	(45,0)	[29,7 ; 61,5]
Oui	**7**	**(17,1)**	**[7,2 ; 32,1]**	**8**	**(19,5)**	**[8,8 ; 34,9]**	**6**	**(14 ,6)**	**[5,6 ; 29,2]**	**10**	**(25,0)**	**[12,7 ; 41,2]**
Ne sait pas	13	(31,7)	[18,1 ; 48,1]	13	(31,7)	[18,1 ; 48,1]	13	(31,7)	[18,1 ; 48,1]	12	(30,0)	[16,6 ; 46,5]
Fluconazole												
Non	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	17	(43,6)	[27,8 ; 60, 4]
Oui	**6**	**(15,0)**	**[5,7 ; 29,8]**	**6**	**(15,0)**	**[5,7 ; 29,8]**	**6**	**(15,0)**	**[5,7 ; 29,8]**	**8**	**(20,5)**	**[9,3 ; 36,5]**
Ne sait pas	15	(37,5)	[22 ,7 ; 54,2]	15	(37,5)	[22 ,7 ; 54,2]	15	(37,5)	[22 ,7 ; 54,2]	14	(35,9)	[21,2 ; 52,8]
Econazole												
Non	14	(35,0)	[20,6 ; 51,7]	14	(35,0)	[20,6 ; 51,7]	14	(35,0)	[20,6 ; 51,7]	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]
Oui	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**	**11**	**(28,2)**	**[15,0 ; 44,9]**
Ne sait pas	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	18	(46,2)	[30,1 ; 62,8]

* Intervalle de confiance

En gras : réponse(s) attendu(es)

Tableau 15 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antiviraux chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte						Femme allaitante		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*		
	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]
Aciclovir												
Non	18	(45,0)	[29,3 ; 61,5]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	14	(35,0)	[20,6 ; 51,7]
Oui	**16**	**(40,0)**	**[24,9 ; 56,7]**	**17**	**(42,5)**	**[27,0 ; 59,1]**	**17**	**(42,5)**	**[27,0 ; 59,1]**	**18**	**(45,0)**	**[29,3 ; 61,5]**
Ne sait pas	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	8	(20,0)	[9,1 ; 35,7]
Valaciclovir												
Non	15	(39,5)	[24,0 ; 56,6]	15	(39,5)	[24,0 ; 56,6]	15	(39,5)	[24,0 ; 56,6]	12	(31,6)	[17,5 ; 48,7]
Oui	**8**	**(21,0)**	**[9,6 ; 37,3]**	**8**	**(21,0)**	**[9,6 ; 37,3]**	**8**	**(21,0)**	**[9,6 ; 37,3]**	**9**	**(23,7)**	**[11,4 ; 40,2]**
Ne sait pas	15	(39,5)	[24,0 ; 56,6]	15	(39,5)	[24,0 ; 56,6]	15	(39,5)	[24,0 ; 56,6]	17	(44,7)	[28,6 ; 61,7]
Trithérapie												
Non	14	(34,1)	[20,1 ; 50,6]	13	(31,7)	[18,1 ; 48,1]	14	(34,1)	[20,1 ; 50,6]	11	(26,8)	[14, 2 ; 42,9]
Oui	**17**	**(41,5)**	**[26,3 ; 57,9]**	**18**	**(43,9)**	**[28,5 ; 60,3]**	**17**	**(41,5)**	**[26,3 ; 57,9]**	**18**	**(43,9)**	**[28,5 ; 60,3]**
Ne sait pas	10	(24,4)	[12,4 ; 40,3]	10	(24,4)	[12,4 ; 40,3]	10	(24,4)	[12,4 ; 40,3]	12	(29,3)	[16,1 ; 45,5]

* Intervalle de confiance

En gras : réponse(s) attendu(es)

Là encore, les étudiants hésitent entre prescrire et ne pas prescrire les molécules antifongiques et antivirales (tableaux 14 et 15).

Tous les antifongiques (amphotéricine B, miconazole, nystatine, éconazole) **peuvent être prescrits par voie locale lors de la grossesse et de l'allaitement**. Par voie systémique, le **fluconazole est envisageable, mais nécessite des précautions particulières lors de son utilisation pendant ces périodes** (tableau 9).

De même, l'aciclovir, le valaciclovir et la trithérapie sont **possibles chez la femme enceinte et allaitante.**

5.4. Les antalgiques et anti-inflammatoires (tableau 16)

Tableau 16 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antalgiques et des anti-inflammatoires chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									Femme allaitante		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]
Paracétamol												
Oui	**42**	**(100,0)**		**42**	**(100,0)**		**42**	**(100,0)**		**42**	**(100,0)**	
Ibuprofène												
Non	**33**	**(78,6)**	**[63,2 ; 89,7]**	**31**	**(73,8)**	**[58,0 ; 86,1]**	**33**	**(78,6)**	**[63,2 ; 89,7]**	22	(52,4)	[36,4 ; 68,0]
Oui	9	(21,4)	[10,3 ; 36,8]	10	(23,8)	[12,1 ; 39,5]	9	(21,4)	[10,3 ; 36,8]	**20**	**(47,6)**	**[32,0 ; 63,6]**
Ne sait pas				1	(2,4)	[0,1 ; 12,6]						
Ibuprofène + arginine												
Non	**34**	**(81,0)**	**[65,9 ; 91,4]**	**34**	**(81,0)**	**[65,9 ; 91,4]**	**35**	**(83,3)**	**[68,6 ; 93,0]**	25	(59,5)	[43,3 ; 74,4]
Oui	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	3	(7,1)	[1,5 ; 19,5]	**13**	**(31,0)**	**[17,6 ; 47,1]**
Ne sait pas	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]
Kétoprofène												
Non	**24**	**(57,1)**	**[41,0 ; 72,3]**	**24**	**(57,1)**	**[41,0 ; 72,3]**	**25**	**(59,5)**	**[43,3 ; 74,4]**	21	(50,0)	[34,2 ; 65,8]
Oui	7	(16,7)	[7,0 ; 31,4]	7	(16,7)	[7,0 ; 31,4]	6	(14,3)	[5,4 ; 28,5]	**11**	**(26,2)**	**[13,9 ; 42,0]**
Ne sait pas	11	(26,2)	[13,9 ; 42,0]	11	(26,2)	[13,9 ; 42,0]	11	(26,2)	[13,9 ; 42,0]	10	(23,8)	[12,1 ; 39,5]
Aspirine												
Non	**31**	**(73,8)**	**[58,0 ; 86,1]**	**29**	**(70 ,0)**	**[52,9 ; 82 ,4]**	**30**	**(71,4)**	**[55,4 ; 84,3]**	**22**	**(52,4)**	**[36,4 ; 68,0]**
Oui	**10**	**(23,8)**	**[12,1 ; 39,5]**	**12**	**(28,6)**	**[15,7 ; 44,6]**	11	(26,2)	[13,9 ; 42,0]	**20**	**(47,6)**	**[32,0 ; 63,6]**
Ne sait pas	1	(2,4)	[0,1 ; 12,6]	1	(2,4)	[0,1 ; 12,6]	1	(2,4)	[0,1 ; 12,6]			
Paracétamol + codéine												
Non	23	(54,8)	[38,7 ; 70,2]	21	(50,0)	[34,2 ; 65,8]	24	(57,1)	[41,0 ; 72,3]	20	(47,6)	[32,0 ; 63,6]
Oui	**16**	**(38,1)**	**[23,6 ; 54,4]**	**18**	**(42,9)**	**[27,7 ; 59,0]**	**15**	**(35,7)**	**[21,6 ; 52,0]**	**22**	**(52,4)**	**[36,4 ; 68,0]**
Ne sait pas	3	(7,1)	[1,5 ; 19,5]	3	(7,1)	[1,5 ; 19,5]	3	(7,1)	[1,5 ; 19,5]			
Tramadol												
Non	**29**	**(74,4)**	**[57,9 ; 87,0]**	**29**	**(74,4)**	**[57,9 ; 87,0]**	**29**	**(74,4)**	**[57,9 ; 87,0]**	**27**	**(69,2)**	**[52,4 ; 83,0]**
Oui	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	**9**	**(23,1)**	**[11,1 ; 39,3]**
Ne sait pas	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	3	(7,7)	[1,6 ; 20,9]
Paracétamol + tramadol												
Non	**30**	**(76,9)**	**[60,7 ; 88,9]**	**28**	**(71,8)**	**[55,1 ; 85,0]**	**29**	**(74,4)**	**[57,9 ; 87,0]**	**27**	**(69,2)**	**[52,4 ; 83,0]**
Oui	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	7	(17,9)	[7,5 ; 33,5]	6	(15,4)	[5,9 ; 30,5]	**11**	**(28,2)**	**[15,0 ; 44,9]**
Ne sait pas	4	(10,3)	[2,9 ; 24,2]	4	(10,3)	[2,9 ; 24,2]	4	(10,3)	[2,9 ; 24,2]	1	(2,6)	[0,1 ; 13,5]
Morphine												
Non	28	(70,0)	[53,5 ; 83,4]	26	(66,7)	[49,8 ; 81,0]	27	(69,2)	[52,4 ; 83,0]	**25**	**(60,0)**	**[43,3 ; 75,1]**
Oui	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**5**	**(12,8)**	**[4,3 ; 27,4]**	**5**	**(12,8)**	**[4,3 ; 27,4]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,9]**
Ne sait pas	7	(17,5)	[7,3 ; 32,9]	8	(20,5)	[9,3 ; 36,5]	7	(18,0)	[7,5 ; 33,5]	9	(22,5)	[10,8 ; 38,5]
Corticoïdes												
Non	24	(57,1)	[41,0 ; 72,3]	20	(47,6)	[32,0 ; 63,6]	23	(54,8)	[38,7 ; 70,2]	16	(38,1)	[23,6 ; 54,4]
Oui	**15**	**(35,7)**	**[21,6 ; 52,0]**	**17**	**(40,5)**	**[25,6 ; 56,7]**	**15**	**(35,7)**	**[21,6 ; 52,0]**	**19**	**(45,2)**	**[29,9 ; 61,3]**
Ne sait pas	3	(7,1)	[1,5 ; 19,5]	5	(11,9)	[4,0 ; 25,6]	4	(9,5)	[2,7 ; 22,6]	7	(16,7)	[7,0 ; 31,4]

* Intervalle de confiance

En gras : réponse(s) attendu(es)

Les étudiants ont tous **bien répondu par l'affirmative** (100% n=42) pour le paracétamol.

Pour les AINS tels que l'ibuprofène, une grande majorité a répondu par la négative pour la femme enceinte et la moitié des réponses pour la femme allaitante tendent également vers la négative (52,4% IC95% [36,4 ; 68,0]). Pour les autres molécules d'AINS, les étudiants restent mitigés. Les **AINS sont en effet à éviter lors de la grossesse et contre-indiqués à partir du début du 6ème mois de grossesse mais l'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac peuvent être prescrits lors de l'allaitement.**

Il en est de même pour l'aspirine, les étudiants ne la prescriraient pas. Or, celle-ci **peut être ponctuellement prescrite jusqu'au 6ème mois de grossesse et lors de l'allaitement puis est contre-indiquée au 3ème trimestre et pour des prises répétées lors de l'allaitement**.

Les réponses sont partagées quant à l'utilisation de la codéine alors que cette dernière **peut être prescrite à dose minimum efficace chez la femme enceinte et est envisageable en traitement bref (2/3 jours) chez la femme allaitante**.

Le tramadol a recueilli une majorité de réponses négatives pour la femme enceinte et allaitante. **Il est à éviter lors de la grossesse et lors de l'allaitement au-delà des 4 jours suivant l'accouchement mais peut toutefois être utilisé en dernier recours**.

L'utilisation de la morphine est **possible lors de la grossesse et lors de l'allaitement dans les 24 à 48h suivant l'accouchement**, mais celle-ci a récolté majoritairement des réponses négatives.

Concernant les corticoïdes, les étudiants restent partagés que ce soit pendant la grossesse ou pendant l'allaitement. Ces derniers **peuvent en fait être prescrits pendant ces deux périodes. Toutefois, le bêtaméthasone est à éviter par prudence**.

5.5. Les antiémétiques / antispasmodiques / antiacides (tableau 17)

Tableau 17 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antiémétiques, antispasmodiques et antiacides chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									Femme allaitante		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]
Métoclopramide												
Non	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	5	(12,5)	[4,2 ; 26,8]
Oui	**15**	**(37,5)**	**[22,7 ; 54,2]**	**15**	**(37,5)**	**[22,7 ; 54,2]**	**15**	**(37,5)**	**[22,7 ; 54,2]**	**17**	**(42,5)**	**[27,0 ; 59,1]**
Ne sait pas	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	19	(47,5)	[31,5 ; 63,9]	18	(45,0)	[29,3 ; 61,5]

Métopimazine												
Non	**6**	**(15,0)**	**[5,7 ; 29,8]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**
Oui	16	(40,0)	[24,9 ; 56,7]	16	(40,0)	[24,9 ; 56,7]	16	(40,0)	[24,9 ; 56,7]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]
Ne sait pas	18	(45,0)	[29,3 ; 61,5]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	16	(40,0)	[24,9 ; 56,7]
Phloroglucinol												
Non	3	(7,7)	[1,6 ; 20,9]	3	(7,7)	[1,6 ; 20,9]	3	(7,7)	[1,6 ; 20,9]	2	(5,1)	[0,6 ; 17,3]
Oui	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**	**29**	**(74,4)**	**[57,9 ; 87,0]**
Ne sait pas	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]	8	(20,5)	[9,3 ; 36,5]
Alginate de sodium												
Non	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	3	(7,7)	[1,6 ; 20,9]	4	(10,3)	[2,9 ; 24,2]	2	(5,3)	[0,6 ; 17,8]
Oui	**25**	**(61,5)**	**[44,6 ; 76,6]**	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**	**25**	**(64,1)**	**[47,2 ; 78,8]**	**26**	**(68,4)**	**[51,4 ; 82,5]**
Ne sait pas	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]	10	(26,3)	[13,4 ; 43,1]
Oméprazole												
Non	7	(18,4)	[7,7 ; 34, 3]	7	(18,4)	[7,7 ; 34, 3]	7	(18,4)	[7,7 ; 34, 3]	6	(16,2)	[6,2 ; 32,0]
Oui	**16**	**(42,1)**	**[26,3 ; 59,2]**	**15**	**(39,5)**	**[24,0 ; 56,6]**	**15**	**(39,5)**	**[24,0 ; 56,6]**	**15**	**(40,5)**	**[24,8 ; 57,9]**
Ne sait pas	15	(39,5)	[24,0 ; 56,6]	16	(42,1)	[26,3 ; 59,2]	16	(42,1)	[26,3 ; 59,2]	16	(43,2)	[27,1 ; 60,5]

* Intervalle de confiance
En gras : réponse(s) attendu(es)

Concernant les antiémétiques, les étudiants ignorent que le métoclopramide **peut être prescrit** et que la métopimazine est **à éviter par prudence lors de la grossesse et lors de l'allaitement**.

De même, ils ignorent que l'oméprazole est **autorisé chez la femme enceinte et allaitante**.

Le phloroglucinol a récolté une majorité de **bonnes réponses affirmatives** chez cette dernière.

Pour les antiacides, environ deux tiers des étudiants savent que l'utilisation de l'**alginate de sodium est possible pendant la grossesse et l'allaitement**.

5.6. Les sédatifs (tableau 18)

Tableau 18 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription de sédatifs chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									Femme allaitante		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]
Hydroxyzine												
Non	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]	8	(20,5)	[9,3 ; 36,5]	9	(23,1)	[11,1 ; 39,3]	**7**	**(17,9)**	**[7,5 ; 33,5]**
Oui	**18**	**(46,2)**	**[30,1 ; 62,8]**	**20**	**(51,3)**	**[34,8 ; 67,6]**	**18**	**(46,1)**	**[30,1 ; 62,8]**	**20**	**(51,3)**	**[34,8 ; 67,6]**
Ne sait pas	11	(28,2)	[15,0 ; 44,9]	11	(28,2)	[15,0 ; 44,9]	12	(30,8)	[17,0 ; 47,6]	12	(30,8)	[17,0 ; 47,6]
Barbituriques												
Non	**27**	**(69,2)**	**[52,4 ; 83,0]**	**28**	**(71,8)**	**[55,1 ; 85,0]**	**29**	**(74,4)**	**[57,9 ; 87,0]**	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**
Oui	3	(7,7)	[1,6 ; 20,9]	2	(5,1)	[0,6 ; 17,3]	1	(2,6)	[0,6 ; 13,5]	2	(5,1)	[0,6 ; 17,3]
Ne sait pas	9	(23,1)	[11,1 ; 39,3]	9	(23,1)	[11,1 ; 39,3]	9	(23,1)	[11,1 ; 39,3]	11	(28,2)	[15,0 ; 44,9]

Diazépam												
Non	**25**	**(64,1)**	**[47,2 ; 78,8]**	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**	**27**	**(69,2)**	**[52,4 ; 83,0]**	**24**	**(61,5)**	**[44,6 ; 76,6]**
Oui	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	4	(10,3)	[2,9 ; 24,2]	3	(7,7)	[1,6 ; 20,9]	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]
Ne sait pas	9	(23,1)	[11,1 ; 39,3]	9	(23,1)	[11,1 ; 39,3]	9	(23,1)	[11,1 ; 39,3]	10	(25,6)	[13,0 ; 42,1]
Protoxyde d'azote												
Non	33	(82,5)	[67,2 ; 92,7]	12	(30,0)	[16,6 ; 46,5]	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]	9	(22,5)	[10,8 ; 38,5]
Oui	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**25**	**(62,5)**	**[45,8 ; 77,3]**	**22**	**(55,0)**	**[38,5 ; 70,7]**	**28**	**(70,0)**	**[53,5 ; 83,4]**
Ne sait pas	2	(5,0)	[0,6 ; 16,9]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]

* Intervalle de confiance
En gras : réponse(s) attendu(es)

L'hydroxyzine laisse perplexe nos étudiants quant à son utilisation chez la femme enceinte ou allaitante. Ce dernier peut **en effet être prescrit à dose minimum efficace lors de la grossesse** et est **envisageable ponctuellement lors de l'allaitement**.

Pour le protoxyde d'azote, la plupart des étudiants ont répondu par la négative au 1er trimestre puis hésitent aux 2ème et 3ème trimestres. Pour la femme allaitante, le doute disparait avec 70% de réponses positives à IC 95% [53,5 ; 83,4]. Son usage est en fait **possible ponctuellement à dose minimum efficace chez la femme enceinte et allaitante**.

Pour le diazépam et les barbituriques, environ deux tiers des étudiants savent que ces médicaments sont **déconseillés lors de la grossesse et lors de l'allaitement**.

5.7. Les anesthésiques locaux (tableau 19)

Tableau 19 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des anesthésiques locaux chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									**Femme allaitante**		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]
Procaïne												
Non	**20**	**(48,8)**	**[32,9 ; 64,9]**	**20**	**(48,8)**	**[32,9 ; 64,9]**	**21**	**(51,2)**	**[35,1 ; 67,1]**	**14**	**(34,2)**	**[20,1 ; 50,6]**
Oui	17	(41,5)	[26,3 ; 57,9]	17	(41,5)	[26,3 ; 57,9]	16	(39,0)	[24,2 ; 55,5]	24	(58,5)	[42,1 ; 73,7]
Ne sait pas	4	(9,8)	[2,7 ; 23,1]	4	(9,8)	[2,7 ; 23,1]	4	(9,8)	[2,7 ; 23,1]	3	(7,3)	[1,5 ; 19,9]
Tétracaïne												
Non	**22**	**(53,7)**	**[37,4 ; 69,3]**	**23**	**(56,1)**	**[39,8 ; 71,5]**	**23**	**(56,1)**	**[39,8 ; 71,5]**	**16**	**(39,0)**	**[24,2 ; 55,5]**
Oui	15	(36,6)	[22,1 ; 53,1]	15	(36,6)	[22,1 ; 53,1]	15	(36,6)	[22,1 ; 53,1]	23	(56,1)	[39,8 ; 71,5]
Ne sait pas	4	(9,8)	[2,7 ; 23,1]	3	(7,3)	[1,5 ; 19,9]	3	(7,3)	[1,5 ; 19,9]	2	(4,9)	[0,6 ; 16,5]
Lidocaïne												
Non	16	(39,0)	[24,2 ; 55,5]	14	(34,2)	[20,1 ; 50,6]	17	(41,5)	[26,3 ; 57,9]	10	(24,4)	[12,4 ; 40,3]
Oui	**24**	**(58,5)**	**[42,1 ; 73,7]**	**26**	**(63,4)**	**[46,9 ; 77,9]**	**23**	**(56,1)**	**[39,8 ; 71,5]**	**29**	**(70,7)**	**[54,5 ; 83,9]**
Ne sait pas	1	(2,4)	[0,1 ; 12,9]	1	(2,4)	[0,1 ; 12,9]	1	(2,4)	[0,1 ; 12,9]	2	(4,9)	[0,6 ; 16,5]
Articaïne												
Non	5	(12,2)	[4,1 ; 26,2]	2	(4,9)	[0,6 ; 16,5]	6	(14,6)	[5,6 ; 29,2]	2	(4,9)	[0,6 ; 16,5]

Oui	**36**	**(87,8)**	**[73,8 ; 95,9]**	**38**	**(92,7)**	**[80,1 ; 98,5]**	**34**	**(82,9)**	**[67,9 ; 92,9]**	**37**	**(90,2)**	**[76,9 ; 97,3]**
Ne sait pas				1	(2,4)	[0,1 ; 12,9]	1	(2,4)	[0,1 ; 12,9]	2	(4,9)	[0,6 ; 16,5]
Mépivacaïne												
Non	16	(39,0)	[24,2 ; 55,5]	15	(36,6)	[22,1 ; 53,1]	17	(41,5)	[26,3 ; 57,9]	9	(22,0)	[10,6 ; 37,6]
Oui	**23**	**(56,1)**	**[39,8 ; 71,5]**	**25**	**(61,0)**	**[44,5 ; 75,8]**	**22**	**(53,7)**	**[37,4 ; 69,3]**	**29**	**(70,7)**	**[54,5 ; 83,9]**
Ne sait pas	2	(4,9)	[0,6 ; 16,5]	1	(2,4)	[0,1 ; 12,9]	2	(4,9)	[0,6 ; 16,5]	3	(7,3)	[1,5 ; 19,9]

* Intervalle de confiance
En gras : réponse(s) attendu(es)

Dans l'ensemble, les étudiants utiliseraient majoritairement l'articaïne chez la femme enceinte et allaitante. L'articaïne, la lidocaïne et la mépivacaïne, sont **utilisables lors de la grossesse et lors de l'allaitement** mais les étudiants restent sceptiques pour ces deux dernières.
Les réponses pour la tétracaïne et la procaïne sont partagées pendant ces deux périodes alors que ces molécules **sont à éviter de façon générale**.

5.8. Les vasoconstricteurs (tableau 20)

Tableau 20 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des vasoconstricteurs chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									**Femme allaitante**		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]	Effectifs Pourcentage (en %)		IC* [en %]
Adrénaline												
Non	5	(12,5)	[4,2 ; 26,8]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	7	(17,5)	[7,3 ; 32,8]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]
Oui	**33**	**(82,5)**	**[67,2 ; 92,7]**	**36**	**(90,0)**	**[76,3 ; 97,2]**	**32**	**(80,0)**	**[64,4 ; 91,0]**	**37**	**(92,5)**	**[79,6 ; 98,4]**
Ne sait pas	2	(5,0)	[0,6 ; 16,9]	1	(2,5)	[0,1 ; 13,2]	1	(2,5)	[0,1 ; 13,2]			
Noradrénaline												
Non	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	4	(10,0)	[2,8 ; 23,7]	2	(5,0)	[0,6 ; 16,9]
Oui	**36**	**(90,0)**	**[76,3 ; 97,2]**	**35**	**(87,5)**	**[73,2 ; 95,8]**	**34**	**(85,0)**	**[70,2 ; 94,3]**	**37**	**(92,5)**	**[79,6 ; 98,4]**
Ne sait pas	1	(2,5)	[0,1 ; 13,2]	2	(5,0)	[0,6 ; 16,9]	2	(5,0)	[0,6 ; 16,9]	1	(2,5)	[0,1 ; 13,2]

* Intervalle de confiance
En gras : réponse(s) attendu(es)

La majorité des étudiants savent que l'utilisation de l'adrénaline et de la noradrénaline est **possible lors de la grossesse et lors de l'allaitement**.

5.9. Les antiseptiques (tableau 21)

Tableau 21 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des antiseptiques chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte								Femme allaitante		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*				
	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]
Chlorhexidine												
Non	1	(2,5)		1	(2,5)		1	(2,5)		1	(2,5)	
Oui	**38**	**(95,0)**		**39**	**(97,5)**		**39**	**(97,5)**		**39**	**(97,5)**	
Ne sait pas	1	(2,5)										
Povidone iodée												
Non	**8**	**(20,0)**	**[9,1 ; 35,7]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**	**7**	**(17,5)**	**[7,3 ; 32,8]**	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**
Oui	**26**	**(65,0)**	**[48,3 ; 79,4]**	**27**	**(67,5)**	**[50,9 ; 81,4]**	**27**	**(67,5)**	**[50,9 ; 81,4]**	29	(72,5)	[56,1 ; 85,4]
Ne sait pas	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]
Héxétidine												
Non	**4**	**(10,0)**	**[2,8 ; 23,7]**	**4**	**(10,0)**	**[2,8 ; 23,7]**	**4**	**(10,0)**	**[2,8 ; 23,7]**	**3**	**(7,5)**	**[1,6 ; 20,4]**
Oui	33	(82,5)	[67,2 ; 92,7]	33	(82,5)	[67,2 ; 92,7]	33	(82,5)	[67,2 ; 92,7]	34	(85,0)	[70,2 ; 94,3]
Ne sait pas	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]
Ammonium quaternaire												
Non	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**4**	**(10,0)**	**[2,8 ; 23,7]**
Oui	25	(62,5)	[45,8 ; 77,3]	24	(60,0)	[43,3 ; 75,1]	24	(60,0)	[43,3 ; 75,1]	25	(62,5)	[45,8 ; 77,3]
Ne sait pas	10	(25,0)	[12,7 ; 41,2]	11	(27,5)	[14,6 ; 43,9]	11	(27,5)	[14,6 ; 43,9]	11	(27,5)	[14,6 ; 43,9]
Sanguinarine												
Non	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**	**5**	**(12,5)**	**[4,2 ; 26,8]**
Oui	20	(50,0)	[33,8 ; 66,2]	20	(50,0)	[33,8 ; 66,2]	20	(50,0)	[33,8 ; 66,2]	20	(50,0)	[33,8 ; 66,2]
Ne sait pas	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]

* Intervalle de confiance
En gras : réponse(s) attendu(es)

Les étudiants ont principalement bien **répondu en choisissant l'affirmative** pour la chlorhexidine pendant la grossesse et pendant l'allaitement (97,5% IC95% [86,8 ; 99,9]).
Il en va de même pour la povidone iodée car son utilisation est **possible lors d'un traitement court et ponctuel mais est contre-indiquée lors des traitements longs et répétés (>10 j).**
Pour les autres antiseptiques locaux, les réponses tendent majoritairement vers l'affirmative alors qu'ils sont **à éviter par prudence lors de la grossesse et lors de l'allaitement** en raison d'un manque de données.

5.10. Les vitamines et minéraux (tableau 22)

Tableau 22 : Réponses des 42 étudiants de 6ème année de Nancy à l'utilisation et à la prescription des vitamines et des minéraux chez la femme enceinte et allaitante en 2012

	Femme enceinte									Femme allaitante		
	1er trimestre			*2ème trimestre*			*3ème trimestre*					
	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]	Effectifs	Pourcentage (en %)	IC* [en %]
Vitamine A												
Non	8	(20,0)	[9,1 ; 35,7]	7	(17,5)	[7,3 ; 32,8]	7	(17,5)	[7,3 ; 32,8]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]
Oui	**20**	**(50,0)**	**[33,8 ; 66,2]**	**21**	**(52,5)**	**[36,1 ; 68,5]**	**21**	**(52,5)**	**[36,1 ; 68,5]**	**23**	**(57,5)**	**[40,9 ; 73,0]**
Ne sait pas	12	(30,0)	[16,6 ; 46,5]	12	(30,0)	[16,6 ; 46,5]	12	(30,0)	[16,6 ; 46,5]	11	(27,5)	[14,6 ; 43,9]
Folates												
Non	9	(22,5)	[10,8 ; 38,5]	9	(22,5)	[10,8 ; 38,5]	8	(20,0)	[9,1 ; 35,7]	8	(20,0)	[9,1 ; 35,7]
Oui	**16**	**(40,0)**	**[24,9 ; 56,7]**	**16**	**(40,0)**	**[24,9 ; 56,7]**	**17**	**(42,5)**	**[27,0 ; 59,1]**	**18**	**(45,0)**	**[29,3 ; 61,5]**
Ne sait pas	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]	15	(37,5)	[22,7 ; 54,2]	14	(35,0)	[20,6 ; 51,7]
Vitamine C												
Non										1	(2,5)	
Oui	**29**	**(72,5)**		**29**	**(72,5)**		**29**	**(72,5)**		**29**	**(72,5)**	
Ne sait pas	11	(27,5)		11	(27,5)		11	(27,5)		10	(25,0)	
Vitamine D												
Non										1	(2,5)	
Oui	**29**	**(72,5)**		**29**	**(72,5)**		**29**	**(72,5)**		**28**	**(70,0)**	
Ne sait pas	11	(27,5)		11	(27,5)		11	(27,5)		11	(27,5)	
Vitamine E												
Non										1	(2,5)	[0,1 ; 13,2]
Oui	**23**	**(57,5)**	**[40,9 ; 73,0]**	**23**	**(57,5)**	**[40,9 ; 73,0]**	**23**	**(57,5)**	**[40,9 ; 73,0]**	**23**	**(57,5)**	**[40,9 ; 73,0]**
Ne sait pas	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	17	(42,5)	[27,0 ; 59,1]	16	(40,0)	[24,9 ; 56,7]
Vitamine K												
Non	3	(7,9)	[1,7 ; 21,4]	3	(7,9)	[1,7 ; 21,4]	3	(7,9)	[1,7 ; 21,4]	3	(7,9)	[1,7 ; 21,4]
Oui	**17**	**(44,7)**	**[28,6 ; 61,7]**	**17**	**(44,7)**	**[28,6 ; 61,7]**	**17**	**(44,7)**	**[28,6 ; 61,7]**	**18**	**(47,4)**	**[31,0 ; 64,2]**
Ne sait pas	18	(47,4)	[31,0 ; 64,2]	18	(47,4)	[31,0 ; 64,2]	18	(47,4)	[31,0 ; 64,2]	17	(44,7)	[28,6 ; 61,7]
Fluor												
Non	10	(25,0)	[12,7 ; 41,2]	9	(22,5)	[10,8 ; 38,5]	10	(25,0)	[12,7 ; 41,2]	6	(15,0)	[5,7 ; 29,8]
Oui	**27**	**(67,5)**	**[50,9 ; 81,4]**	**29**	**(72,5)**	**[56,1 ; 85,4]**	**28**	**(70,0)**	**[53,5 ; 83,4]**	**33**	**(82,5)**	**[67,2 ; 92,7]**
Ne sait pas	3	(7,5)	[1,6 ; 20,4]	2	(5,0)	[0,6 ; 16,9]	2	(5,0)	[0,6 ; 16,9]	1	(2,5)	[0,6 ; 13,1]
Fer												
Non	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	5	(12,8)	[4,3 ; 27,4]	6	(15,4)	[5,9 ; 30,5]	4	(10,3)	[2,9 ; 24,2]
Oui	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**	**26**	**(66,7)**	**[49,8 ; 80,9]**	**25**	**(64,1)**	**[47,2 ; 78,8]**	**29**	**(74,4)**	**[57,9 ; 87,0]**
Ne sait pas	8	(20,5)	[9,3 ; 36,5]	8	(20,5)	[9,3 ; 36,5]	8	(20,5)	[9,3 ; 36,5]	6	(15,4)	[5,9 ; 30,5]

* Intervalle de confiance

En gras : réponse(s) attendu(es)

En général, pour les vitamines A, E, K et les folates, les étudiants ne savent pas. En revanche, ils prescriraient les vitamines C et D (72,5% IC95% [56,1 ; 85,4]) alors que la supplémentation en vitamine C n'est pas recommandée chez la femme enceinte. Toutes les **vitamines sont possibles lors de la grossesse et lors de l'allaitement mais seules les folates et la vitamine D sont recommandées chez la femme enceinte**.

Concernant les oligo-éléments, une grande partie des étudiants savent que le fluor peut être employé lors de la grossesse et lors de l'allaitement. Cependant, le fluor prénatal par voie

systémique **n'est plus recommandé** mais celui **par voie topique peut être bénéfique pour la mère**. Pour le fer, environ deux tiers a correctement répondu en le prescrivant chez la femme enceinte **car celui-ci est recommandé pendant cette période.**

6. Discussion

6.1. La population

Nous avons profité de l'occasion de leur examen final pour regrouper toute la promotion des étudiants de 6ème année et faire participer le maximum de personnes. Cependant, certains étudiants étaient absents à l'examen, tels que les redoublants ayant déjà validé l'examen, les étudiants en programme ERASMUS et les personnes ne s'étant pas présentées à l'examen. D'autres n'ont pas souhaité participer. Ainsi 10 étudiants n'ont pas répondu au questionnaire lors de sa distribution.

De plus, notre choix s'est porté sur cette promotion de 6ème année car c'est la dernière année d'étude du cursus odontologique (cycle court). Ils sont ainsi théoriquement les plus à jour et au point au niveau des connaissances, du fait de leur formation initiale récente.

6.2. La problématique des médications chez la femme enceinte et allaitante

Nous savons que les médications prises par la mère peuvent entrainer des effets tératogènes et fœtotoxiques pour le fœtus du fait de leur passage placentaire. Un risque médicamenteux est bien existant pour la mère, le fœtus et le nouveau-né, nécessitant la justification de toute prescription et d'utilisation de médicaments chez la parturiente et le choix d'une molécule sans danger pour la mère et le bébé. Or, nous avons vu que les études chez l'animal sont insuffisantes et les données cliniques absentes ou limitées, ce qui rend difficile l'évaluation du risque médicamenteux chez la parturiente et l'enfant. Le principe de précaution est ainsi de mise mais ne doit pas pour autant limiter la prescription de certaines molécules pour un traitement adapté. Selon l'enquête de Luc et al (2012), une prudence exagérée est souvent remarquée chez les odontologistes lors des soins et des prescriptions médicamenteuses,

menant parfois à des sous-traitements (Ferreira, 2007 ; Roche, 2010 ; Jonville et Vial, 2012 ; Pillon et Couic Marinier, 2012).

En effet, lorsqu'une prescription est nécessaire chez la femme enceinte ou allaitante, les praticiens se limitent souvent aux deux médicaments reconnus pour leur innocuité chez cette dernière, soit l'amoxicilline (tableau 13) pour les antibiotiques et le paracétamol (tableau 16) pour les antalgiques, sans pour autant être les plus efficaces (Pertl et al, 2000 ; Pillon et Couic Marinier, 2012).

Si l'on reprend les différentes catégories de médications :

- Les antibiotiques : l'amoxicilline est en effet le principal antibiotique utilisé en cas d'infection chez la femme enceinte et allaitante, pour son innocuité et son recul important (Jonville et Vial, 2012). Cependant, en deuxième intention, les étudiants utiliseraient et prescriraient plutôt des macrolides apparentés (pristinamycine et clindamycine), alors que la littérature recommanderait les macrolides vrais (spiramycine, érythromycine, azithromycine) chez la parturiente (Jonville et Vial, 2012). Parmi ces macrolides vrais, la majorité des étudiants ont plus facilement répondu par l'affirmative pour la spiramycine mais sont indécis pour l'érythromycine et l'azithromycine (tableau 13). Peut-être sont-ils sont moins connus par les étudiants de Nancy pour leur utilisation et leurs risques chez la femme enceinte et allaitante ? D'après une enquête menée auprès de 78 dentistes allemands, suisses et autrichiens, parmi les 70% qui prescrivent des antibiotiques chez la femme enceinte, les pénicillines et l'érythromycine sont principalement utilisés par ces derniers (Pertl et al, 2000). Dans l'enquête de Luc et al (2012) menée auprès de 613 personnes (544 chirurgiens-dentistes et 69 étudiants) avec 259 réponses (241 chirurgiens-dentistes et 18 étudiants), parmi les 89,6% de praticiens répondant et prescrivant des antibiotiques pendant la grossesse, l'amoxicilline reste celui le plus largement prescrit (78,4%), puis viennent la spiramycine (10,8%), les macrolides (29,3%) et le métronidazole (8,2%), ce qui reste conforme aux données de l'AFSSAPS en 2005 selon ces auteurs.

  Par ailleurs, la non prescription de tétracyclines, connue entre autres pour ses problèmes de colorations dentaires (Jonville et Vial, 2012), ne soulève aucun doute chez les étudiants, sauf pour deux d'entre eux. Dans l'étude de Luc et al (2012), deux praticiens (0,9%) auraient également prescrit ces antibiotiques.

- Les antifongiques et les antiviraux : comme nous l'avons vu pour ces deux catégories, la plupart des étudiants ne les utilisent pas ou ne savent pas si leur utilisation est possible chez la femme enceinte et allaitante (tableaux 14 et 15). Une certaine prudence pour les antifongiques peut être justifiée du fait de la toxicité de ces médicaments par voie systémique chez la parturiente, ce qui n'est pas le cas par voie topique (Jonville et Vial, 2012). Leur méconnaissance pour la nystatine, l'éconazole et le valaciclovir peut nous laisser penser que ces médicaments sont moins souvent prescrits dans leur pratique.

- Les antalgiques et les anti-inflammatoires : le paracétamol est la molécule de choix en cas de douleur chez la femme enceinte ou allaitante. Elle est connue pour son innocuité (Jonville et Vial, 2012). 58% des praticiens prescrivant des antalgiques dans l'étude de Pertl et al (2000) se prononcent également en faveur du paracétamol, 31% en faveur des AINS (aucune indication n'a été donnée sur le trimestre de grossesse).
  Cependant, si la douleur est plus importante et si elle nécessite un traitement conséquent, les étudiants sont divisés sur la possibilité de prescription de codéine (tableau 16). La majorité ne prescrirait ni la morphine ni les corticoïdes pendant la grossesse, alors qu'en cas de nécessité l'utilisation de ces derniers est possible (tableau 10).
  La prise en charge médicamenteuse de la douleur chez la parturiente se limite essentiellement au paracétamol, ce qui est prudent mais peut être pas le plus adéquat si la douleur atteint des niveaux supérieurs. Si l'étude de Luc et al (2012) précise que 76,8% des patientes enceintes vues par les praticiens interrogés le sont pour des douleurs, le questionnaire n'a pas investi la problématique de la prescription des antalgiques.

- Les antiémétiques /les antispasmodiques / les antiacides : ce sont des catégories de médications qui ne sont pas couramment utilisées dans notre pratique odontologique (Zouiten Skhiri et al, 2011) mais qui le sont chez la femme enceinte (Ferreira, 2007). Bien que les étudiants ne sachent pas répondre pour les antiémétiques (tableau 17), nous supposons que leur culture générale leur a permis de répondre pour l'antispasmodique et les antiacides, car ces derniers sont fréquemment utilisés chez la femme enceinte du fait des modifications gastro-intestinales lors de la grossesse (Roche, 2010 ; Jonville et Vial, 2012).

- Les sédatifs : un doute persiste encore sur l'utilisation de l'hydroxyzine et du protoxyde d'azote. La plupart des étudiants savent que ces derniers peuvent être employés chez la femme enceinte ou allaitante, avec néanmoins des précautions particulières. Nous notons cependant une certaine réticence à les utiliser au 1er trimestre (tableau 18), concordant avec un risque tératogène plus important (Jonville et Vial, 2012).

- Les anesthésiques locaux et les vasoconstricteurs : l'articaïne semble être le principal anesthésique utilisé (tableau 19). Cependant, la mépivacaïne et la lidocaïne, de la même famille que l'articaïne (à liaison amide), sont aussi utilisables. Les étudiants ne prononcent pas réellement sur celles-ci, peut-être du fait que l'articaïne est recommandée principalement chez la femme enceinte ou allaitante (Bauser, 2000 ; Roche, 2010).

  Concernant les vasoconstricteurs, deux écoles existent : l'une recommandant leur non-utilisation par prudence, surtout au 1er trimestre du fait de risques de contractions utérines et d'avortement (Agbo-Godeau, 2002) et l'autre qui a démontré une incidence limitée ou nulle sur la grossesse du fait de la faible quantité utilisée (CRAT, Jonville et Vial, 2012). La majorité des étudiants à Nancy les utiliseraient (tableau 20). Dans l'étude de Luc et al (2012), 59,8% des praticiens interrogés estiment que l'anesthésie locale n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte, mais 44% considèrent qu'elle peut présenter un risque pendant la grossesse. Le risque serait principalement lié à la toxicité du produit pour le fœtus (46,5%). Toutefois, les praticiens les plus jeunes, dont 77,8% d'étudiants en 6ème année, estiment que l'anesthésie dentaire est sans risque pour la grossesse.

  L'étude de Pertl et al (2000) fait état de 58% de praticiens qui n'hésiteraient pas à avoir recours à l'anesthésie locale chez la femme enceinte et 94% de ceux-ci l'utiliseraient sans crainte (2% avec crainte et 4% ne sachant pas).

- Les antiseptiques : le plus utilisé est la chlorhexidine selon les étudiants de Nancy (tableau 21) car c'est le principal antiseptique recommandé chez la femme enceinte et allaitante (Roche, 2010). C'est également l'opinion des praticiens interrogés dans l'étude de Pertl et al (2000) (71% de répondants)

- Les vitamines et minéraux : les vitamines et le fer sont connus pour leurs effets bénéfiques ou leur nécessité pour la mère et l'enfant (Jonville et Vial, 2012), ce qui peut expliquer une majorité de réponses positives de la part des étudiants (tableau 22). Excepté pour le fluor, ce sont aussi des catégories qui sont peu utilisées dans notre pratique de prescription (Zouiten Skhiri et al, 2011) mais qui sont souvent prescrits pour la femme enceinte et allaitante (Ferreira, 2007).

À l'issue de cette étude, **différentes attitudes thérapeutiques** peuvent être constatées.

- Les étudiants utiliseraient et prescriraient plus facilement les molécules reconnues pour leur innocuité (telles que l'amoxicilline, le paracétamol, la chlorhexidine, l'articaïne).
- De la même manière, ils auraient tendance à proscrire par prudence les médicaments pour lesquels ils ont connaissance d'un risque, sans évaluer le rapport bénéfice/risque et les conditions d'utilisation (tels que le métronidazole, l'amphotéricine B, l'aciclovir, la codéine, les corticoïdes, le protoxyde d'azote).
- Enfin, certains étudiants ne se prononcent peut-être pas en raison de connaissances insuffisantes ou de doutes quant aux effets d'une médication chez la femme enceinte et allaitante, notamment pour celles qui seraient utilisées de façon moins systématique (l'érythromycine, l'azythromycine, l'éconazole, la nystatine par exemple) ou moins couramment prescrites dans notre pratique (les antiémétiques).

Prudence, incertitude et restriction de prescription, en raison d'un manque de connaissances probable, sont observées chez les étudiants interrogés, alors qu'une utilisation et une prescription médicamenteuses plus larges seraient possibles si le rapport bénéfice/risque le justifiait.

6.3. Vers une amélioration des connaissances

Après avoir répondu au questionnaire, un grand nombre d'étudiants ont spontanément exprimé leur intérêt de connaitre le corrigé du questionnaire. En effet, les médications chez la

femme enceinte et allaitante soulèvent toujours un doute et une crainte chez les prescripteurs (Ferreira, 2007 ; Jonville et Vial, 2012).

Il est ainsi impératif d'approfondir et/ou de mettre à jour les connaissances dans ce domaine. Existe-t-il alors **un problème de connaissances et d'apprentissage** de la part des étudiants **et un problème d'information** en matière de médicaments chez la femme enceinte et allaitante ?

Nous pensons que les étudiants qui répondaient « non » à la prescription d'une certaine médication avaient probablement connaissance d'un risque potentiel enseigné lors de leur formation initiale. De ce fait, il leur était recommandé de proscrire ou d'éviter la prescription. En revanche, les étudiants qui répondaient « ne sait pas », avaient très surement des lacunes en matière de médicaments et des risques possibles.
Les étudiants s'appuient sur leurs connaissances initiales, lorsque l'expérience clinique est insuffisante, pour prescrire en toute sureté. Cependant, il nous semble légitime de nous poser la question sur la qualité de la formation initiale. Est-elle adéquate et suffisante? Nous pouvons supposer qu'elle se limite aux molécules reconnues les plus sûres et les plus utilisées dans notre pratique. Mais il s'avère nécessaire d'avoir une liste plus exhaustive pour avoir plus de possibilités et de choix de prescription afin de prendre en compte le rapport bénéfice/risque d'un médicament pour la mère et le fœtus. En ce sens, **il nous semblerait impératif de renforcer l'enseignement de la formation initiale des étudiants en odontologie sur cette thématique**.

De plus, les études dans ce domaine sont toujours en plein essor avec de nouvelles publications et expositions médicamenteuses recensées. Cela nécessite ainsi d'être constamment à jour pour avoir toutes les données en main afin de choisir la molécule la plus adaptée (Zouiten Skhiri et al, 2011). Il n'existe pas de médicament sûr ou dangereux chez la femme enceinte et allaitante, car aucun essai n'a été réellement mené pour le démontrer (Ferreira, 2007). **La formation continue sur ce sujet semblerait alors de mise**.

C’est pourquoi la formation initiale ainsi que la formation continue doivent faire l’objet d’une amélioration et d’une actualisation des données pour acquérir un niveau de connaissances adéquat pour la prise en charge de la femme enceinte et allaitante en terme de prescription médicamenteuse.

Cependant, cette étude, limitée par les réponses « oui », « non » et « ne sais pas », ne peut pas évaluer précisément les connaissances des étudiants. Il aurait fallu pour cela laisser les questions ouvertes car nous avons vu que les recommandations étaient fonction du rapport bénéfice/risque et que par conséquent les recommandations catégoriques du type oui/non étaient insuffisantes.

D’autres universités ont également tenté d’évaluer les connaissances de leurs étudiants.
Une étude portant sur les connaissances générales de prescription, faite chez les étudiants de 4ème année d’odontologie au Mexique, a montré que les étudiants présentaient des lacunes en matière de prescription pouvant affecter l’efficacité du traitement et la sécurité des patients (Guzman-Alvarez et al, 2012).
L’enquête brésilienne de Zanata et al (2008) a montré que des enseignements sur les soins dentaires pendant la grossesse sont reçus par les praticiens mais que les connaissances restent variables. Un décalage avec les données acquises de la science perdure. Parmi les 37 praticiens interrogés, 73% des répondants indiquent se sentir capables de soigner les patientes enceintes en toute sécurité, 40% tiennent à contacter le gynécologue de la patient avant toute intervention et de nombreux praticiens (données non fournies) estiment être incapables de leur prescrire des médicaments.

À notre connaissance, il n’existe actuellement pas d’autres études faites sur les connaissances des étudiants en matière de prescription chez la femme enceinte et allaitante, mais les étudiants présenteraient des lacunes dans ce domaine.

L'évaluation des connaissances en pharmacologie chez les étudiants en 6ème année de la Faculté d'odontologie de Nancy laisse entrevoir des lacunes qui pourraient affecter la sécurité des patients.

D'autres études seraient nécessaires pour déterminer si ce problème affecte la qualité des soins offerts aux patients et l'efficacité et la sécurité des traitements. Parce que prescrire avec précision est extrêmement important, il est nécessaire d'élaborer des lignes directrices thérapeutiques et de renforcer les enseignements en pharmacologie.

La mise en œuvre de programmes éducatifs incluant l'apprentissage du **Guide pratique de l'OMS « Bien prescrire les médicaments »** avec un chapitre dévolu au maintien des connaissances (disponible sur : http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2291f/s2291f.pdf) ainsi que le **Programme national pour la sécurité des patients 2013/2017** (disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_pour_la_securite_des_patients_2013-2017-2.pdf) serait bénéfique pour aider les étudiants et futurs praticiens à développer leurs compétences de prescription.

Par ailleurs, si un étudiant en fin de cursus présente des lacunes de prescription, qu'en est-il alors pour les praticiens qui exercent depuis longtemps et qui sont loin de leur formation initiale ? L'étude de Pertl et al (2000) a déjà fait état d'une incertitude considérable de la part des praticiens autrichiens, suisses et allemands interrogés sur la prescription chez la femme enceinte et allaitante. Qu'en est-il des praticiens en France, à Nancy ?

CONCLUSION

Les médications au cours de la grossesse et de l'allaitement requièrent une attention particulière. Bien que peu de médicaments soient contre-indiqués, aucun n'est vraiment sûr chez la femme enceinte et allaitante. Concernant les médications utilisées ou prescrites chez ces dernières, il en ressort des problèmes d'évaluation du risque et de connaissances.

En effet, le risque médicamenteux est difficile à évaluer chez la parturiente, le fœtus et le nouveau-né en raison de l'exclusion des femmes enceintes et allaitantes des essais cliniques et de données expérimentales ou cliniques limitées voire absentes. L'importance de l'étude au cas par cas et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque est primordiale. Les recommandations du type oui ou non pour un médicament donné, lors de la grossesse et de l'allaitement, ne sont alors pas représentatives du risque encouru et ne peuvent donc pas être assimilées à un médicament.
De plus, nous avons vu que des lacunes en terme d'utilisation et de prescription chez la femme enceinte et allaitante pouvaient amener à une prudence exagérée de la part des praticiens. Un renforcement et une mise à jour des connaissances par la formation initiale ou continue s'avèrent plus que nécessaires.

Dans notre pratique odontologique, nous avons tendance à nous restreindre aux médications reconnues comme des valeurs sûres telles que l'amoxicilline et le paracétamol, limitant ainsi parfois la prise en charge lors de la grossesse et de l'allaitement. Or, un traitement médicamenteux adapté sera plus bénéfique pour la mère et l'enfant qu'une absence de traitement ou qu'un traitement inadéquat. Nous savons maintenant que cette prise en charge est soutenue par un large choix de molécules.
La prescription de médicaments chez la femme enceinte et allaitante ne doit ainsi pas être un acte banalisé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abboud TK, Sarkis F, Blikian A, Varakian L, Earl S, Henriksen E. Lack of adverse neonatal neurobehavioral effects of lidocaine. Anesth. Analg. 1983;62(5):473‑475.

2. AFSSAPS (Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de santé). Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans [En ligne]. 2008. 19 p.
Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf (consulté le 2/01/14)

3. Agbo-Godeau S. Stomatologie et grossesse. Encycl. Med. Chir. Obstétrique. 2002;(5-045-A-10):301‑304.

4. Agbo-Godeau S, Szpirglas H. Aphtoses buccales [En ligne]. Thérapeutique Dermatologique. 2005.
Disponible sur: http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1013#paragraphe-1 (consulté le 17/01/14)

5. Agueda A, Echeverría A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2008;13(9):E609‑615.

6. Al Habashneh R, Guthmiller JM, Levy S, Johnson GK, Squier C, Dawson DV, et al. Factors related to utilization of dental services during pregnancy. J. Clin. Periodontol. 2005;32(7):815‑821.

7. Alano MA, Ngougmna E, Ostrea EM Jr, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics. 2001;107(3):519‑523.

8. Alantar SA, Catala M, Cavaillon JP. Le syndrome hypotensif du décubitus dorsal de la femme enceinte au cabinet dentaire. Actual. Odonto-stomatol. 1987;41(158):319‑324.

9. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclav. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(2):F187.

10. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). KALINOX®, Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. 2011.
Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67577233&typedoc=R&ref=R0199134.htm (consulté le 19/11/13)

11. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). PREPULSID® enfants et nourrison, 1 mg/ml, suspension buvable en flacon (cisapride)

- Arrêt de commercialisation [En ligne]. 2011.
Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/PREPULSID-ENFANTS-ET-NOURRISSONS-1-mg-ml-suspension-buvable-en-flacon-cisapride-Arret-de-commercialisation/(language)/fre-FR (consulté le 05/11/13)

12. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Recommandations-Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [En ligne]. 2011.
Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9d56ce8171a4a370b3db47e702eab17f.pdf (consulté le 30/10/13)

13. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). MEOPA : Antasol®, Entonox®, Kalnox®, Oxynox® [En ligne]. 2012.
Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/MEOPA-ANTASOL-ENTONOX-KALINOX-OXYNOX/(language)/fre-FR (consulté le 17/11/13)

14. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Médicaments et grossesse [En ligne]. 2013.
Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/%28offset%29/0 (consulté le 23/09/13)

15. Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005;61(12):899‑906.

16. Association dentaire française. Commission des dispositifs médicaux. Guide de la radiologie en cabinet dentaire: aspects réglementaires et conseils. Paris, France: Association dentaire Française, 2007. 80 p.

17. Aubin F, Blanc D, Quencez E, Zultak M, Agache P. Pristinamycin as alternative therapy of generalized pustular psoriasis during pregnancy. Dermatologica. 1988;177(4):247‑249.

18. Ayoubi J-M, Hirt R, Badiou W, Hininger-Favier I, Favier M, Zraik-Ayoubi F, et al. Nutrition et femme enceinte. Encycl. Med. Chir. Obstétrique. 2012;7 (1)(5-042-A-10):1‑13.

19. Bachrach LK, Burrow GN, Gare DJ. Maternal-fetal absorption of povidone-iodine. J. Pediatr. 1984;104(1):158‑159.

20. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008;141(1):31‑34.

21. Bauser A. La femme enceinte au cabinet dentaire. Inf. Dent. [En ligne]. 2000. Disponible sur: http://www.information-dentaire.fr/pdf/FMDCjan00.pdf

22. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. Br. J. Clin. Pharmacol. 2004;58(3):298‑302.

23. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. Int. J. Obstet. Anesth. 2012;21(2):163‑167.

24. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. Drug Saf. 2006;29(5):397‑419.

25. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. Int. J. Epidemiol. 2013; 42 (6): 1702-1713.

26. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkin, 2008. 2117 p.

27. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkin, 2011. 1703 p.

28. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;204(4):314.e1‑11.

29. Brulhart M. Allaitement et médicaments [En ligne]. 2010. Disponible sur: http://www.pij-medic.info/component/edocman/?task=document.viewdoc&id=30 (consulté le 15/02/14)

30. Buchaille L, Vial T, Elefant E, et al. Outcome of pregnancy in 660 women after first trimester exposure to antifungals: a multicenter prospective study. Fundam. Clin. Pharmacol. 2001;15(Suppl. 1):19.

31. Cabou C, Lacroix I, Rista C, Rolland M, Chassaing N, Calvas P, et al. Finger agenesis after in utero exposure to ketoconazole: a case report. Therapie. 2003;58(2):172‑174.

32. Cabrol D, Pons J-C, Goffinet F. Traité d'obstétrique. Paris : Editions Flammarion médecine-sciences, 2003. 1154 p.

33. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007;197(6):585.e1‑7; discussion 683‑684, e1‑7.

34. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A, Pinilla ER. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. Br. J. Clin. Pharmacol. 1997;44(2):179‑182.

35. Casamajor P, Descroix V. La prescription ciblée en odontologie. Paris : Editions CdP, 2009. 279 p.

36. Choi J-S, Han J-Y, Ahn H-K, Ryu H-M, Kim M-Y, Yang J-H, et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. 2013;33(2):160‑162.

37. Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. Birth Defects Res. A. Clin. Teratol. 2004;70(3):107‑113.

38. Cochet C. Santé bucco-dentaire et grossesse : Connaissances et attitudes des praticiens de périnatalité en Lorraine. Thèse d'exercice : Chirurgie dentaire : Nancy 1 : 2013.

39. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. L'amalgame dentaire et ses alternatives: évaluation et gestion du risque. Paris : Lavoisier Tec&Doc, 1998. 135 p.

40. Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. Obstet. Gynecol. 2002;100(1):101‑106.

41. CRAT. Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [En ligne].
Disponible sur: http://www.lecrat.org/sommaireFR.php3 (consulté le 26 /10/13)

42. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Statut et missions [En ligne]. 2012.
Disponible sur: http://www.lecrat.org/crat.php3?id_article=37 (consulté le 26/10/13)

43. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Méthode de travail [En ligne]. 2013.
Disponible sur: http://www.lecrat.org/aproposde.php3?id_article=68 (consulté le 26/10/13)

44. Crawford JS, Lewis M. Nitrous oxide in early human pregnancy. Anaesthesia. 1986;41(9):900‑905.

45. Créapharma. Reflux gastro-œsophagien (RGO) [En ligne].
Disponible sur: http://www.creapharma.fr/N39772/reflux-gastro-oesophagien.html (consulté le 11/12/13)

46. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2009;163(11):978‑985.

47. CRPV Champagne Ardenne. Utilisation du protoxyde d'azote pendant la grossesse. Echos de Pharmacovigilance. 2014;(6):2.

48. CRPV de Lorraine. Centre Régional de PharmacoVigilance de Lorraine [En ligne].
Disponible sur: http://crpv.chu-nancy.fr/pharmacovigilance/le-crpv-de-lorraine (consulté le 27/10/13)

49. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. Obstet. Gynecol. 1997;89(4):524‑528.

50. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. Reprod. Toxicol. 1999;13(6):531‑536.

51. Czeizel AE, Vargha P. A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. Arch. Gynecol. Obstet. 2005;271(2):113‑118.

52. Czeizel AE, Rockenbauer M, Mosonyi A. A population-based case–control teratologic study of acetylsalicylic acid treatments during pregnancy. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2000;9(3):193‑205.

53. D'Alessio JG, Ramanathan J. Effects of maternal anesthesia in the neonate. Semin. Perinatol. 1998;22(5):350‑362.

54. Danziger Y, Pertzelan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. Arch. Dis. Child. 1987;62(3):295‑296.

55. Dean JL, Wolf JE, Ranzini AC, Laughlin MA. Use of amphotericin B during pregnancy: case report and review. Clin. Infect. Dis. 1994;18(3):364‑368.

56. Declercq J, Devilliers A, Biserte M. Pathologies bucco-dentaires des femmes enceintes et fumeuses. Une étude sur les nombreuses modifications au niveau de la cavité buccale liées à l'état gravidique et au tabagisme, et les moyens de leur prévention. Chir. Dent. Fr. 2000;(70, 992):13‑23.

57. Defrenne M. La santé dentaire de l'enfant allaité et de sa mère [En ligne]. La Leche League. 2012.
Disponible sur: http://www.lllfrance.org/Allaiter-Aujourd-hui/AA-92-La-sante-dentaire-de-l-enfant-allaite-et-de-sa-mere.html (consulté le 18/01/14)

58. Delaloye J-F, Rousso P, Buclin thierry, De Grandi P, Vial Y, Hohlfeld P. Médicaments, grossesse et lactation. 3e édition. Genève : Éd. Médecine et hygiène, 2006. 199 p.

59. Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, Haworth JC, LaRochelle J, MacLean R, et al. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition. A report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. Can. Med. Assoc. J. 1968;99(17):849‑854.

60. Dentalespace.com. Les aphtes [En ligne].
Disponible sur: http://www.dentalespace.com/patient/soins-dentaires/11-aphtes.htm (consulté le 17/01/14)

61. Devriese M. Fluor. Le Point. 2012;(233):43‑47.

62. Diallo D, Blot I, Tchernia G. Déficit en fer et grossesse : retentissement sur le nouveau-né. Hématologie. 1999;5(3):216‑22.

63. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. Br. Med. J. 1998;317(7162):839‑843.

64. Dridi S, Ejeil A, Gamgne Guiadem C, Lallam-Laroye C. Naissances prématurées spontanées et maladies parodontales: le débat continue ! Rev. Odonto. Stomat. 2008;37(1):19‑42.

65. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2000;9(7):549‑556.

66. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Am. J. Perinatol. 1998;15(9):523‑525.

67. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. BJOG. 2004;111(9):940‑943.

68. EMA (European Medicines Agency). Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling [en ligne]. 2008. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu (consulté le 23/09/13)

69. Ericson A, Källén BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod. Toxicol. 2001;15(4):371‑375.

70. FDA (Food and Drug Administration). FDA Proposes New Rule to Provide Updated Information on the Use of Prescription Drugs and Biological Products during Pregnancy and Breast-feeding [En ligne]. 2008. Disponible sur: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116902.htm (consulté le 23/09/13)

71. FDA (Food and Drug Administration). Summary of Proposed Rule on Pregnancy and Lactation Labeling [En ligne]. 2009. Disponible sur: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093310.htm (consulté le 27/10/13)

72. FDA (Food and Drug Administration). Pregnancy and Lactation Labeling [En ligne]. 2011. Disponible sur: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm (consulté le 27/10/13)

73. FDA (Food and Drug Administration). Pregnancy Registries [En ligne]. 2011. Disponible sur: http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm251314.htm (consulté le 27/10/13)

74. FDA (Food and Drug Administration). About FDA [En ligne]. 2013. Disponible sur: http://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm (consulté le 19/09/13)

75. FDA (Food and Drug Administration). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [En ligne]. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm (consulté le 19/03/13)

76. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. Obstet. Gynecol. 2010;115(1):109‑115.

77. Ferreira E. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine, 2007. 702 p.

78. Fleury J-E, Agbo-Godeau S. Syphilis buccale. Encycl. Med. Chir. Médecine buccale. 2008;(28-360-M-10):1‑8.

79. Forcelli PA, Janssen MJ, Vicini S, Gale K. Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development. Ann. Neurol. 2012;72(3):363‑372.

80. Foucart J-M. La radioprotection en odontologie: réglementation française et nouvelles normes européennes. Rueil-Malmaison : Editions CdP, 2004. 143 p.

81. Gaudy J-F, al. La pratique de l'analgésie en odontologie. Rueil-Malmaison : Éditions CdP, 2005. 127 p.

82. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. Schizophr. Bull. 2010;36(3):518‑544.

83. Giavini E, Menegola E. Are azole fungicides a teratogenic risk for human conceptus? Toxicol. Lett. 2010;198(2):106‑111.

84. Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, Giglio NW. Oral health care for the pregnant patient. J. Can. Dent. Assoc. 2009;75(1):43‑48.

85. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2009;104(6):1541‑1545; quiz 1540, 1546.

86. Giuliani M, Grossi GB, Pileri M, Lajolo C, Casparrini G. Could local anesthesia while breast-feeding be harmful to infants? J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001;32(2):142‑144.

87. Goins JR. Experience with mepivacaine paracervical block in an obstetric private practice. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992;167(2):342‑344; discussion 344‑345.

88. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371(9606):75‑84.

89. Güncü GN, Tözüm TF, Cağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium: review of literature. Aust. Dent. J. 2005;50(3):138‑145.

90. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. Reprod. Toxicol. 2004;18(1):93‑101.

91. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. J. Diabetes. 2011;3(1):21‑28.

92. Guzmán-Álvarez R, Medeiros M, Lagunes LR, Campos-Sepúlveda A. Knowledge of drug prescription in dentistry students. Drug Healthc. Patient Saf. 2012;4:55‑59.

93. Hage G, Davarpanah M, Kebir M. Grossesse et état parodontal : revue de littérature-aspects cliniques. JPIO. 1996;15(4/96):379‑387.

94. Hale TW. Medications and mothers' milk. Amarillo (Tex.), Etats-Unis: Hale Pub.; 2012. 1331 p.

95. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst. Rev. [En ligne]. 2010;(8)(CD001059). Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001059.pub3/abstract (consulté le 03/01/14)

96. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database Syst. Rev. 2008;(1):CD004946.

97. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. CMAJ. 2011;183(7):796‑804.

98. IRSN. Grossesse et exposition aux rayonnements ionisants [en ligne]. 2011. Disponible sur : http://www.irsn.fr (consulté le 19/09/13)

99. Jain S, Arya VK, Gopalan S, Jain V. Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labor. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2003;83(1):19‑27.

100. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. Epidemiology. 2010;21(6):779‑785.

101. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003;55(2):216‑221.

102. Joly E. Influence de la parodontite sur l'accouchement prématuré. Thèse d'exercice : Chirurgie dentaire : Nancy 1 : 2006.

103. Jonville A-P, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Issy-les-Moulineaux: Editions Elsevier Masson, 2012. 277 p.

104. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod. Toxicol. 2003;17(3):255‑261.

105. Källén BAJ, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? Reprod. Toxicol. 2005;20(2):209‑214.

106. Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. Population-based case-control study of oral ketoconazole treatment for birth outcomes. Congenit. Anom. 2005;45(1):5‑8.

107. Keim SA, Klebanoff MA. Aspirin use and miscarriage risk. Epidemiology. 2006;17(4):435‑439.

108. Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC, Munger MA. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994;170(5 Pt 1):1375‑1376.

109. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 2001;357(9261):979‑988.

110. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. J. Periodontol. 2005;76(2):161‑165.

111. Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1997;76(1):F59‑60.

112. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn? Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2013;9:1257‑1266.

113. King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. Clin. Infect. Dis. 1998;27(5):1151‑1160.

114. Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, Ishigouoka T, Kawamura M. Effect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. J. Obstet. Gynaecol. 1995;21(6):581‑585.

115. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002;187(6):1623‑1630.

116. Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum. Reprod. 2011;26(1):235‑244.

117. Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C. La muqueuse buccale: de la clinique au traitement. Paris : Éditions Med'com, 2009. 416 p.

118. Kurkinen-Räty M, Vuopala S, Koskela M, Kekki M, Kurki T, Paavonen J, et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial

vaginosis. BJOG. 2000;107(11):1427‑1432.

119. Lacroix I, Hurault-Delarue C, Kessler S, Guitard C, Vidal S, Albouy-Cossard C, et al. Premières données épidémiologiques sur le phloroglucinol et exposition au cours du premier trimestre de grossesse. Gynecol. Obstet. Fertil. 2011;39(12):694‑697.

120. Landry Y. Initiation à la connaissance du médicament-UE6 : PACES. Paris: Dunod, ÉdiScience, 2012. 307 p.

121. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? Can. Fam. Physician. 2010;56(3):239‑241.

122. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics. 2006;117(5):1503‑1510.

123. Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. Br. Med. J. 2003;327(7411):368.

124. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. Clin. Microbiol. Rev. 2000;13(4):547‑558.

125. Liston WA, Adjepon-Yamoah KK, Scott DB. Foetal and maternal lignocaine levels after paracervical block. Br. J. Anaesth. 1973;45(7):750‑754.

126. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prévalence and severity. Acta. Odontol. Scand. 1963;21:533‑551.

127. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2005;73(11):919‑923.

128. Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002;186(2):288‑290.

129. Luc E, Coulibaly N, Demoersman J, Boutigny H, Soueidan A. Enquête sur la prise en charge de la femme enceinte au cabinet dentaire. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. 2012;122(11):1047‑1063.

130. Machuca G, Khoshfeiz O, Lacalle JR, Machuca C, Bullón P. The influence of general health and socio-cultural variables on the periodontal condition of pregnant women. J. Periodontol. 1999;70(7):779‑785.

131. Madrona M. Évaluation des pratiques professionnelles : prise en charge de la femme enceinte au cabinet dentaire. 73f. Thèse d'exercice : Chirurgie dentaire : Toulouse 3 : 2011.

132. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. [En ligne]. 2010;(2)(CD000937).

Disponible sur: http://cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=2238:la-supplementation-en-magnesium-pendant-la-grossesse&Itemid=510 (consulté le 03/01/14)

133. Mann CF. Clindamycin and breast-feeding. Pediatrics. 1980;66(6):1030‑1031.

134. Marie-Cousin A, Huet A, Sixou J. Le fluor chez l'enfant en 2010. Inf. Dent. 2010;(9):63‑70.

135. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, Gorodischer R. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. Dig. Dis. Sci. 2012;57(3):699‑705.

136. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N. Engl. J. Med. 2009;360(24):2528‑2535.

137. Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;161(5):1178‑1185.

138. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod. Toxicol. 1994;8(6):461‑475.

139. McGready R, Cho T, Samuel, Villegas L, Brockman A, van Vugt M, et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2001;95(6):651‑656.

140. Micromedex® 2.0. [En ligne].
Disponible sur: http://www.micromedex.com/2/simpleSearch.html (consulté le 28/10/13)

141. Ministère de la santé et des solidarités DGS. Guide de prévention des infections liées aux soins en chirurgie dentaire et en stomatologie [En ligne]. 2006.
Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_de_prevention_des_infections_liees_aux_soins_en_chirurgie_dentaire_et_en_stomatologie.pdf (consulté le 11/11/13)

142. Ministère de la santé et des sports. Utilisation des amalgames dentaires chez la femme enceinte [En ligne]. Sénat. 2009.
Disponible sur: http://www.senat.fr/questions/base/2009/qSEQ090308111.html (consulté le 17/01/14)

143. Monuszko E, Halevy S, Freese K, Liu-Barnett M, Altura B. Vasoactive actions of local anaesthetics on human isolated umbilical veins and arteries. Br. J. Pharmacol. 1989;97(2):319‑328.

144. Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database Syst. Rev. [En ligne]. 2012;(7)(CD000230).

Disponible sur: http://cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=1063&recherche=&Itemid=537 (consulté le 03/01/14)

145. Mortier E, Droz D, Gerdolle D. L'anesthésie locale et régionale. Réal. Clin. 2001;12(1):35‑46.

146. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. J. Periodontol. 2007;78(12):2289‑2302.

147. Muster D. Antiseptiques en chirurgie dentaire et stomatologie. Encycl. Med. Chir. Médecine buccale. 2008;28-190:1‑10.

148. Nabet C, Lelong N, Colombier M-L, Sixou M, Musset A-M, Goffinet F, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap. study. J Clin. Periodontol. 2010;37(1):37‑45.

149. New York State Department of Health. Oral Health Care During Pregnancy and Early Childhood Practice Guidelines [En ligne]. 2006.
Disponible sur: http://www.health.ny.gov/prevention/dental/oral_health_care_pregnancy_early_childhood.htm (consulté le 17/09/13)

150. Ng PC, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Fok TF, Wong MY, et al. Effect of multiple courses of antenatal corticosteroids on pituitary-adrenal function in preterm infants. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80(3):F213‑216.

151. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. Br. Med. J. 2001;322(7281):266‑270.

152. Njoku JC, Gumeel D, Hermsen ED. Antifungal Therapy in Pregnancy and Breastfeeding. Curr. Fungal. Infect. Rep. 2010;4(2):62‑69.

153. Nordeng H, Romøren M, Lindbæk M. Safety of macrolides during pregnancy—With special focus on erythromycin and congenital heart malformations. Reprod. Toxicol. 2010;30(2):227.

154. Nørgaard M, Pedersen L, Gislum M, Erichsen R, Søgaard KK, Schønheyder HC, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. J. Antimicrob. Chemother. 2008;62(1):172‑176.

155. Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005;192(3):922‑923.

156. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J. Periodontol.

1996;67(10 Suppl.):1103‑1113.

157. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol. 2006;77(4):268‑279.

158. Oliveira JM de, Rondó PH de C. Evidence of the impact of vitamin A supplementation on maternal and child health. Cadernos de Saúde Pública. 2007;23(11):2565‑2575.

159. Østensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. Expert. Opin. Pharmacother. 2004;5(3):571‑580.

160. Pagès H, de la Gastine B, Quedru-Aboane J, Guillemin M-G, Lelong-Boulouard V, Guillois B. Intoxication néonatale à la lidocaïne après analgésie par bloc des nerfs honteux : à propos de trois observations. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2008;37(4):415‑418.

161. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology. 2000;62(6):385‑392.

162. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA. 2010;304(8):859‑866.

163. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. N. Engl. J. Med. 2013;368(9):814‑823.

164. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA. 2013;310(15):1601‑1611.

165. Pedler SJ, Bint AJ. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. Antimicrob. Agents Chemother. 1985;27(4):508‑510.

166. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. Expert. Opin. Pharmacother. 2011;12(4):503‑516.

167. Pertl C, Heinemann A, Pertl B, et al. Aspects particuliers du traitement dentaire chez la patiente enceinte. Inf. Dent. 2000;(38):3119‑3130.

168. Pillon F, Couic Marinier F. Guide de prescription chez la femme enceinte: prescrire ou proscrire un traitement médicamenteux ? Paris : Editions Vernazobres-Grego, 2012. 118 p.

169. Pirie M, Cooke I, Linden G, Irwin C. Dental manifestations of pregnancy. Obstet. Gynaecol. 2007;9(1):21‑6.

170. Ragot JP, Imbert S. Les gingivites. Actual. Odonto-stomatol. 2004;(226):133‑151.

171. Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sørensen HT. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. Scand. J. Infect. Dis. 2003;35(4):255‑259.

172. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. Int. J. Epidemiol. 2009;38(3):706‑714.

173. Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort study. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2010;23(5):371‑378.

174. Reynolds EW, Riel-Romero RMS, Bada HS. Neonatal abstinence syndrome and cerebral infarction following maternal codeine use during pregnancy. Clin. Pediatr. 2007;46(7):639‑645.

175. Roche Y. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne : identification des patients : évaluation des risques : prise en charge, prévention et précautions. Issy-les-Moulineaux : Editions Elsevier Masson, 2010. 722; 270-284 p.

176. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. Am. J. Epidemiol. 1995;141(6):531‑538.

177. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. N. Engl. J. Med. 1992;327(14):993‑997.

178. Roy S, Basu RK. Role of sublingual administration of tablet buprenorphine hydrochloride on relief of labour pain. J. Indian Med. Assoc. 1992;90(6):151‑153.

179. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. [En ligne]. 2010;(7)(CD004072).
Disponible sur: http://cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=2469:supplementation-en-vitamine-c-pendant-la-grossesse (consulté le 05/01/14)

180. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. [En ligne]. 2010;(7)(CD004069).
Disponible sur: http://cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=2465:supplementation-en-vitamine-e-pendant-la-grossesse (consulté le 05/01/14)

181. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. Periodontol. 2000. 1997;14:173‑201.

182. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson ARN. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. BMC Pregnancy Childbirth. 2006;6:18.

183. Sauvé N. La prescription chez la femme enceinte. Le clinicien. 2011;29‑32.

184. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann. Periodontol. 2003;8(1):54‑69.

185. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. Reprod. Toxicol. 2010;30(4):495‑507.

186. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. Reprod. Toxicol. 2010;30(4):508‑519.

187. Sepkoski CM, Lester BM, Ostheimer GW, Brazelton TB. The effects of maternal epidural anesthesia on neonatal behavior during the first month. Dev. Med. Child Neurol. 1992;34(12):1072‑1080.

188. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. Am. J. Perinatol. 1997;14(3):119‑124.

189. Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, Cummins SK, Schulman J. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. Eur. J. Epidemiol. 1992;8(5):757‑760.

190. Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. Teratology. 1998;57(1):1‑7.

191. Shirangi A, Fritschi L, Holman CDJ. Associations of unscavenged anesthetic gases and long working hours with preterm delivery in female veterinarians. Obstet. Gynecol. 2009;113(5):1008‑1017.

192. Sibony O. Prématurité et retard de croissance intra-utérin. Facteurs de risques et prévention. Rev. Prat. 2006;56(15):1725‑1730.

193. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta. Odontol. Scand. 1964;22:121‑135.

194. Sixou M. Prescrire en odontologie. Rueil-Malmaison : Editions CdP, 2005. 107 p.

195. Smith RF, Wharton GG, Kurtz SL, Mattran KM, Hollenbeck AR. Behavioral effects of mid-pregnancy administration of lidocaine and mepivacaine in the rat. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 1986;8(1):61‑68.

196. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2004;70(4):201‑207.

197. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide pharmaco: étudiants et professionnels en soins infirmiers. Rueil-Malmaison : Editions Lamarre, 2011. 1447 p.

198. Teschke K, Abanto Z, Arbour L, Beking K, Chow Y, Gallagher RP, et al. Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses. Am.

J. Ind. Med. 2011;54(2):118‑127.

199. Thapa PB, Whitlock JA, Worrell KGB, Gideon P, Mitchel EF, Roberson P, et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer. Cancer. 1998;83(7):1461‑8.

200. Thomson Reuters. Reprorisk® System [en ligne]. 2009.
Disponible sur :
http://www.micromedex.com/products/reprorisk/reprorisk_brochure.pdf (consulté le 27/10/13)

201. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. 2011;10(7):609‑617.

202. Tournaire M, Aubriot FX. Physiologie de la grossesse. Paris : Editions Masson, 1991. 171-188 p.

203. UVMaF (Université Virtuelle de Maïeutique Francophone). Modifications physiologiques de la grossesse [En ligne]. 2011 p. 46.
Disponible sur: http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/sahel/basereference/SGF/SGF-Campus/cours-modifphysio.pdf (consulté le 16/01/14)

204. Vergnes J-N. Studies suggest an association between maternal periodontal disease and pre-eclampsia. Evid. Based Dent. 2008;9(2):46‑47.

205. Vergnes J-N. Épidémiologie des maladies bucco-dentaires chez la femme enceinte: facteurs de risque et association avec l'accouchement prématuré. Thèse de doctorat : Toulouse : 2011.

206. Vergnes J-N, Kaminski M, Lelong N, Musset A-M, Sixou M, Nabet C, et al. Frequency and Risk Indicators of Tooth Decay among Pregnant Women in France: A Cross-Sectional Analysis. PLoS ONE. 2012;7(5):e33296.

207. Vergnes J-N, Pastor-Harper D, Constantin D, Bedos C, Kaminski M, Nabet C, et al. Santé bucco-dentaire perçue et recours aux soins pendant la grossesse : étude MaterniDent. Santé Publique. 2013;Vol. 25(3):281‑292.

208. Vergnes J-N, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007;196(2):135.e1‑7.

209. Vernier C. Les dents de la mère: la prévention bucco-dentaire chez la femme enceinte. Mémoire de sage-femme : Ecole régionale de Sages-femmes : Reims : 2008.

210. Vidal. Fiches médicaments [En ligne].
Disponible sur: http://www.vidal.fr/fiches-medicaments (consulté le 12/11/13)

211. WHO (World Health Organization). OMS | Nutriments [En ligne]. WHO.
Disponible sur: http://www.who.int/elena/nutrient/fr/ (consulté le 03/01/14)

212. Willaschek C, Wolter E, Buchhorn R. Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009;65(4):429‑430.

213. Zachariasen RD. Ovarian hormones and gingivitis. J. Dent. Hyg. 1991;65(3):146‑150.

214. Zaki K, el Hak R, Amer W, Saleh F, El Faras A, Ragab L, et al. Salivary female sex hormone levels and gingivitis in pregnancy. Biomed. Biochim. Acta. 1984;43(6):749‑754.

215. Zanata RL, Fernandes KBP, Navarro PSL. Prenatal dental care: evaluation of professional knowledge of obstetricians and dentists in the cities of Londrina/PR and Bauru/SP, Brazil, 2004. J. Appl. Oral Sci. 2008;16(3):194‑200.

216. Zouiten Skhiri S, Houidi W, Zbidi Douki N, Jemaa M, Jemmali B, Blique M. Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte en odontologie. Actual. Odonto-stomatol. 2011;(253):63‑74.

217. Does breastfeeding increase risk of early childhood caries? J. Can. Dent. Assoc. 2013;79:d123.

218. FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology Society Public Affairs Committee. Teratology. 1994;49(6):446‑447.

219. Lancement de l’examen buccal pour les femmes enceintes. La Lettre. 2014;(125):20.

BUI Thi-Ngoc-Bich - QUELLES MÉDICATIONS POUR LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE ? Mode d'emploi pour l'odontologiste

Nancy 2014 – 252f - 10ill - 22tblx - 219réf
Th. : Chir.-Dent. : Nancy : 2014

Mots-clés **:** Médicament
Grossesse
Allaitement
Risques
Recommandations
Odontologie

BUI Thi-Ngoc-Bich – Quelle médications pour la femme enceinte et allaitante ? Mode d'emploi pour l'odontologiste

Th. : Chir.-Dent. : Nancy : 2014

L'utilisation et la prescription de médications au cours de la grossesse et de l'allaitement est une source d'inquiétude et d'incertitude, tant pour le professionnel de santé que pour la patiente. Quelles sont alors les médications possibles chez la femme enceinte et allaitante ?
En raison des pathologies buccodentaires liées ou non à l'état gravidique et des conséquences possibles d'un état buccodentaire altéré sur l'issue de la grossesse, une prise en charge médicamenteuse par l'odontologiste est parfois nécessaire chez cette dernière.
De par leur passage placentaire et dans le lait maternel, les médications prises par la mère peuvent entrainer des effets tératogènes, fœtotoxiques, néonataux ou indésirables chez l'enfant. Cependant, l'évaluation du risque médicamenteux chez la parturiente, le fœtus et le nouveau-né est difficile en raison de données animales insuffisantes et de données cliniques limitées voire absentes. Le principe de précaution avec étude au cas par cas et évaluation du rapport bénéfice/risque est alors de mise mais souvent surestimé.
De plus, un manque de connaissances peut également être à l'origine d'une prudence exagérée. Une enquête locale a été menée auprès des étudiants de 6ème année de la Faculté d'Odontologie de Nancy : il en ressort que les compétences dans ce domaine doivent être améliorées.
Le but de ce travail est ainsi de mettre à jour les connaissances en matière d'utilisation et de prescription des médications d'intérêt chez la femme enceinte et allaitante, dans notre pratique odontologique, avec des recommandations à l'aune des données actuelles de la science.

Jury :

Pr J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
Dr C. CLÉMENT	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr D. DROZ	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr F. MASCHINO	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge
Dr J.-L. MATHIS	Docteur en Chirurgie Dentaire	Juge

Adresse de l'auteur : BUI Thi-Ngoc-Bich
36 rue Villebois-Mareuil
54000 Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté d'Odontologie

Jury : Président : J.M.MARTRETTE – Professeur des Universités
Juges : C.CLEMENT – Maître de Conférences des Universités
D.DROZ – Maître de Conférences des Universités
F.MASCHINO – Assistant Hospitalier Universitaire
J.L. MATHIS – Docteur en Chirurgie Dentaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle BUI Thi-Ngoc-Bich**

né(e) à: **METZ (Moselle)** le **27 avril 1987**

et ayant pour titre : **« Quelles médications pour la femme enceinte et allaitante ? Mode d'emploi pour l'odontologiste ».**

Le Président du Jury

J.M.MARTRETTE

Le Doyen
de la Faculté d'Odontologie

J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 6738.

NANCY, le 24 JAN. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine

P. MUTZENHARDT