



FAUT-IL PRESCRIRE OU PROSCRIRE LES MÉDICAMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE ?

PROSCRIBE OR PRESCRIBE ? DRUGS, A REASONABLE CHOICE IN PREGNANCY

Z.S. Metref^{*1}, D. Guendouz^{*2}, S.A. Serradj^{*3}

^{*1} Professeur hospitalo-universitaire

^{*2} Maître-assistant hospitalo-universitaire

^{*3} Professeur Chef de service

RÉSUMÉ :

La prescription de médicaments au cours de la grossesse est très souvent une source d'inquiétude tant pour le professionnel de santé que pour la femme enceinte elle-même. La question du rapport bénéfique/risque pour la mère comme pour l'embryon ou le fœtus ne semble pas toujours aussi évidente à résoudre et les mises en garde souvent non spécifiques des notices des médicaments peuvent apparaître difficiles à interpréter. C'est pourquoi, devant cette situation, plus que devant tout autre, l'expérience clinique et les connaissances pharmacologiques sont indispensables. Affirmer l'absolue innocuité d'un médicament est quasiment impossible, par contre il est facile, d'avoir une attitude prudente avec les médicaments récents et par conséquent mal évalués pour ne garder que les anciens, efficaces et reconnus pour leur faible tératogénicité ou toxicité. Le propos de cette revue est de fournir différentes informations précises et objectives permettant de faire un choix juste et raisonné de médicaments utilisables chez une femme enceinte.

INTRODUCTION:

Il a fallu attendre les années soixante et le drame du thalidomide pour admettre que l'utilisation de médicament au cours de la grossesse pouvait occasionner des effets néfastes et irréversibles chez le nouveau-né (Franks et coll., 2004). L'utilisation de ce médicament comme traitement symptomatique des nausées et des vomissements chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre a conduit à la naissance de quelques 10 000 enfants présentant de graves malformations des membres (phocomélies). Depuis cette époque, une attention toute particulière est portée sur les risques des différents médicaments pour l'embryon et le fœtus, tâche d'autant plus délicate que les femmes enceintes sont systématiquement exclues (à juste titre) des études cliniques menées sur les médicaments avant leur commercialisation. L'appréciation du caractère malformatif ou fetotoxique d'un médicament n'est pas une chose

ABSTRACT:

Drug prescriptions during pregnancy are often worrisome for healthcare professionals and pregnant women. The benefit : risk ratio for the mother, the embryo or the foetus is not always clearly determined and warnings included in patients' leaflets are often non-specific and difficult to interpret. This special situation requires clinical experience and pharmacologic data. Demonstrating absolute safety of a drug is a quite impossible task; however, a cautious attitude with recently developed drugs should be adopted and efficacious drugs, well known for their weak teratogenic or toxic potential should be preferred. The objective of this review article is to provide the reader with all available precise and objective information, which allow to make a reasonable and fair choice of drugs that can be prescribed during pregnancy.

INTRODUCTION:

The thalidomide dramatic event in the 1960's was the first incident that revealed harmful and irreversible side effects to the newborn, induced by drugs administered during pregnancy (Franks et al., 2004). The use of thalidomide as an anti-nauseous and antiemetic drug in the first trimester of pregnancy led to severe limb malformations (phocomelias) in 10 000 newborns. Ever since, particular caution is given to the risks to the embryo and the foetus, associated with the use of medications during pregnancy, especially since pregnant females are usually excluded from clinical trials evaluating drugs before their commercialisation. Evaluation of the malformation or the fetotoxic potential of drugs is not an easy task as clinical evidence is frequently insufficient.

évidente et très souvent le niveau de preuve est relativement faible. Il repose essentiellement sur deux types d'études, les unes de tératogénèse chez l'animal, les autres épidémiologiques chez des femmes enceintes exposées au médicament. Aujourd'hui, tout médicament, avant sa commercialisation doit subir des tests de tératogénèse chez deux espèces animales différentes. Sauf de rares exceptions, les médicaments non tératogènes chez l'animal ne le sont pas non plus chez l'Homme. Cependant, l'être humain n'étant ni un lapin, ni une souris, ces essais ne peuvent être que des preuves indirectes dont les interprétations doivent être prudentes. Par ailleurs, lors des études épidémiologiques, la taille des effectifs de patientes suivies est généralement trop faible pour pouvoir tirer des conclusions statistiquement significatives. Ainsi, l'attitude la plus " prudente " et la plus communément admise est l'abstention de toute prescription de médicaments durant la grossesse. Il est cependant des situations (essentiellement de type aigu en odontostomatologie) où l'absence de traitement s'avère plus néfaste qu'une prescription raisonnée. L'importance de la formation et de l'information des prescripteurs comme des femmes enceintes sur l'utilisation rationnelle des médicaments au cours de la grossesse a été mise récemment en exergue par une étude publiée dans " The Lancet " en 2010 (Lacroix et coll., 2010). Cette étude portant sur 1000 femmes enceintes en France, a pu mettre en évidence que 99 % de ces femmes avaient pris au moins un médicament durant leur grossesse avec une moyenne de 13,6 médicaments par femme. Parmi ces femmes, 1,6 % ont reçu des médicaments à risque très élevé de malformations, contre-indiqués formellement chez la femme enceinte et 59 % un médicament dont les études montrent un risque élevé pour le fœtus humain. Il convient dès lors, d'être en mesure de prescrire, c'est-à-dire de choisir, des médicaments dont le risque pour l'embryon comme pour le fœtus est connu comme faible voire quasi nul.

DÉVELOPPEMENT INTRA-UTÉRIN ET PÉRIODES À RISQUE:

La chronologie des grandes périodes du développement intra-utérin est un des éléments les plus importants dans l'évaluation du risque que peut entraîner l'utilisation d'un médicament au cours de la grossesse. Il est indispensable de le connaître et de savoir y associer les risques encourus par une prescription. Chez l'Homme, la période de gestation, depuis la fécondation jusqu'à la naissance, dure habituellement 266 jours ou 38 semaines. D'un point de vue biologique, le développement intra-utérin peut être divisé en trois grandes étapes

Such data is primarily derived from 2 types of studies : teratogenicity studies in animals and epidemiological studies in pregnant females exposed to the drug. Nowadays, drugs under evaluation should undergo teratogenicity studies in two different animal species. Non-teratogenic drugs in animals, with very few exceptions, are usually non-teratogenic in Humans. However, man is neither a mouse nor a rabbit and such results constitute indirect evidence that should be interpreted with great caution. Moreover, epidemiological studies consist of small samples that do not allow drawing statistically significant conclusions. Thus, a commonly admitted approach is to avoid any drug use during pregnancy. However, if left untreated, some acute conditions, such as odontological emergencies, may be more harmful than an adapted treatment. A recently published study in the Lancet (Lacroix et al., 2000) highlighted the importance of training clinicians and pregnant women and information made available on a rational use of drugs during pregnancy. Results showed that 99 % of 1000 pregnant women from France took at least one drug during pregnancy with an average of 13.6 drugs per person. 1.6 % of these females received a strictly contra-indicated drug at high risk of inducing a malformation and 59 % a drug with an elevated fetal risk. It is thus more adapted to prescribe drugs with very low or even null fetal or embryonic risk.

INTRA-UTERINE DEVELOPMENT AND PERIOD AT RISK:

Intra-uterine major development steps are key elements in the evaluation of the risk entailed by drug prescriptions during pregnancy. It is essential to acknowledge every step and its associated risk brought on by drug prescriptions. In humans, the gestational period which spans fecundation to birth, usually lasts 266 days or 38 weeks. Three consecutive biological steps characterise intra-uterine development : the pre-implantation or segmental phase, the embryonic period and finally, the fetal period. The 9-month gestational

successives : la phase préimplantatoire ou segmentaire, la période embryonnaire et la période fœtale. De manière pragmatique cette période de neuf mois est scindée en trois trimestres qui ne correspondent pas exactement à la durée des processus biologiques. Ainsi, il paraît évident que l'incidence potentiellement néfaste d'un médicament sera différente en fonction du stade de la grossesse. Un médicament ne pourra être tératogène c'est-à-dire entraîner de malformations, que durant la période de l'organogenèse soit entre le 14ème et le 56ème jour. Après celle-ci, la substance active sera susceptible d'entraîner une foetotoxicité.

LE PREMIER TRIMESTRE:

Le premier trimestre correspond d'un point de vue biologique aux périodes segmentaire et embryonnaire. Durant la période segmentaire qui s'étend de la fécondation au 14ème jour du développement. Il est souvent admis que la " nature " exerce essentiellement un rôle d'épuration, c'est la loi du tout ou rien (mort embryonnaire ou absence d'effet). Ce phénomène n'a été montré et prouvé qu'avec des radiations ionisantes, le généraliser à tous les autres agents extérieurs est sans doute un raccourci trop rapide. Cependant, au vu des faibles échanges entre la mère et l'embryon à ce stade, il est probable que le retentissement des agents extérieurs soit de faible conséquence (Elefant et coll., 2003). Cependant, il faudra se prémunir des médicaments à demi-vie longue qui, bien après l'arrêt du traitement, continuent à exercer leurs effets (pour mémoire il faut 6 demi-vies pour éliminer 97,5 % du médicament). La période embryonnaire, chez l'être humain, s'étend de l'implantation à la 8ème semaine après conception (56ème jour) et correspond à l'organogenèse. C'est au cours de cette période que la très grande majorité des structures de l'organisme vont se former selon une chronologie bien définie et que les risques d'atteinte morphologique sont les plus importants. Quel que soit l'agent extérieur, le risque de malformation sera dépendant de la réunion de différents facteurs : la sensibilité de l'embryon, le stade du développement (déroulement de l'organogenèse), la durée et l'intensité de l'exposition (Bianca S. 2003).

LES DEUXIÈME ET TROISIÈME TRIMESTRES:

Les deux derniers trimestres correspondent à la période fœtale. Celle-ci commence à la fin du 2ème mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. C'est une phase particulièrement longue qui va permettre la croissance et la maturation des organes nouvellement formés. La toxicité des médicaments durant cette période repose, entre autre, sur la particularité du système circulatoire du fœtus. En

period is divided pragmatically into 3 trimesters that do not exactly correspond to the duration of the individual biological steps. It seems thus evident that the potentially harmful effect of a drug will differ in function of pregnancy duration. A drug can be teratogenic, leading to malformations, during the period of organ genesis between the 14th and 56th day. If given after this period, the active substance can lead to fetal toxic events.

THE FIRST TRIMESTER:

The first trimester corresponds to the biological step of segmental and embryonic periods. It is frequently admitted that during the segmental period that spans fecundation to the 14th day, "nature" exerts a purification role with resulting embryonic death or absence of effect. This phenomenon was only shown and proven with the use of ionising radiations from fecundation to the 14th day of development. It would be thus unwise to compare it with other external agents. However, as few exchanges occur between the mother and the embryo at this stage, the influence of external agents is very low (Elefant et al., 2003). In addition, drugs with a long half-life should be prohibited as they continue to exert their effects even after they are interrupted (6 half-lives are necessary to eliminate 97.5 % of the drug). In humans, the embryonic period spans implantation to the 8th week after conception (56th day) and corresponds to organ genesis. This period determines the formation of the largest majority of the organism structures following a specific chronology and is thus a witness of major morphologic affections. The malformation risk, irrespective of the type of external agent, depends upon several factors, such as embryonic sensibility, development stage (organ genesis process), exposure duration and intensity (Bianca S. 2003).

THE SECOND AND THIRD TRIMESTERS:

These 2 trimesters refer to the fetal period that starts at the end of the 2nd month until delivery. It is a particularly long period that allows growth and maturation of the new organs. Drug toxicity is mainly related to the fetal vascular system. In fact, the liver, including purification enzymatic processes, and the pulmonary vasculature,

effet, à ce stade, il existe un shunt partiel du foie (donc des dispositifs enzymatiques d'épuration) et un court-circuit de la circulation pulmonaire par le canal artériel. La conséquence de ces spécificités est une exposition plus importante pour le système nerveux central qui sera plus rapidement exposé et mal protégé contre les substances médicamenteuses administrées à la mère.

LE PASSAGE TRANSPLACENTAIRE:

Le placenta se met véritablement en place au cours du 2ème mois de grossesse et va contrôler la gestation et le développement du fœtus jusqu'à l'accouchement. De nature lipoprotéique, le placenta n'est en aucune façon une barrière infranchissable, les effets du thalidomide l'ont clairement démontrés. Tout médicament de poids moléculaire inférieur à 600 Da (la majorité des médicaments mis à part l'héparine et l'insuline) passent à travers le placenta, par l'intermédiaire de la circulation maternelle et fœtale. Ainsi, avant toute prescription chez une femme enceinte, il conviendra impérativement de connaître le stade de la grossesse étant entendu que le second trimestre est sans aucun doute le moins à risque.

LES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT EN ODONTOLOGIE:

L'évolution rapide des données dans les domaines de la pharmacologie et de la thérapeutique nécessite de mettre régulièrement à jour ces connaissances notamment en utilisant la version la plus récente du dictionnaire Vidal® (notamment la rubrique " Grossesse et Allaitement ") et en se référant régulièrement aux informations des organismes de sécurité et de veille sanitaire.

• **ANTALGIQUES**

• **Antalgiques non morphiniques (palier 1 de l'O.M.S)**

Les antalgiques non morphiniques (Tableau 1) sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. En France différentes substances actives possèdent cette indication : le paracétamol, les salicylés, certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et la floctafénine (Idarac®). Nous ne discuterons ici que des trois premiers, la floctafénine n'étant plus vraiment utilisée.

through the arterial canal, are partially shunted. As a consequence, the central nervous system is highly and rapidly exposed to drugs administered to the mother

PLACENTA PASSAGE:

The placenta is only formed during the 2nd month of pregnancy and controls gestation and fetal development until birth. The placenta lipoprotein-containing structure allows different molecules to cross this barrier, as shown by the example of thalidomide. Any molecule with a molecular weight less than 600 Da (most drugs, except heparin and insulin) can cross the placenta via maternal and fetal circulation. It is thus imperative to identify the pregnancy stage before prescribing any drug to a pregnant female, and knowing that the 2nd trimester is probably the safest one.

ODONTOLOGIC DRUGS:

The level of information and data in pharmacology and therapeutics has much evolved recently and necessitate regular updates with the paragraph on "Pregnancy and Breast-feeding" in the latest Vidal® version and frequent consultation of security and sanitary organisms.

• **ANALGESICS**

• **Non-morphine analgesics (stage 1 - WHO classification)**

Non-morphinic substances (Table 1) are indicated in the symptomatic treatment of light to moderate pain. In France, several active substances carry this indication such as, paracetamol, salicylates, some non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and floctafenine (Idarac®). The first 3 drugs, except for floctafenine which is not used anymore, will be discussed thereafter.

Tableau 1 - Antalgiques de palier 1 et 2 de l'OMS

Table 1 - Who stage 1 and 2 analgesics

Substance active Active substance	Spécialités Speciality	Utilisation chez la femme enceinte Use in pregnancy	Utilisation au cours de l'allaitement Use during breast-feeding	Effet possible Possible effects
Paracétamol Paracetamol	Doliprane® Efferalgan® Doliprane® Efferalgan®	Oui en première intention Yes in first line	Oui Yes	Aucun None

Acide acétylsalicylique	Aspégic® Aspro®	1 ^{er} et 2 ^{ème} trimestres : Déconseillée 3 ^{ème} trimestre : contre-indiqué	Déconseillée	3 ^{ème} trimestre : Toxicité cardio pulmonaire, rénale, allongement du temps de saignement
Salicylic acide	Aspégic® Aspro®	1 st and 2 nd trimesters : Not recommended 3 rd trimester : contra-indicated	Not recommended	3 rd trimester : Cardiopulmonary and renal toxicity Prolonged bleeding time
Paracétamol codéiné	Efferalgan® Codéine®	Possible en courte durée et ponctuelle	Déconseillée	Syndrome de sevrage chez le nouveau-né
Paracétamol codeine	Efferalgan® Codéine®	Possible for short periods	Not recommended	Withdrawal syndrome in newborns
Paracétamol dextropropoxyphène	Di-Antalvic®	Possible en courte durée et ponctuelle	Déconseillée	
Paracétamol dextropropoxyphene	Di-Antalvic®	Possible for short periods	Not recommended	
Tramadol	Contramal ®	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
Tramadol	Contramal ®	Contra-indicated	Contre-indiquée	

• **Le paracétamol**

Parmi l'ensemble des antalgiques de palier 1, le paracétamol est la substance active de choix chez la femme enceinte (Briggs et coll., 2002 ; Wunsch et coll., 2003 ; Suresh et coll., 2004). Utilisé chez un grand nombre de femmes enceintes et depuis de nombreuses années, il n'a jamais été décrit ni d'effet tératogène ni foetotoxique. Le paracétamol sera donc utilisé en première intention chez la femme enceinte aux posologies habituelles d'un gramme par prise toutes les quatre à six heures sans jamais dépasser 4 grammes par jour. Lors d'intoxication volontaire ou accidentelle chez une femme enceinte, l'antidote, le N-acétyl cystéine, s'est généralement montré efficace pour protéger le foie du fœtus (McElhatton et coll., 1997).

• **Les salicylés et les AINS**

Les salicylés (aspirine) et les AINS présentent la particularité d'avoir en commun un mécanisme d'action et des effets indésirables très similaires. L'aspirine est utilisée comme antalgique à des posologies comprises entre 500 mg et 1 gramme trois fois par jour. Parmi les AINS, seuls quelques composés, pour un dosage donné (indiqués entre parenthèses), possèdent une indication comme

• **Paracetamol**

Paracetamol is the active substance of choice in pregnancy (Briggs et al., 2002 ; Wunsch et al., 2003 ; Suresh et al., 2004). It has been used for several years in a large number of pregnant women without any described teratogenic nor fetotoxic effect. Paracetamol is recommended in pregnancy at regular doses of 1 gram taken every 4 to 6 hours daily, without exceeding 4 grams per day. In cases of voluntary or accidental overdose, an antidote, N-acetyl cysteine, has been successfully used to protect fetal liver (McElhatton et al., 1997).

• **Salicylates and NSAIDs**

Salicylates (aspirin) and NSAIDs share the same action mode and similar side effects. Aspirin is used as a analgesic at a daily dose of 3 x 500 mg or 1gr. Some substances, among NSAIDs, with a defined dose cover pain indications. Such substances are ibuprofen (200 mg), naproxen (220 mg), ketoprofen (25 mg), tiaprofenic acid (100

antalgique. Il s'agit de l'ibuprofène (200 mg), du naproxène (220 mg), du kétoprofène (25 mg), de l'acide tiaprofénique (100 et 200 mg) et de l'acide niflumique (250 mg). Toutes ces substances sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines par inhibition non spécifique des cyclo-oxygénases (COX1 et 2).

Le risque de foetotoxicité essentiellement en fin de grossesse est quant à lui bien établi. Chez le fœtus et/ou le nouveau-né exposé in utero aux AINS, les effets toxiques sont consécutifs à une inhibition de synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales. Cette inhibition peut être responsable d'effets vasoconstricteurs sur certains territoires tout particulièrement le rein et l'appareil cardio-pulmonaire. Au niveau du rein ont été observée, une insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant entraîner la mort, au niveau cardio-pulmonaire la constriction in utero du canal artériel peut provoquer une mort fœtale in utero, une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelles chez le nouveau-né.

Ces atteintes peuvent apparaître lors de prises très brèves (1 jour), aux posologies usuelles, et sont d'autant plus graves que l'exposition est proche de l'accouchement. Pour ces différentes raisons, l'utilisation de salicylés et d'AINS est à éviter au cours des deux premiers trimestres de la grossesse et le cas échéant ils doivent être prescrit aux plus faibles doses effectives (Afssaps, 2009). Par contre, ils sont formellement contre-indiqués au cours du troisième trimestre et doivent être systématiquement remplacés par le paracétamol. Par ailleurs, chez la mère, sont classiquement décrits lors d'une utilisation prolongée proche du terme une augmentation de la gestation et du temps de travail ainsi que des saignements importants lors de la délivrance. D'autre part, certaines études laissent suspecter une augmentation du risque d'avortement spontané suite à la prise d'AINS (Nielsen et coll., 2011).

• **Antalgiques morphiniques mineurs (palier 2 de l'O.M.S)**

Les antalgiques morphiniques mineurs sont des antalgiques à action essentiellement centrale qui agissent principalement en se liant aux récepteurs morphiniques. Cette catégorie comprend la codéine (toujours associée à un antalgique de palier 1), le dextropropoxyphène toujours associé au paracétamol et le tramadol seul ou associé au paracétamol.

• **La codéine**

Les études chez la femme, en début de grossesse, sont peu nombreuses et l'incidence de

and 200 mg) and niflumic acid (250 mg). All these substances inhibit prostaglandins synthesis through a non-specific inhibition of cyclooxygenases (COX 1 and 2).

Fetotoxicity may occur at a late stage during pregnancy. NSAIDs inhibit the synthesis of fetal and neonatal prostaglandins in cases of in utero exposure. This inhibition may lead to vasoconstrictor effects at the level of some organs, such as the kidney and the cardiopulmonary apparatus. Fetal and/or neonatal, transitory or permanent renal insufficiency as well as in utero constriction of the arterial canal may lead to fetal death, right-sided cardiac insufficiency and /or pulmonary hypertension that may be fatal in newborns. Such effects may occur after short courses of treatment (1 day) with usual dosing and seem to carry a gravity factor close to delivery. The use of NSAIDs and salicylates should thus be avoided during the first 2 trimesters. If their prescription is necessary, lowest effective doses of the drug should be prescribed (Afssaps, 2009). However, they are strictly contra-indicated during the last trimester and should be systematically replaced by paracetamol. On the other hand, extensive use of these drugs by the mother close to delivery leads to prolonged gestation and labour as well as bleeding during delivery. Moreover, some studies suspected an increased risk of spontaneous abortions after NSAIDs intake (Nielsen et al., 2011).

• **Minor morphine analgesics (stage 2 - WHO classification)**

Minor morphine analgesics have primarily a direct central action at the level of morphine receptors . These include substances like codeine (always combined with a stage 1 analgesic), the combination of dextropropoxyphene and paracetamol, and finally, tramadol alone or with paracetamol.

• **Codeine**

Codeine Studies in females starting a pregnancy are relatively limited and the incidence of malformations following exposure to codeine is similar

malformations chez les femmes ayant reçues de la codéine est la même que dans la population générale (Prescrire 2000 ; Aselton et coll., 1995). Le risque malformatif associé à la prise de codéine au cours du premier trimestre n'est finalement pas établi (Briggs et coll., 2012). Par ailleurs aucune toxicité fœtale n'a été démontrée. Les troubles observés apparaissent lors de prises répétées et à des doses élevées près du terme généralement chez des femmes toxicomanes (Hepburn M. 2014). On peut alors observer un syndrome de sevrage chez le nouveau né associant diarrhée, troubles de la succion, tremblements et agitation (Mangurten et coll., 1980). Ainsi, la codéine (associée au paracétamol) peut être prescrite chez une femme enceinte aux posologies habituelles de façon ponctuelle, en traitement de courte durée et seulement si l'indication d'une antalgie de palier 2 est posée.

• **Dextropropoxyphène**

Là encore, les données sur l'utilisation du dextropropoxyphène durant la grossesse sont peu nombreuses cependant, elles laissent fortement suggérer une absence de risque malformatif ou de toxicité fœtale (Briggs et coll., 2009). Comme la codéine les effets indésirables les mieux documentés sont des syndromes de sevrage chez des nouveaux nés de mères ayant pris de façon prolongée et à doses importantes du dextropropoxyphène (Tyson HK. 1994). En conséquence, l'association dextropropoxyphène paracétamol peut être prescrite en cure courte au cours de la grossesse.

• **Tramadol**

Actuellement, le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi chez la femme enceinte (Briggs et coll., 2010).

• **Anti-infectieux**

Les médicaments anti-infectieux d'intérêt en odonto-stomatologie regroupent trois grandes classes : les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques.

• **Antibiotiques**

Les indications et le choix des antibiotiques en Odontologie et Stomatologie sont précisés par un texte de recommandations réactualisées en 2010 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) (Afssaps 2010). Ce texte précise que " si une prescription d'antibiotique est justifiée au cours de la grossesse, on prescrira d'abord l'amoxicilline, puis les macrolides, le métronidazole et enfin l'association amoxicilline -

to the general population (Prescrire 2000 ; Aselton et al., 1995). The risk of malformations related to codeine exposure during the first trimester has not yet been established (Briggs et al., 2012). Moreover, fetal toxicity could not be demonstrated. However, concerning issues are observed with repeated exposure of elevated doses close to delivery in females with drug abuse (Hepburn M. 2014), where newborns suffer from symptoms of withdrawal with diarrhoea, suction problems, shaking and agitation (Mangurten et al., 1980). If stage 2 sedation is indicated, codeine with paracetamol can be prescribed during pregnancy at the usual doses for short treatment courses.

• **Dextropropoxyphène**

Data on the utilization of Dextropropoxyphene in pregnancy are limited ; however they point out to an absent risk of malformations or fetal toxicities (Briggs et al., 2009). The most documented undesirable events are similar to Codeine with a neonatal withdrawal syndrome in mothers addicted to dextropropoxyphene (Tyson HK. 1994). The combination of dextropropoxyphene and paracetamol can thus be prescribed for short treatment courses during pregnancy.

• **Tramadol**

Tramadol is currently not recommended in pregnant females due to the lack of sufficient data to ensure safe (Briggs et al., 2010).

• **Anti-infectious drugs**

*Anti-infectious drugs of interest in odonto-stomatology are divided in 3 classes : antibiotics, antivirals and antifungals.**

• **Antibiotics**

The guidelines of treatment indications and options for antibiotics use in Odontology and Stomatology are determined by an updated text of the French Medical Agency Afssaps (Afssaps 2010). Afssaps recommendations apply to all stages of pregnancy and are summarized by " if antibiotics prescription is indicated during pregnancy, amoxicillin should be prescribed first,

acide clavulanique, et ceci à tous les stades de la grossesse (tableau 2).

followed by macrolides, metronidazole, and finally amoxicilline-clavulanic acid (Table 2).

Tableau 2 - Antibiotiques recommandés en Odonto-stomatologie

Table 2 - Recommended antibiotics in Odonto-stomatology

Substance active Active substance	Spécialités Specialities	Utilisation chez la femme enceinte Using in pregnancy	Utilisation au cours de l'allaitement Using during breast-feeding
Amoxicilline Amoxicilline	Clamoxyl®, Hiconcil®, Clamoxyl®, Hiconcil®	Oui en première intention Yes, in first line	Oui Yes
Spiramycine Spiramycine	Rovamycine® Rovamycine®	Oui si allergie l'amoxicilline Yes, in case of allergy to amoxicilline	Déconseillée Not recommended
Erythromycine Erythromycine	Ery® Ery®	Oui si allergie l'amoxicilline Yes, in case of allergy to amoxicilline	Déconseillée Not recommended
Azithromycine Azithromycine	Zithromax® Zithromax®	Contre-indiquée Contra-indicated	Contre-indiquée Contra-indicated
Métronidazole Métronidazole	Flagyl® Flagyl®	Oui Yes	Oui Yes
Spramycine-Métronisazole Spramycine-Metronisazole	Flagyl® Flagyl®	Oui Yes	Oui Yes
Pristinamycine Pristinamycine	Pristinamycine Pristinamycine	Oui Yes	Oui Yes
Clindamycine Clindamycine	Dalacine® Dalacine®	Non No	Contre-indiquée Contra-indicated
Amoxicilline - acide clavulanique Amoxicilline - acide clavulanique	Augmentin® Augmentin®	Oui Yes	Oui Yes

L'amoxicilline est l'antibiotique de choix et de référence chez la femme enceinte. Il n'a jamais été décrit ni chez l'animal ni chez l'Homme d'effet tératogène ou foetotoxique (Briggs et coll., 2002). Son utilisation depuis de nombreuses années et chez un très grand nombre de femme enceinte rend son utilisation durant la grossesse quasiment sans danger. Chez une femme enceinte allergique aux pénicillines, le choix doit s'orienter vers un antibiotique de la famille des macrolides. Il existe peu de données épidémiologiques portant sur l'utilisation de ces molécules chez un grand nombre de femmes enceintes. Cependant, on pourra utiliser sans danger la spiramycine (Rovamycine®),

Amoxicilline is the antibiotic of choice during pregnancy. It was never associated with neither teratogenicity nor fetal toxicity (Briggs et al., 2002). Its extensive use in pregnancy and a lengthy utilization renders a safe option in pregnant women. If penicillin allergy is documented, the alternative should be a macrolide. There are however very few epidemiologic data on this class of antibiotics during pregnancy. Spiramycin (Rovamycine®) or erythromycin (Ery®, Egerly®...) is a safe first-line option in the treatment of toxoplasmosis. Other macrolides such as

antibiotique de 1^{ère} intention dans le traitement de la toxoplasmose de la femme enceinte, ou l'erythromycine (Ery®, Egery®...). Pour les autres, notamment la clarithromycine (Naxy®, Zeclar®) et l'azithromycine (Zithromax®), bien qu'aucun effet tératogène n'ait été mis en évidence et qu'ils doivent être sûrs, leur prescription ne doit se faire que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus (ACOG 2008).

L'association amoxicilline/Acide clavulanique (Augmentin® et génériques) ne doit être utilisée qu'en seconde intention (chez la femme enceinte comme pour les autres patients.) Les études durant la grossesse sont peu nombreuses et portent sur des effectifs de petite taille. Cependant, il n'a jamais été mis en évidence de relation entre l'utilisation de l'association et la survenue de malformations congénitales (Czeizel et coll., 2011). Ainsi, les études épidémiologiques ne permettant pas d'exclure définitivement tout risque, il est recommandé de ne prescrire l'association amoxicilline/acide clavulanique que si cela est véritablement nécessaire.

• Antiviraux

La principale étiologie virale rencontrée en Odontostomatologie est une infection à herpes simplex de type 1 qui peut cliniquement se présenter sous forme de lésions vésiculeuses localisées au versant cutané des lèvres et/ou au niveau oro-labial sous la forme d'une gingivo-stomatite herpétique. Il est aujourd'hui clairement démontré que l'utilisation des topiques antiviraux dans le traitement de l'herpès n'a que peu d'intérêt et n'est pas, de ce fait, recommandé (Comité de la Transparence 2004 ; Spruance et coll., 2002a). Le traitement de la gingivo-stomatite herpétique nécessite elle, une prise d'aciclovir par voie orale (Spruance et coll., 2002b). Le traitement chez la femme enceinte ou qui allaite impose un avis spécialisé et nécessite une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque pour l'enfant et la mère (Ratanajamit et coll., 2003).

• Antifongiques

Le traitement des candidoses buccales (muguet buccal, perlèche, glossite...) du sujet immunocompétent comprend trois substances actives antifongiques à usage local : l'amphotéricine B (Fungizone orale®), la nystatine (Mycostatine®) et le miconazole (Daktarin Gel buccal®) (Tableau 3). Ces substances de par leur structure physico-chimique ne sont pratiquement pas absorbées par la muqueuse intestinale et aucune étude chez l'animal n'a mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique. Cependant les données chez la femme enceinte sont insuffisantes pour conclure à une totale innocuité de ces

clarithromycine (Naxy®, Zeclar®) and azithromycine (Zithromax®), are subject to much scrutiny and require validation of the benefit-risk ratio before prescription (ACOG, 2008).

The combination of amoxicillin/ clavulanic acid (Augmentin® and generics) should be used in secondline in pregnant females and other patients. Studies in pregnancy are small, but there was no correlation between this combination and congenital malformations (Czeizel et al., 2011). Since epidemiological studies have not definitively excluded all risks, it is currently recommended that the combination of amoxicillin/ clavulanic acid be prescribed if necessary.

• Antivirals

The most common viral aetiology encountered in odontostomatology is a type 1 Herpes Simplex virus, which presents clinically as vesicular lesions on the cutaneous aspect of the lips and/or herpetic gingivo-stomatitis at the oro-labial region. It is established today that topical antivirals are of very limited interest and thus not recommended for herpetic lesions (Comité de la Transparence 2004 ; Spruance et al., 2002a). Gingivostomatitis should be treated with oral acyclovir (Spruance et al., 2002b). Treatment of the pregnant or lactating female requires the advice of a specialist and a strict evaluation of the benefit-risk ratio for both the child and the mother (Ratanajamit et al., 2003).

• Antifungals

Treatment of oral candida (oral thrush, perlèche, glossitis...) in immunocompetent subjects is based on three local antifungals: amphotericin B (Fungizone orale®), nystatine (Mycostatine®) and miconazole (Daktarin Gel buccal®) (table 3). The physico-chemical structure of these substances prevents their absorption at the intestinal mucosa. There were no teratogenic nor fetotoxic effect seen in animal studies. However, results in pregnant females are not sufficient to conclude

médicaments. Par principe de précaution et bien que le profil pharmacocinétique de ces molécules exclue toute possibilité d'atteindre l'embryon ou le fœtus, l'utilisation de ces substances au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si elles sont absolument nécessaires (Briggs et coll., 2012).

that these substances are safe in pregnancy. Caution should be exercised and these substances should only be administered in cases of absolute necessity. (Briggs et al., 2012).

Tableau 3 - Antifongiques à action locale (première intention)

Table 3 - Topical antifungals (first line)

Substance active Active substance	Spécialités Specialities	Utilisation chez la femme enceinte Using in pregnancy	Utilisation au cours de l'allaitement Using during breast-feeding
Amphotéricine B Amphotéricine B	Fungizone Fungizone 10%	Oui Yes	Oui Yes
Nystatine Nystatine	Mycostatine Mycostatine	Oui Yes	Oui Yes
Miconazole Miconazole	Daktarin 2% Daktarin 2%	Oui Yes	Oui Yes

• **Les corticoïdes**

Les indications des glucocorticoïdes et leurs critères de choix en odontologie ne font pas l'objet de recommandations particulières et reposent essentiellement sur des données pharmacologiques et des accords professionnels. La prednisone ou la prednisolone constituent des substances de choix pour prévenir la formation d'œdème post-chirurgical. En effet, elles associent à de faibles effets minéral-corticoïdes, une demi-vie biologique courte et un effet anti-inflammatoire d'intensité moyenne (quatre fois celui de la cortisone). Leur utilisation en corticothérapie courte (moins de dix jours) à dose d'attaque (1mg/Kg/jour) permet un arrêt brutal et ne nécessite pas de surveillance particulière (Suresh et al., 2004). Ainsi lors de traitement de quelques jours (cinq en moyenne) à dose de traitement d'attaque (habituellement 1mg/Kg/jour) les effets indésirables des ces composés sont négligeables. Au cours de la grossesse, les risques pour la mère (hypertension artérielle, prise de poids excessive et diabète) n'apparaissent qu'au cours de traitement prolongés. Les effets malformatifs sont marginaux et bien qu'un risque de fente palatine ou labiale ait été décrit chez quelques espèces animales, les études épidémiologiques chez l'Homme sont rassurantes. Par conséquent l'utilisation en cure courte de prednisone ou de prednisolone pendant la grossesse est possible (Briggs et coll., 2002, Suresh et coll., 2009).

• **Les anesthésiques locaux**

Les anesthésiques locaux utilisés en odontologie sont tous d'un point de vue chimique à

• **Corticosteroids**

The indications of steroid use in odontology are not subject to specific guidelines but, depend essentially on pharmacologic data and a professional consensus. Prednisone or prednisolone is the substance of choice to prevent post-surgical edema. In fact, they are characterised by a weak mineralocorticoid effect, a short half-life and a moderate anti-inflammatory activity (4x that of cortisone). Short-courses of induction corticoid therapy (less than ten days at a daily dose of 1mg/Kg) allow an abrupt interruption without special monitoring (Suresh et al., 2004). Treatment for few days (five on average) at induction doses (1mg/Kg/day) is associated with minimal side effects. Long-term use of corticosteroids during pregnancy is associated with severe side effects such arterial hypertension, excessive weight gain and diabetes. Despite a risk of palatal or labial defect seen in animal studies on some species, congenital malformations are very rare with reassuring epidemiological studies in man. Finally, the use of short treatment courses of prednisone or prednisolone during pregnancy is permitted (Briggs et al., 2002, Suresh et al., 2009).

• **Local anesthetics**

Local anesthetics in odontology have an amide chemical structure and are primarily

fonction amide, il s'agit essentiellement de la lidocaïne, de la mépivacaïne et de l'articaine. Cette dernière est aujourd'hui la molécule la plus souvent utilisée. En effet elle a montré une efficacité équivalente aux autres molécules associée, de par sa structure chimique particulière, à une toxicité moindre (Cmax plasmatique diminuée et demi vie plasmatique plus courte). Tous les anesthésiques passent à travers le placenta, cependant il n'a jamais été démontré d'effets tératogènes de ces composés. La concentration plasmatique des anesthésiques locaux à fonction amide est dépendante du taux plasmatique de l'a-1 glycoprotéine.

Chez la femme enceinte, le taux relatif de ces protéines est généralement diminué conduisant à une augmentation de la fraction libre de l'anesthésique et par conséquent de la quantité susceptible de passer la membrane placentaire. Pour réduire ce risque éventuel, il conviendra d'utiliser des molécules à action brève comme la lidocaïne ou l'articaine. Ainsi, avec ces molécules il n'y a pas d'augmentation du risque de malformation, elles peuvent donc être utilisées chez la femme enceinte si nécessaire. Très souvent, les anesthésiques sont associés à un vasoconstricteur, l'adrénaline (ou épinéphrine) dans la plupart des cas, à des concentrations de 1/100 000 ou 1/200 000. Les effets néfastes de ce composé apparaissent lors d'injection intra vasculaire accidentelle à partir de la dose de 15µg. Dans cette situation, l'adrénaline entraîne une vasoconstriction des artères utérines responsable d'une diminution du flux sanguin. Chez l'animal, la diminution de l'irrigation est transitoire et ces effets tant en durée qu'en amplitude sont similaires à celle observée lors d'une contraction utérine physiologique. Ainsi l'utilisation de vasoconstricteurs associés aux molécules anesthésiques est possible au cours de la grossesse si cela est nécessaire.

• **CONCLUSION:**

La prise en charge médicale ou chirurgicale d'une femme enceinte n'est jamais anodine et un acte ou une prescription négligée peut avoir des conséquences particulièrement délétères. Toute intervention doit être mûrement réfléchi en terme de bénéfice comme de risque et il conviendra toujours, dans la mesure du possible, de programmer les soins après la fin de la grossesse. Lorsque cela n'est pas permis et que l'indication d'une thérapeutique médicamenteuse est incontournable, le choix devra alors se porter sur les médicaments connus comme étant les moins " à risque " pour l'embryon au cours du premier trimestre et pour le fœtus pour les deux derniers trimestres. D'une façon générale, il sera absolument indispensable de connaître le stade de la grossesse, paramètre incontournable dans la prise

represented by lidocaine, mepivacaine and articaine. Articaine is currently the most frequently used anesthetic as it has shown equivalent efficacy but lower toxicity than other agents (lower plasma Cmax and shorter half-life). All anesthetics cross the placenta barrier, but none was associated with a teratogenic effect. Plasma concentration of local amide anesthetics depends on plasma levels of a-1 glycoprotein.

Pregnancy leads to low plasma levels of glycoproteins with a resulting increase in the unbound protein fraction which could cross the placenta. It is thus recommended to choose short-acting molecules such as lidocaine or articaine which do not increase the risk of malformations and can be utilized, if needed, during pregnancy. Anesthetics are usually combined with a vasoconstrictor, epinephrine, at 1/100 000 or 1/200 000 concentration. Accidental intravenous injections of 15µg of this molecule lead to untoward effects with the constriction of uterine arteries and a decreased blood flux. In animal studies, this effect was temporary and similar in duration and amplitude as a physiologic uterine contraction. If necessary, the use of vasoconstrictors and anesthetic agents is thus possible during pregnancy.

• **CONCLUSION:**

Medical or surgical management of pregnant females is not innocuous and a careless act or prescription may bear deleterious effects. The benefit-risk ratio of any intervention should be carefully evaluated and it is recommended to plan medical care following delivery. When medical therapy is inevitable, treatment options should aim at low-risk drugs for the embryo during the first trimester and for the foetus during the second and third trimesters. It is imperative to know the pregnancy stage as it will determine the therapeutic choice. The first 3 months are a teratogen-risk period while the last three months are more susceptible to drugs toxicities. Paracetamol is the analgesic of choice irrespective of

de décision. Les trois premiers mois correspondent à la période de risque tératogène, les trois derniers sont les plus sensibles à la toxicité des médicaments. Quel que soit le stade de la grossesse, l'antalgique de référence sera toujours le paracétamol, les AINS devront être proscrits. Dans l'absolu, aucun antibiotique n'est formellement contre-indiqué, le bénéfice allant toujours à la mère, cependant en première intention, le choix se portera sur l'amoxicilline dont l'innocuité est maintenant indiscutable.

the pregnancy stage.

AINSDs should be prohibited. Antibiotics are not strictly contra-indicated where they bring a clear benefit to the mother. However, amoxicillin, which safety was demonstrated, should be used first-line.

RÉFÉRANCES / REFERENCES:

1. ACOG. Antimicrobial therapy for obstetric patients. *Int J Gynec Obstet* 1998;61:299-308.
2. AFSSAPS Lettres aux prescripteurs. Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse. 2013.
3. ASELTON P., JICK H., MILUNSKY A., HUNTER J.R., STERGACHIS A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynec* 1995;65:451-455.
4. BRIGGS G, FREEMAN R, YAFFE S. *Drugs in pregnancy in lactation, 6th ed.* Ed: Williams and Wilkins New York, 2012.
5. BIANCA S. Drug use during pregnancy: are risk classifications more dangerous than the drugs? *Lancet* 2003;362:329.
6. COMITE DE LA TRANSPARENCE Fiches de Commission De La Transparence : Médicaments anti-infectieux en pathologies communautaires. Afssaps bibliographie 2014.
7. ELEFANT E., BAVOUX F. Teratogenesis and medication induced fetal toxicity. *Rev Prat* 2013;53:1920-1925.
8. JANSSEN N.M., GENTA M.S. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Int Med* 2000;160:610-619.
9. LACROIX I., DAMASE-MICHEL C., LAPEYRE-MESTRE M., MONTASTRUC J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2008;356:1735-1736.
10. OSTENSEN M.E., SKOMSVOLL J.F. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:571-580.
11. PRESCRIRE REDACTION. Antalgiques et grossesse. Première partie : les données. *Rev Prescr* 2000;20:127-134.
12. SPRUANCE S.L., NETT R., MARBURY T., WOLFF R., bibliographie JOHNSON J., SPAULDING T Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002a;46:2238-2243.
13. SURESH L., RADFAR L. Pregnancy and lactation. *Oral Surg* 2014;97:672-682.
14. TYSON H.K. Neonatal withdrawal symptoms associated with maternal use of propoxyphene hydrochloride (Darvon). *J Pediat* 1994;85:684-685.
15. WUNSCH MJ, STANARD V, SCHNOLL SH. - Treatment of pain in pregnancy. *Clin J Pain*, 2013 19 : 148-55.