

Proscrire ou prescrire ? Médicaments, un choix raisonné chez la femme enceinte.

Mots clés :
Médicament
Grossesse
Odontologie
Thérapeutique
Prescription

*Proscribe or prescribe ?
Drugs, a reasonable choice in pregnancy .*

Keywords :
Drugs
Pregnancy
Odontology
Therapeutics
Prescription

DESCROIX Vianney

Docteur en Chirurgie dentaire, Docteur en Pharmacie - UFR d'Odontologie, Université Paris VII

r é s u m é La prescription de médicament 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 bénéfice/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 difficile 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 évalué pour ne garder que les médicaments 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.

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.



Il a fallu attendre les années soixante et le drame du thalidomide pour admettre que l'utilisation de ce 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 (phocomélie). 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 foetotoxique d'un médicament n'est pas une chose 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 aiguë en odontomatologie) 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 2000 (Lacroix et coll., 2000). Cette étude portant sur 1000 femmes enceintes de Haute-Garonne 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 femmes. 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.

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. 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 Haute-Garonne 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.





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 voir quasi nul.

Nous nous proposons, ici, de passer en revue les différentes classes de médicaments d'intérêt en odontostomatologie pour en décrire leur possible utilisation chez la femme enceinte.

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 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

It is thus more adapted to prescribe drugs with very low or even null fetal or embryonic risk.

This review will address the different drug classes used in odontostomatology and their possible utilization in pregnancy.

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 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





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 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.

La foeto-toxicité des médicaments peut être bien plus dramatique que certain effet tératogène d'une part, parce que certains sont difficiles à détecter à la

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, 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.

Fetal toxicity may have a major deleterious effect, when compared to teratogenic effects, as they are more insidious, difficult to detect at birth, and they





naissance et, d'autre part parce qu'ils peuvent avoir un retentissement quelques mois ou quelques années après l'exposition comme l'a montré l'utilisation du diéthylstilbestrol (Distilbene®).

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 (Afssaps, Haute Autorité de Santé...)

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.

might appear after several years, as the case of diethylstilbestrol (Distilbene®).

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 (Afssaps, High Authority of Health ...)

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

Substance active	Spécialités	Utilisation chez la femme enceinte	Utilisation au cours de l'allaitement	Effets possible
Paracétamol	Doliprane®, Efferalgan®, génériques...	Oui, en première intention	Oui	Aucun
Acide acétylsalicylique	Aspégic®, Aspro®, génériques...	- 1er et 2ème trimestre : déconseillé, - 3ème trimestre : contre-indiqué	Déconseillée Déconseillée	3ème trimestre : toxicité cardiopulmonaire, rénale, allongement du temps de saignement
Autres AINS		- 1er et 2ème trimestre : déconseillé, - 3ème trimestre : contre-indiqué	Déconseillée Déconseillée	3ème trimestre : toxicité cardiopulmonaire, rénale, allongement du temps de saignement
Paracétamol Codéine	Efferalgan, Codéine®, génériques...	Possible en cure courte et ponctuelle	Déconseillée	Syndrome de sevrage chez le nouveau né
Paracétamol dextropropoxyphène	DiAntalvic®, génériques...	Possible en cure courte et ponctuelle	Déconseillée	
Tramadol	Contramal®, génériques	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
Paracétamol Tramadol	Ixprim®, Zaldiar®	Contre-indiquée	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).

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).



Table 1 - WHO stage 1 and 2 analgesics

Active substance	Specialty	Use in pregnancy	Use during breast-feeding	Possible effects
Paracetamol	Doliprane®, Efferalgan®, generics...	Yes, in first line	Yes	None
Salicylic acid	Aspégic®, Aspro®, generics...	- 1st and 2nd trimesters : not recommended - 3d trimester : contra-indicated	Not recommended Not recommended	3d trimester : cardiopulmonary and renal toxicity, prolonged prolonged bleeding time
Other NSAIDS		- 1st and 2nd trimesters : not recommended - 3d trimester : contra-indicated	Not recommended Not recommended	3d trimester : cardiopulmonary and renal toxicity, prolonged prolonged bleeding time
Paracetamol Codeine	Efferalgan, Codéine®, generics...	Possible, for short periods	Not recommended	Withdrawal syndrome in newborns
Paracetamol dextropropoxyphene	DiAntalvic®, generics...	Possible, for short periods	Not recommended	
Tramadol	Contramal®, génériques	Contra-indicated	Contra-indicated	
Paracetamol Tramadol	Ixprim®, Zaldiar®	Contra-indicated	Contra-indicated	

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 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).

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 NAIDs, with a defined dose cover pain indications. Such substances are ibuprofen (200 mg), naproxen (220 mg), ketoprofen (25 mg), tiaprofenic acid (100 and 200 mg) and niflumic acid (250 mg). All these substances inhibit prostaglandins synthesis through a non-specific inhibition of cyclo-oxygenases (COX 1 and 2).



Il n'a jamais été mis en évidence d'effet tératogène pour ces médicaments (Briggs et coll., 2002 ; Janssen et coll., 2000 ; Ostensen et coll., 2004). Ces résultats sont cependant à prendre avec prudence au vue du petit nombre de données disponibles et de résultats parfois contradictoires.

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, 2003).

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., 2001).

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 (**Tableau 1**). Cette catégorie comprend la codé-

These drugs were not shown to have a teratogenic effect (Briggs et al., 2002 ; Janssen et al., 2000 ; Ostensen et al., 2004). However, these results should be interpreted with caution due to insufficient available data and some contradictory results.

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, 2003).

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., 2001).

Minor morphine analgesics (stage 2 - WHO classification)

Minor morphine analgesics have primarily a direct central action at the level of morphine receptors (table 1). These include substances like codeine (always combined with a stage 1 analgesic), the combination of



ne (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 malformations chez les femmes ayant reçues de la codéine est la même que dans la population générale (Prescrire 2000 ; Aselton et coll., 1985). Le risque malformatif associé à la prise de codéine au cours du premier trimestre n'est finalement pas établi (Briggs et coll., 2002). 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. 2004). 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., 2002). 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. 1974).

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., 2002).

dextropropoxyphène and paracetamol, and finally, tramadol alone or with paracetamol.

Codeine

Studies in females starting a pregnancy are relatively limited and the incidence of malformations following exposure to codeine is similar to the general population (Prescrire 2000 ; Aselton et al., 1985). The risk of malformations related to codeine exposure during the first trimester has not yet been established (Briggs et al., 2002). 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. 2004), 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.

Dextropropoxyphene

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., 2002). The most documented undesirable events are similar to Codeine with a neonatal withdrawal syndrome in mothers addicted to dextropropoxyphene (Tyson HK. 1974).

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., 2002).



Tableau 2 - Antibiotiques recommandés en Odonto-stomatologie

Substance active	Spécialités	Utilisation chez la femme enceinte	Utilisation au cours de l'allaitement
Amoxicilline	Clamoxyl®, Hiconcil®, génériques	Oui en première intention	Oui
Spiramycine	Rovamycine®	Oui si allergie à l'amoxicilline	Déconseillé
Erythromycine	Ery®	Oui si allergie à l'amoxicilline	Déconseillé
Azithromycine	Zithromax®	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Métronidazole	Flagyl®	Oui	Oui
Spramycine - Métronidazole	Rodogyl®, Birodogyl®	Oui	Oui
Pristinamycine	Pyostacine®	Oui	Non
Clindamycine	Dalacine®	Non	Contre-indiquée
Amoxicilline – acide clavulanique	Augmentin®, génériques	Oui	Oui

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives.

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 2001 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) (Afssaps 2002). 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 – acide clavulanique, et ceci à tous les stades de la grossesse " (**tableau 2**).

When administered before or during delivery, Tramadol does not affect uterine contractility. However, it may induce neonatal modifications in respiratory frequencies, which were shown to be clinically non-significant.

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 2002). Afssaps recommendations apply to all stages of pregnancy and are summarized by " if antibiotics prescription is indicated during pregnancy, amoxicillin should be prescribed first, followed by macrolides, metronidazole, and finally amoxicilline-clavulanic acid (**Table 2**).



Table 2 - Recommended antibiotics in Odonto-stomatology

Active Substance	Specialties	Use in pregnancy	Use during breast-feeding
Amoxicilline	Clamoxyl®, Hiconcil®, generics	Yes , first line	Yes
Spiramycine	Rovamycine®	Yes, in case of allergy to amoxicillin	Not recommended
Erythromycine	Ery®	Yes, in case of allergy to amoxicillin	Not recommended
Azithromycine	Zithromax®	Contra-indicated	Contra-indicated
Metronidazole	Flagyl®	Yes	Yes
Spramycine - Metronidazole	Rodogyl®, Birodogyl®	Yes	Yes
Pristinamycin	Pyostacine®	Yes	No
Clindamycin	Dalacine®	No	Contra-indicated
Amoxicillin - clavulanic acid	Augmentin®, generics	Yes	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 sont 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®), antibiotique de 1ère intention dans le traitement de la toxoplasmose de la femme enceinte, ou l'érythromycine (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 1998).

En ce qui concerne le métronidazole (famille des 5-nitro-imidazolés) son utilisation durant la grossesse

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®, Egery®...) is a safe first-line option in the treatment of toxoplasmosis. Other macrolides such as clarithromycin (Naxy®, Zeclar®) and azithromycin (Zithromax®), are subject to much scrutiny and require validation of the benefit-risk ratio before prescription (ACOG, 1998).

The use of metronidazole (5-nitro-imidazole family) is more controversial as it is carcinogenic in bac-



est plus controversée. En effet, il a été montré que ce produit était cancérigène chez les bactéries et certains rongeurs (Piper et coll., 1993 ; Carvajal et coll., 1995). Ces propriétés n'ont jamais été décrites chez l'Homme mais ont conduit certains auteurs à mettre en garde vis-à-vis de l'utilisation de cet antibiotique chez la femme enceinte. Aujourd'hui, un certain nombre de travaux montrent clairement une absence d'effet nocif au cours de la grossesse (Piper et coll., 1993, Thapa et coll., 1998). Aux Etats-Unis par mesure de sécurité le Collège Américain des Obstétriciens et des Gynécologues contre-indique l'utilisation du métronidazole durant le premier trimestre de la grossesse (ACOG, 1998). En France, l'Afssaps et la commission de transparence considèrent l'utilisation de métronidazole possible à tous les stades de la grossesse ainsi que l'association métronidazole – spiramycine (Rodogyl® et Birodogyl®) (Comité de la Transparence 2004).

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., 2001). 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).

teria and some rodents (Piper et al., 1993; Carvajal et al., 1995). Carcinogenicity was not seen in man, but some authors exercise strict caution. Current results have not revealed any harmful effect during pregnancy (Piper et al., 1993, Thapa et al., 1998). The American College of Obstetricians and Gynecologists contra-indicated the use of metronidazole during the first-trimester of pregnancy (ACOG 1998). In France, the Afssaps and Transparency Commission recently permitted the prescription of metronidazole or metronidazole – spiramycin during all pregnancy stages (Rodogyl® and Birodogyl®) (Comité de la Transparence 2004).

The combination of amoxicillin/ clavulanic acid (Augmentin® and generics) should be used in second-line 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., 2001). Since epidemiological studies have not definitively excluded all risks, it is currently recommended that the combination of amoxicillin/ clavulanic acid be prescribed if necessary.

Antiviraux

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). Gingivo-stomatitis 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).



Tableau 3 - Antifongiques à action locale (première intention)

Substance active	Spécialités	Utilisation chez la femme enceinte	Utilisation au cours de l'allaitement
Amphotéricine B	Fungizone 10% suspension buvable®	Oui	Oui
Nystatine	Mycostatine suspension buvable®	Oui	Oui
Miconazole	Daktarin 2% gel buccal®	Oui	Oui

Table 3 - Topical antifungals (first line)

Active substance	Specialties	Use in pregnancy	Use during during breast-feeding
Amphotericin B	Fungizone 10% oral suspension®	Yes	Yes
Nystatin	Mycostatine oral suspension ®	Yes	Yes
Miconazole	Daktarin 2% oral gel®	Yes	Yes

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 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., 2002).

Les études effectuées chez l'animal avec le miconazole ont montré des effets foetotoxiques sur plusieurs espèces (Briggs et coll., 2002). Ces études n'ont jamais été confirmées en clinique, mais là encore le nombre de cas documentés de femmes enceintes exposées au miconazole est trop faible pour exclure tout risque potentiel. En conséquence, l'utilisation du miconazole ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si celle-ci est indispensable.

Antifungals

Treatment of oral candida (oral thrush, perleche, 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 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., 2002).

Miconazole has been associated with fetotoxic events in several animal species (Briggs et al., 2002). Such results have not been confirmed clinically, but one has to keep in mind that exposure to miconazole is relatively rare in pregnant females, and does not exclude a potential fetotoxic risk. It is thus recommended that miconazole be used in cases of real necessity.



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 minéralocorticoïdes, 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., 2004).

Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux utilisés en odontologie sont tous d'un point de vue chimique à 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. Celle-ci en fixant la molécule anesthésique permet sa

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 characterized 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 as 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., 2004).

Local anesthetics

Local anesthetics in odontology have an amide chemical structure and are primarily 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 which fixes the anesthetic molecule and allows hepatic detoxification. Pregnancy leads to low plasma levels of glycoproteins





détoxification hépatique. 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 intravasculaire 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.

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

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 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. Lorsque les informations fournies par le fabricant, le dictionnaire Vidal® ou les instances sanitaires, ne semblent pas suffisantes et qu'un doute subsiste, on pourra consulter les médecins du " Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes " (Le CRAT) situé à l'hôpital Armand Trousseau à Paris (coordonnées sur le site internet : <http://lecrat.monsite.wanadoo.fr/>) dont l'une des missions est d'informer et conseiller gratuitement le corps médical sur les risques dus à un agent tératogène au cours de la grossesse : médicaments, infections, radiations, expositions environnementales et professionnelles .





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 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. If information from the fabricant, the Vidal® dictionary or sanitary institutions is insufficient, the " Information Center on Teratogenic Agents " (CRAT), at Armand Trousseau hospital in Paris (web site : <http://lecrat.monsite.wanadoo.fr/>) offers counselling and information to the medical personnel on the teratogenic agents during pregnancy: drugs, infections, radiations, environmental and professional exposure.

Traduction : Zeina ANTOUN

Demande de tirés-à-part :

Dr Vianney DESCROIX - Laboratoire Biologie Orofaciale et Pathologie - INSERM U714 - Centre de recherches biomédicales des Cordeliers - Escalier E - 15-21 rue de l'École de Médecine - 75270 Paris Cedex 06 - FRANCE.



- ACOG.
Antimicrobial therapy for obstetric patients. *Int J Gynec Obstet* 1998;**61**:299-308.
- AFSSAPS
Lettres aux prescripteurs. Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse. 2003
- AFSSAPS
Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. *Méd Mal Infect* 2002;**32**:125-160.
- ASELTON P., JICK H., MILUNSKY A., HUNTER J.R., STERGACHIS A.
First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynec* 1985;**65**:451-455.
- BRIGGS G, FREEMAN R, YAFFE S.
Drugs in pregnancy in lactation, 6th ed. *Ed: Williams and Wilkins* New York, 2002.
- BIANCA S.
Drug use during pregnancy: are risk classifications more dangerous than the drugs ? *Lancet* 2003;**362**:329.
- CARVAJAL A, SANCHEZ A, HURTARTE G. -
Metronidazole during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995;**48**:323-324.
- COMITE DE LA TRANSPARENCE
Fiches de Commission De La Transparence : Médicaments anti-infectieux en pathologies communautaires. *Afssaps* 2004.
- CZEIZEL A.E., ROCKENBAUER M., SORENSEN H.T., OLSEN J.
Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities : a population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 2001;**97**:188-192.
- ELEFANT E., BAVOUX F.
Teratogenesis and medication induced fetal toxicity. *Rev Prat* 2003;**53**:1920-1925.
- ENTE G., MEHRA M.C.
Neonatal withdrawal from propoxyphene hydrochloride. *N Y St J Med* 1978;**78**:2084-2085.
- FRANKS M.E., MACPHERSON G.R., FIGG W.D.
Thalidomide. *Lancet* 2004;**363**:1802-1811.
- HEPBURN M.
Substance abuse in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2004;**14**:419-425.
- 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.
- LACROIX I., DAMASE-MICHEL C., LAPEYRE-MESTRE M., MONTASTRUC J.L.
Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;**356**:1735-1736.
- MANGURTEN H.H., BENAWRA R.
Neonatal codeine withdrawal in infants of nonaddicted mothers. *Pediatrics* 1980;**65**:159-160.





McELHATTON P.R., SULLIVAN F.M., VOLANS G.N.
Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. *Reprod Toxicol* 1997;**11**:85-94.

NIELSEN G.L., SORENSEN H.T., 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. *Brit med J* 2001;**322**:266-270.

OSTENSEN M.E., SKOMSVOLL J.F.
Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;**5**:571-580.

PIPER J.M., MITCHEL E.F., RAY W.A.
Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynec* 1993;**82**:348-352.

PRESCRIRE REDACTION.
Antalgiques et grossesse. Première partie : les données. *Rev Prescr* 2000;**20**:127-134.

RATANAJAMIT C., VINTHER SKRIVER M., JEPSEN P., CHONGSUVIVATWONG V., OLSEN J., SORENSEN H.T.
Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:255-259.

SPRUANCE S.L., NETT R., MARBURY T., WOLFF R., 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.

SPRUANCE S.L., KRIESEL J.D.
Treatment of herpes simplex labialis. *Herpes* 2002b;**9**:64-69.

SURESH L., RADFAR L.
Pregnancy and lactation. *Oral Surg* 2004;**97**:672-682.

THAPA P.B., WHITLOCK J.A., BROCKMAN WORRELL K.G.
Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 1998;**83**:1461-1468.

TYSON H.K.
Neonatal withdrawal symptoms associated with maternal use of propoxyphene hydrochloride (Darvon). *J Pediat* 1974;**85**:684-685.

WUNSCH M.J., STANARD V., SCHNOLL S.H.
Treatment of pain in pregnancy. *Clin J Pain* 2003;**19**:148-155.

WUNSCH MJ, STANARD V, SCHNOLL SH. - Treatment of pain in pregnancy. *Clin J Pain*, 2003 19 : 148-55.