

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

Année 1992

THESE N° 24

**ANALGESIQUES PERIPHERIQUES  
ET GROSSESSE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 28 Septembre 1992

PAR

***Céline CORDEBOEUF***

née le 31 Janvier 1969 à Le DORAT

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur GALEN  
Monsieur le Professeur TABASTE  
Monsieur EA KIM – Maître de conférences

– Président  
– Juge  
– Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

## FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er assesseur)  
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences  
(2ème assesseur)

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### \* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

*Nous tenons à remercier particulièrement :*

Notre Président de Thèse

**Monsieur le Professeur GALEN**

Professeur des Universités de Physiologie

à la Faculté de Pharmacie de Limoges

Nous avons toujours apprécié la qualité et la clarté de son enseignement et la gentillesse de son accueil.

Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

**Monsieur le Professeur TABASTE**

Professeur des Universités de Gynécologie-Obstétrique

Gynécologue – Accoucheur des Hôpitaux

Chef de Service

Nous le remercions de sa bienveillante disponibilité et d'avoir bien voulu faire partie de ce jury de thèse malgré ses nombreuses occupations.

**Monsieur EA KIM**

**Maître de Conférences de Pharmacodynamie  
à la Faculté de Pharmacie de Limoges**

Nous lui sommes reconnaissants pour les conseils qu'il nous a prodigués et pour l'accueil qu'il nous a toujours réservé au cours de la réalisation de ce travail.

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

**A ma Famille**

## **ANALGESIQUES PERIPHERIQUES ET GROSSESSE**

### **INTRODUCTION**

### **PARTIE I : RAPPELS EMBRYOLOGIQUES ET MODALITES D'ACTION DES MEDICAMENTS SUR LES DIFFERENTS STADES DE LA GROSSESSE**

#### **Chapitre 1 – RAPPELS EMBRYOLOGIQUES**

##### *1.1 L'embryogénèse*

- 1.1.1 1ère semaine du développement
- 1.1.2 2ème semaine du développement
- 1.1.3 3ème semaine du développement

##### *1.2. L'organogénèse*

- 1.2.1 4ème semaine du développement
- 1.2.2 5ème semaine du développement
- 1.2.3 6ème semaine du développement
- 1.2.4 7ème semaine du développement
- 1.2.5 8ème semaine du développement

##### *1.3. La période foetale*

- 1.3.1 De la 9ème à la 12ème semaine du développement
- 1.3.2 De la 13ème à la 16ème semaine du développement
- 1.3.3 De la 17ème à la 20ème semaine du développement
- 1.3.4 De la 21ème à la 25ème semaine du développement
- 1.3.5 De la 26ème à la 29ème semaine du développement
- 1.3.6 De la 30ème à la 34ème semaine du développement
- 1.3.7 De la 35ème à la 38ème semaine du développement

##### *1.4. Placenta et membranes foetales*

- 1.4.1 Développement du placenta
- 1.4.2 Structure du placenta
- 1.4.3 Fonctions du placenta

## **Chapitre 2 – MODALITES D’ACTION DES MEDICAMENTS SUR LES DIFFERENTS STADES DU DEVELOPPEMENT EMBRYOFOETAL**

### *2.1 A quel stade de la reproduction agissent les facteurs tératogènes ?*

- 2.1.1 Pendant la gamétogénèse
- 2.1.2 Avant l’implantation de l’oeuf
- 2.1.3 Pendant l’embryogénèse et l’organogénèse
- 2.1.4 Pendant la période foetale
- 2.1.5 Conclusion

### *2.2 Transfert des médicaments à travers le compartiment placentaire*

- 2.2.1 Rappels des mécanismes régissant la diffusion placentaire
- 2.2.2 Facteurs influant sur ce transport
- 2.2.3 Influence du métabolisme placentaire

### *2.3 Modifications de la pharmacocinétique des médicaments*

- 2.3.1 Chez la mère
- 2.3.2 Chez le foetus

## **PARTIE II : ETUDE TOXICOLOGIQUE DES MEDICAMENTS SUR LA REPRODUCTION**

### **Chapitre 1 – EXPERIMENTATION ANIMALE**

#### *1.1 Principes et concepts*

- 1.1.1 Choix de l’animal
- 1.1.2 Choix des doses, voies et durée d’administration

#### *1.2 Etude de fertilité et de fécondité : segment I*

#### *1.3 Etude d’embryotoxicité ou de tératologie : segment II*

#### *1.4 Etude de périnatalité : segment III*

## **Chapitre 2 – DONNEES CLINIQUES**

### *2.1 Les études de cas isolés*

### *2.2 Les études épidémiologiques*

#### 2.2.1 Les études rétrospectives

#### 2.2.2 Les études prospectives

## **PARTIE III : TOXICITE DES ANALGESIQUES PERIPHERIQUES SUR L'UNITE FOETO-MATERNELLE**

### **Chapitre 1 – L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE ET LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS (AINS)**

#### *1.1 Rappels pharmacologiques*

##### 1.1.1 Propriétés pharmacologiques

##### 1.1.2 Mécanisme d'action des AINS

##### 1.1.3 Interactions médicamenteuses

##### 1.1.4 Incidents et accidents

#### *1.2 Expérimentation animale*

##### 1.2.1 AINS indoliques et dérivés

##### 1.2.2 AINS Arylcarboxyliques

##### 1.2.3 AINS dérivés oxicams

##### 1.2.4 AINS fénamates : acide niflumique

#### *1.3 Enquêtes épidémiologiques*

##### 1.3.1 Généralités

##### 1.3.2 Acide acétylsalicylique et malformations congénitales

##### 1.3.3 Acide acétylsalicylique et taux de mortalité périnatale d'une part et poids de naissance d'autre part

##### 1.3.4 Acide acétylsalicylique et malformations cardiaques congénitales

##### 1.3.5 Acide acétylsalicylique et hémostase maternelle et néonatale

##### 1.3.6 Conclusion

## **Chapitre 2 – LE PARACETAMOL**

### *2.1 Rappels pharmacologiques*

2.1.1 Propriétés pharmacologiques

2.1.2 Pharmacocinétique

2.1.3 Interactions médicamenteuses

### *2.2 Expérimentation animale*

### *2.3 Enquêtes épidémiologiques*

2.3.1 Généralités : métabolisme du paracétamol pendant la grossesse

2.3.2 Etude de cas de surdosage au paracétamol à différents stades de la grossesse

2.3.3 Etude de 2 cas de surdosage au paracétamol pendant le deuxième trimestre de la grossesse

2.3.4 Etude d'un cas de surdosage au paracétamol pendant le troisième trimestre

2.3.5 Conclusion

## **Chapitre 3 – LA PHENACETINE**

### *3.1 Rappels pharmacologiques*

3.1.1 Propriétés pharmacologiques

3.1.2 Pharmacocinétique

### *3.2 Incidents et accidents*

3.2.1. Accidents hématologiques

3.2.2. Accidents rénaux

### *3.3 Conclusion*

## **Chapitre 4 – LA NORAMIDOPYRINE**

### *4.1 Rappels pharmacologiques*

4.1.1 Propriétés pharmacologiques

4.1.2 Pharmacocinétique

*4.2 Interactions médicamenteuses*

*4.3 Incidents et accidents*

*4.4 Conclusion*

## **Chapitre 5 – LA FLOCTAFENINE**

*5.1 Rappels pharmacologiques*

5.1.1 Propriétés pharmacologiques

5.1.2 Pharmacocinétique

5.1.3 Incidents et accidents

*5.2 Conclusion*

***CONCLUSION : Quelle attitude thérapeutique adopter ?***

## **INTRODUCTION**

Aujourd'hui encore et malgré le souvenir qu'ont laissé dans la mémoire collective de notre société les drames de la thalidomide et du diéthylstilbestrol, la consommation de médicaments par la femme enceinte reste importante.

En effet, 50 % des femmes consomment au moins un médicament pendant les premiers mois de la grossesse et en moyenne 4 à 11 médicaments sont utilisés tout au long de la grossesse.

De plus, 70 % de ces médicaments sont consommés sans prescription médicale : l'automédication est donc importante ; elle a souvent lieu en début de grossesse, quand la grossesse est encore méconnue et ouvre alors la porte à tous les problèmes psychologiques que pose l'éventualité d'une interruption de grossesse (90).

C'est pourquoi il est absolument nécessaire de prévenir les futures mères du risque que comporte toute prise médicamenteuse au cours de leur grossesse.

En effet, toutes les drogues traversent le placenta à des degrés variables, à l'exception des drogues composées en grande partie d'ions organiques qui traversent peu ou pas du tout, comme l'héparine ou l'insuline (74).

Elles peuvent donc toutes avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur le fœtus, le type de répercussions observées étant en grande partie déterminé par le stade de la grossesse où le médicament est administré (79).

Les principaux médicaments utilisés par la femme enceinte, en France, sont en premier lieu les analgésiques parmi lesquels essentiellement l'aspirine, puis viennent les laxatifs, les psychotropes, les anti-émétiques, les antibiotiques, etc... (90).

C'est pourquoi, nous nous intéressons plus particulièrement au problème que pose la prescription d'un analgésique périphérique chez la femme enceinte (les analgésiques centraux n'ayant guère lieu d'être prescrits dans cette situation et, en tout cas, il ne s'agirait plus d'une automédication).

Dans une première partie, nous ferons quelques rappels embryologiques puis étudierons les modalités d'action des médicaments à la fois chez la mère et chez le foetus.

Puis, dans une deuxième partie, nous rappellerons les différentes méthodes permettant d'évaluer un éventuel effet tératogène d'une substance.

Enfin, nous terminerons, en dernière partie, par l'étude des principaux analgésiques périphériques, essentiellement au travers d'études épidémiologiques, ce qui pourra alors nous permettre de conclure quant à la relative sécurité d'emploi de ces produits.

***PARTIE I :***  
**RAPPELS EMBRYOLOGIQUES ET MODALITES**  
**D'ACTION DES MEDICAMENTS SUR LES**  
**DIFFERENTS STADES DE LA GROSSESSE**

## **Chapitre 1**

### **RAPPELS EMBRYOLOGIQUES**

On distingue, au cours de l'évolution de la grossesse humaine, 3 grandes périodes :

- l'embryogénèse : elle couvre les 3 premières semaines,
- l'organogénèse : elle débute à la 4ème semaine et s'achève à la fin du 2ème mois,
- la période foetale : elle s'étend du 3ème au 9ème mois.

#### **1.1 L'embryogénèse**

##### **1.1.1 1ère semaine du développement**

Elle débute avec la fécondation, c'est-à-dire d'abord le contact d'un spermatozoïde et d'un ovocyte secondaire, puis la fusion de leurs noyaux haploïdes et le mélange de leurs chromosomes pour former une nouvelle cellule, appelée oeuf ou zygote.

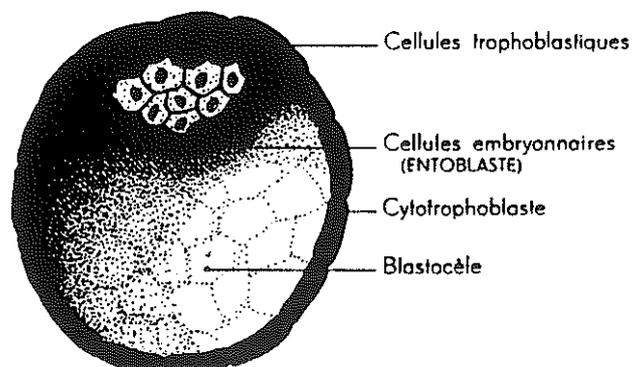
Cette fécondation a normalement lieu dans l'ampoule de la trompe utérine, 12 à 24 heures après l'ovulation et nécessite un certain nombre de conditions, dont la perturbation peut être une cause de stérilité du couple (spermatozoïdes en nombre et qualité normaux, glaire cervicale de bonne

qualité et de pH alcalin, ovulation réelle et trompes perméables, absence d'infection des voies génitales femelles, etc...). Le zygote ainsi formé, descend alors progressivement dans la trompe utérine et subit une série de segmentations, c'est-à-dire de divisions cellulaires mitotiques rapides. Les nouvelles cellules sont appelées blastomères et sont de plus en plus petites. Après plusieurs divisions, il se forme une masse composée de 16 blastomères et appelée morula ; cette masse est encore entourée de la zone pellucide : on se situe alors au 3ème jour après la fécondation.

La morula entre dans la cavité utérine et l'oeuf prend alors le nom de blastocyste car du liquide a pénétré à travers la zone pellucide pour former une grande cavité appelée blastocèle. Les cellules se séparent ensuite en 2 groupes : une couche externe, le trophoblaste qui donnera ultérieurement la partie embryonnaire du placenta et un groupe de cellules centrales, le bouton embryonnaire qui constitue l'ébauche de l'embryon.

Le 5ème jour après la fécondation, la zone pellucide dégénère ; le 6ème jour, débute la nidation (cf. figure 1). La région du trophoblaste fixée se différencie immédiatement en 2 couches : le cytotrophoblaste, couche cellulaire interne et le syncytiotrophoblaste, couche syncytiale externe.

Figure 1.1: Le blastocyste au 6ème jour



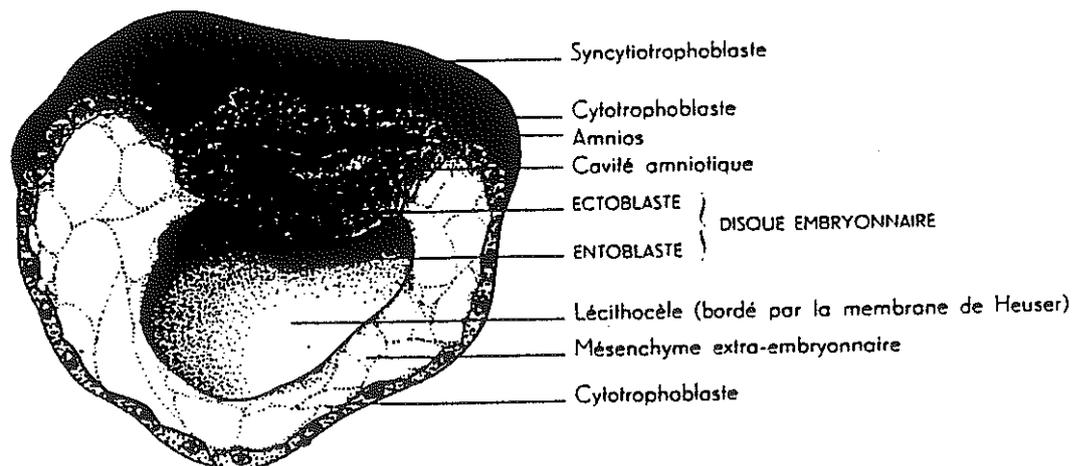
L'hypoblaste ou entoblaste primitif se forme vers la fin de la 1ère semaine sur la face ventrale du bouton embryonnaire, les autres cellules de ce bouton donnant ensuite naissance à l'épiblaste au cours de la 2ème semaine (70, 83).

### 1.1.2 2ème semaine du développement

Elle se caractérise par l'achèvement de la nidation et par un plus grand développement du trophoblaste. En effet, le syncytiotrophoblaste s'étend, des lacunes se creusent, se remplissant bientôt de sang maternel et de sécrétions glandulaires et permettant la nutrition de l'embryon. Puis, par érosion des vaisseaux sanguins de l'endomètre, il se forme une circulation utéro-placentaire primitive. Le bouton embryonnaire se divise quant à lui en 2 feuillets distincts : l'épiblaste et l'hypoblaste.

Au début de la 2ème semaine, la cavité amniotique couverte par l'amnios (dont les cellules naissent du cytotrophoblaste) commence à se former entre le bouton embryonnaire et les 2 couches du trophoblaste (cf. figure 2).

Figure 1.2: Le blastocyste au 8ème jour



D'autres cellules du cytotrophoblaste donnent naissance d'une part à une mince membrane exocoelamique, la membrane de Heuser qui constitue la paroi du sac vitellin primaire (lécithocèle) et d'autre part au mésoblaste (ou mésenchyme) extra-embryonnaire.

Dans ce mésenchyme, il se forme vers le milieu de la 2ème semaine, le coelome externe, qui sera appelé cavité chorale lorsque le sac chorial se formera à la fin de la 2ème semaine (dont la paroi est constituée par le chorion) (cf. figure 3).

Figure 1.3: Le blastocyste à la fin de la 2ème semaine



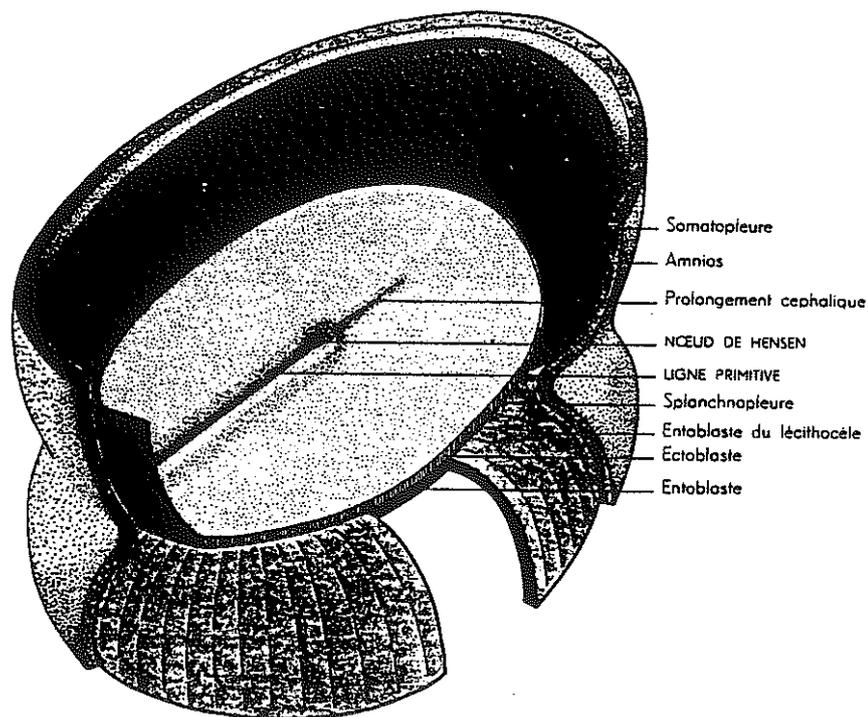
A la fin de la 2ème semaine, des villosités choriales primaires se sont développées sous forme d'excroissances du trophoblaste à partir du chorion : ce sont les ébauches des villosités choriales du placenta. Une plaque pré-chordale s'est également différenciée à partir de l'hypoblaste : elle est un inducteur de la région de la tête de l'embryon (70, 83).

## 1.1.3 3ème semaine du développement

### 1.1.3.1 Gastrulation

Elle est le processus de la formation des feuilletts. Alors que l'épiblaste et l'hypoblaste se sont formés au cours des 2 premières semaines, la 3ème semaine est caractérisée par la formation du mésoblaste, situé entre les 2 feuilletts précédents. Ce mésoblaste provient de l'extension latérale de la ligne primitive, elle-même étant née à partir des cellules de l'épiblaste et portant le noeud de Hensen à son extrémité céphalique. Ce mésoblaste deviendra du muscle, du tissu conjonctif, de l'os et des vaisseaux sanguins (cf. figure 4).

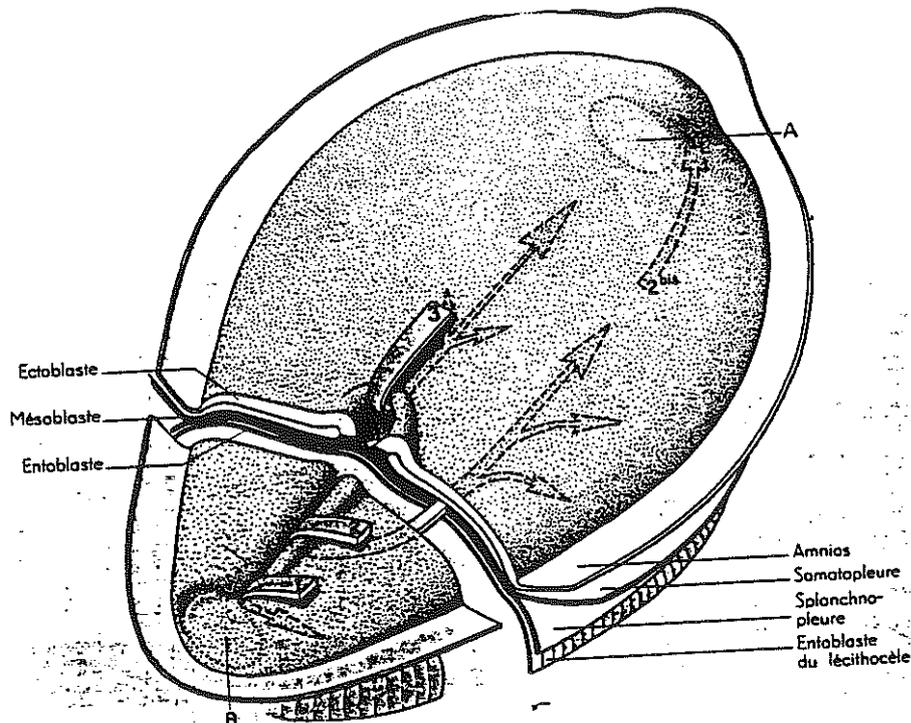
Figure 1.4: Embryon humain au 15-16ème jour, vu par sa face dorsale



Certaines cellules du mésoblaste envahissent l'hypoblaste qui devient alors l'entoblaste et qui formera le revêtement du tube digestif et de l'appareil respiratoire.

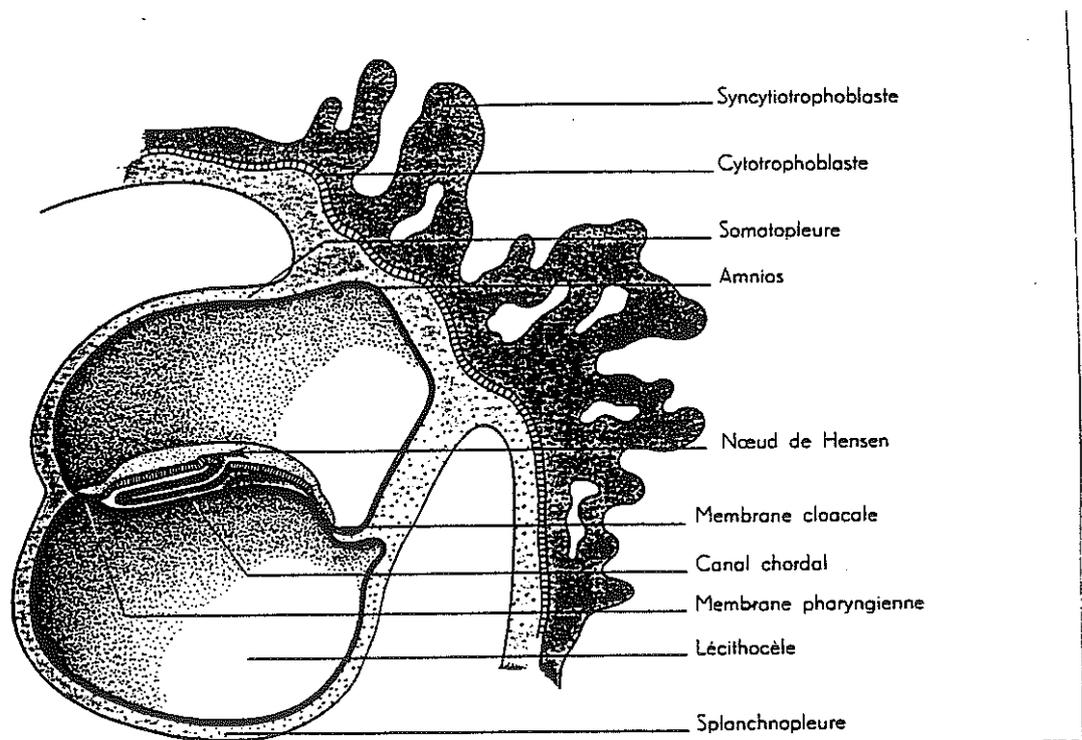
Quant à l'épiblaste, il devient alors l'ectoblaste et donnera naissance à l'épiderme, au système nerveux, à l'épithélium sensoriel de l'oeil, de l'oreille, du nez et à l'émail des dents (cf. figure 5)

**Figure 1.5:** Vue générale des migrations cellulaires lors de la gastrulation



A partir du noeud de Hensen, des cellules du mésoblaste migrent en direction céphalique dans le plan médian pour former le prolongement chordal, qui s'étend entre la membrane pharyngienne d'un côté et la membrane cloacale, futur emplacement de l'anus, de l'autre côté. Il se transforme alors en corde dorsale, qui détermine l'axe primitif de l'embryon et lui donne une certaine rigidité (70, 102) (cf. figure 6).

Figure 1.6: Premier stade : le canal chordal



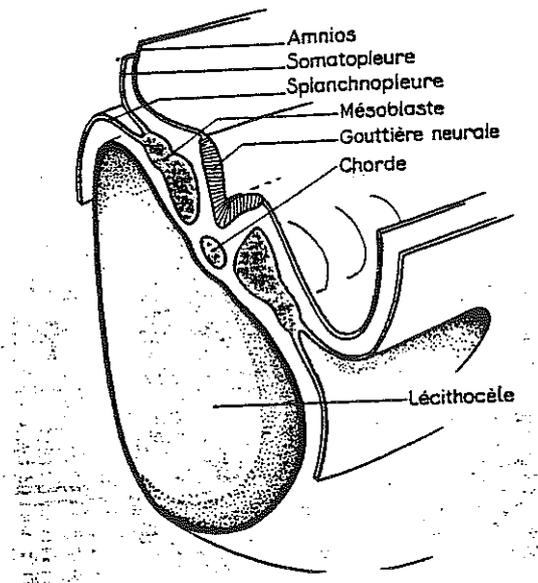
### 1.1.3.2 Neurulation

Il s'agit du processus de formation de la plaque neurale, des plis neuraux et du tube neural.

La plaque neurale provient du développement de la chorde dorsale et du mésoblaste, elle est l'ébauche du système nerveux central. Elle s'élargit et s'invagine pour former une gouttière avec des plis neuraux de chaque côté (cf. figure 7).

Ces plis neuraux se rapprochent et fusionnent : la plaque neurale devient un tube neural. Parallèlement, il y a formation d'une crête neurale entre le tube neural et l'ectoblaste de surface sus-jacent : cette crête neurale donnera naissance à la plupart des ganglions (rachidiens, système nerveux autonome, nerfs crâniens), aux gaines des nerfs périphériques mais aussi aux méninges, à la moelle épinière, aux cellules de la médullo-surrénale et à plusieurs composants squelettiques et musculaires de la tête (71, 103).

Figure 1.7: Région ombilicale



### 1.1.3.3 Développement des somites

Lorsque la chorde dorsale et le tube neural se développent, le mésoblaste adjacent forme les somites (mésoblaste para-axial divisé en masses cubiques paires) : ces somites donneront naissance à la plus grande partie du squelette axial (colonne vertébrale, côtes, sternum, crâne), aux muscles associés et au derme de la peau (70).

### 1.1.3.4 Développement du coelome intra-embryonnaire

Il apparaît sous la forme d'espaces coelomiques creusés dans le mésoblaste et qui fusionnent pour former le coelome interne. Au cours du 2<sup>ème</sup> mois, il se divisera en 3 cavités : cavités péricardique, pleurale et péritonéale (70).

### 1.1.3.5 Appareil cardio-vasculaire primitif

La formation des vaisseaux sanguins commence au début de la 3<sup>ème</sup> semaine dans le mésoblaste extra-embryonnaire du sac vitellin, du pédicule de fixation et du chorion. Dans l'embryon, ils commencent à se développer 2 jours plus tard.

Le plasma et les cellules sanguines primitives se développent au cours de la 3ème semaine à partir des cellules endothéliales des vaisseaux, la formation du sang ne débutant qu'à la 5ème semaine.

Le coeur primitif est une structure tubulaire formée à partir de cellules mésenchymateuses, les tubes cardiaques fusionnent et rejoignent les vaisseaux sanguins : un appareil cardio-vasculaire primitif est en place à la fin de la 3ème semaine et le sang circule. C'est le système d'organes qui atteint le premier un état fonctionnel (70, 102).

#### **1.1.3.6 Développement des villosités choriales**

Du mésoblaste apparaît dans les villosités choriales primaires, puis, à partir de ce mésoblaste, se forment des réseaux artério-capillaro-veineux : les villosités primaires deviennent secondaires puis tertiaires. Les vaisseaux des villosités sont bientôt reliés au coeur embryonnaire par les vaisseaux sanguins : à la fin de la 3ème semaine, oxygène et nutriments du sang maternel peuvent diffuser à travers les parois des villosités et pénétrer dans les capillaires foetaux ; de même, gaz carbonique et produits de déchets peuvent diffuser dans l'autre sens.

Parallèlement, des villosités crampons se forment à partir de cellules cytotrophoblastiques. Ainsi, à la fin de la 3ème semaine, un placenta primitif est formé.

## **1.2 L'organogénèse**

Cette période, de la 4ème à la 8ème semaine de développement est très importante pour l'embryon car toutes les structures majeures internes et externes commencent à apparaître pendant ces 5 semaines. A la fin de la 8ème semaine, tous les appareils principaux ont commencé à se développer mais la fonction de la plupart des organes est minime.

### **1.2.1 4ème semaine du développement**

Au cours de cette semaine, l'embryon s'infléchit dans les plans médian et horizontal, devenant cylindrique et courbé. Le neuropore antérieur se ferme et les bourgeons des membres supérieurs apparaissent sous forme de petites saillies sur la paroi latérale du corps. Trois paires d'arcs branchiaux sont aussi visibles et le coeur forme une saillie distincte sur la face ventrale de l'embryon. L'invagination de placodes auditives a formé les fossettes auditives.

A la fin de la 4ème semaine, le neuropore postérieur s'est aussi fermé et l'embryon a pris une forme de "C". Les bourgeons des membres inférieurs commencent à apparaître. Quatre paires d'arcs branchiaux et les placodes cristalliniennes se sont développées (70, 83).

### **1.2.2 5ème semaine du développement**

La croissance de la tête est marquante à cause du développement rapide du cerveau.

Les membres supérieurs commencent à prendre une forme de palette.

Les sinus cervicaux sont maintenant visibles (70, 83).

### **1.2.3 6ème semaine du développement**

Le développement des membres est considérable, les plaques des mains et des pieds étant reconnaissables avec les ébauches des doigts futurs.

Les ébauches du conduit auditif externe et des pavillons de l'oreille sont présentes (70, 83).

### **1.2.4 7ème semaine du développement**

La taille disproportionnée de la tête est maintenant évidente. A la fin de cette semaine, les membres supérieurs sont pliés au niveau des coudes et les doigts et le pouce sont séparés, mais ils sont palmés. Des encoches sont apparues entre les ébauches des orteils (70, 83).

### **1.2.5 8ème semaine du développement**

A la fin de cette semaine, les membres sont apparents, doigts et orteils sont séparés. L'abdomen fait encore saillie à cause de l'intestin qui est situé dans la partie proximale du cordon ombilical. Les yeux sont encore ouverts mais à la fin de la semaine, les paupières se rapprochent et peuvent fusionner. Bien que les organes génitaux externes commencent à se différencier, les différences entre les 2 sexes ne sont pas évidentes (70, 83).

Ainsi, à la fin de l'organogénèse, l'embryon présente indiscutablement des caractéristiques foetales : il entre ainsi dans la période foetale et sera alors appelé fœtus. Ces 5 semaines d'organogénèse constituent donc la période la plus critique du développement embryonnaire et les troubles survenant pendant cette période peuvent provoquer des malformations congénitales majeures de l'embryon (70, 83).

## **1.3 La période foetale**

Le développement au cours de la période foetale porte principalement sur la croissance corporelle et la différenciation des tissus et organes formés au cours des 2 périodes précédentes. Le changement le plus frappant est le ralentissement progressif de la croissance de la tête par rapport au corps (83).

### **1.3.1 De la 9ème à la 12ème semaine du développement**

Les points d'ossification primaire apparaissent dans le squelette vers la fin de cette période, surtout dans le crâne et les os longs.

Vers la fin de la 12ème semaine, les organes génitaux externes ont atteint leur forme foetale mature.

Les anses intestinales rentrent dans l'abdomen au début de la 11ème semaine.

A 9 semaines, le foie est le siège principal de l'érythropoïèse mais à 12 semaines, cette activité a diminué dans le foie et débuté dans la rate.

La production d'urine commence aussi pendant cette période : elle est excrétée dans le liquide amniotique, réabsorbée par le fœtus par déglutition ; les produits de déchet du liquide dégluti passant alors dans la circulation maternelle via le placenta (70, 83).

### **1.3.2 De la 13ème à la 16ème semaine du développement**

La croissance du corps ainsi que l'ossification du squelette sont très rapides pendant cette période.

A 16 semaines, les ovaires se sont différenciés, les yeux regardent en avant et les pavillons de l'oreille sont proches de leur position définitive (70, 83).

### **1.3.3 De la 17ème à la 20ème semaine du développement**

La mère commence à ressentir les mouvements du fœtus. La peau est recouverte d'une substance caséuse appelée vernix caseosa qui la protège des abrasions, gerçures et du durcissement qui pourraient résulter de son exposition au liquide contaminé. Le corps est recouvert de poils fins et duveteux, le lanugo. Sourcils et cheveux sont visibles à 20 semaines (70, 83).

### **1.3.4 De la 21ème à la 25ème semaine du développement**

A 24 semaines, les cellules épithéliales sécrétrices des parois alvéolaires des poumons commencent à sécréter du surfactant, substance qui facilite l'expansion des alvéoles pulmonaires en développement (70, 83).

### **1.3.5 De la 26ème à la 29ème semaine du développement**

A ce stade, un fœtus né prématurément peut survivre s'il reçoit des soins intensifs car alvéoles primitives et vaisseaux pulmonaires se sont suffisamment développés pour assurer des échanges gazeux adéquats. De plus, le SNC plus

mature, peut commander les mouvements respiratoires rythmiques et contrôler la température corporelle.

L'érythropoïèse cesse dans la rate et commence dans la moelle osseuse (70, 83).

### **1.3.6 De la 30ème à la 34ème semaine du développement**

Les foetus prématurés de 32 semaines et plus survivent habituellement.

### **1.3.7 De la 35ème à la 38ème semaine du développement**

A 36 semaines, les circonférences de la tête et de l'abdomen sont approximativement égales. La naissance survient ordinairement 266 jours (38 semaines) après la fécondation. Les obstétriciens fixent en général la date de naissance à 280 jours soit 40 semaines après les dernières règles (70, 83).

## **1.4 Placenta et membranes foetales**

### **1.4.1 Développement du placenta**

Nous avons déjà vu comment se formait le placenta primitif avec, dès la fin de la 3ème semaine, l'existence de villosités choriales tertiaires et de villosités crampons.

L'endomètre, appelé caduque car se détache avec le placenta après la naissance, peut être divisé en 3 zones :

- la caduque basilaire, située entre le blastocyste et le myomètre,
- la caduque ovulaire qui est l'endomètre recouvrant le blastocyste implanté et le séparant de la cavité utérine,
- la caduque pariétale qui est le reste de l'endomètre. Lorsque l'embryon et ses membranes augmentent de volume, la caduque ovulaire est étirée et les villosités choriales de la partie correspondante du sac chorial s'atrophient peu à peu et disparaissent. Cette partie du sac chorial, dépourvue alors de villosités,

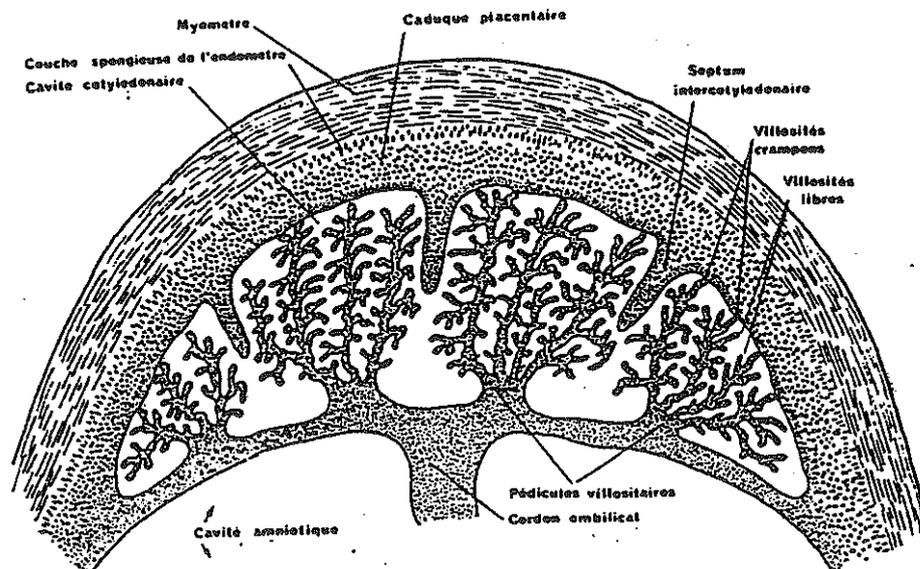
s'appelle le chorion lisse. Pendant ce temps, les villosités correspondant à la caduque basilaire ont rapidement accru leur taille et leur complexité : cette région touffue du sac chorial est appelée chorion vilieux (70, 83).

## 1.4.2 Structure du placenta

Les 2 parties constituant le placenta, c'est-à-dire la partie foetale formée du chorion vilieux et la partie placentaire formée de la caduque basilaire, sont maintenues ensemble par des troncs appelés villosités crampons.

Au cours de l'érosion de la caduque basilaire par le syncytiotrophoblaste, il y a formation d'espaces intervilloux et de septa placentaires, divisant le placenta en compartiments appelés cotylédons et composés de plusieurs troncs de villosités et de leurs ramifications (cf. figure 8).

Figure 1.8: Organisation générale du "disque placentaire"



Cette membrane placentaire ou barrière placentaire est très mince (1  $\mu\text{m}$ ) : le sang maternel oxygéné pénètre dans les espaces intervillositaires à partir des terminaisons érodées des artères spirales de la caduque basilaire. Le sang maternel désoxygéné quitte ces espaces intervillositaires par des ouvertures de la coque cytotrophoblastique et entre dans de nombreuses veines endométriales à paroi mince.

Le sang foetal désoxygéné quitte le foetus par 2 artères ombilicales qui cheminent dans le cordon ombilical. Lorsqu'ils atteignent la face foetale du placenta, ces vaisseaux se divisent en de nombreuses branches qui pénètrent dans les villosités chorionales. Le sang oxygéné retourne au foetus par les veinules et les veines des villosités chorionales, qui confluent pour former la veine ombilicale du cordon ombilical (70, 83).

### 1.4.3 Fonctions du placenta

Le placenta remplit 6 fonctions principales :

- respiration : apport d' $\text{O}_2$  du sang maternel par simple diffusion ; passage du  $\text{CO}_2$  en sens inverse.

- nutrition : l'eau, les sels minéraux, les vitamines, les glucides, les lipides et les protéines passent tous du sang maternel au sang foetal en traversant la membrane placentaire.

- excrétion : les déchets du foetus passent ainsi dans le sang maternel et sont excrétés par les reins de la mère.

- protection : le placenta protège le foetus contre de nombreux micro-organismes (bactéries) mais certains traversent malgré tout la barrière placentaire (*Toxoplasma gondii*). Malheureusement, la plupart des molécules chimiques traverseront le placenta pouvant provoquer de graves malformations congénitales : elles sont dites alors tératogènes.

- réserve : des glucides, des protéines, du calcium et du fer sont stockés dans le placenta et libérés au besoin.

- production d'hormones : gonadotrophine chorionique humaine, oestrogènes, progestérone et prolactine placentaire humaine (70, 90, 102).

## **Chapitre 2**

### **MODALITES D'ACTION DES MEDICAMENTS SUR LES DIFFERENTS STADES DU DEVELOPPEMENT EMBRYOFOETAL**

#### **2.1 A quel stade de la reproduction agissent les facteurs tératogènes ?**

##### **2.1.1 Pendant la gamétogenèse**

Certains médicaments pris avant la fécondation, c'est-à-dire pendant la gamétogenèse, peuvent être toxiques pour l'embryon et ceci en raison :

- de leur accumulation dans l'organisme maternel (colchicine, neuroleptiques...);
- d'aberrations chromosomiques (contraceptifs oraux ? spermicides ? stérilets au cuivre, colchicine...);
- de leur action sur les gamètes avec risque de stérilité (antimitotiques) ou de diminution de la fertilité.

De plus, quoique ceci ne fasse pas partie de notre étude, il faudrait tenir compte des médicaments pris par le père et dont le risque n'est pas toujours nul

pour la descendance (cyprotérone, anticancéreux, colchicine, anesthésiques volatils...) (90).

### **2.1.2 Avant l'implantation de l'oeuf**

Pendant les 6 à 7 jours qui suivent la conception, l'oeuf parcourt la trompe pour arriver dans la cavité utérine. Au cours de cette phase précoce, une loi du "tout ou rien" a été mise en évidence pour la plupart des substances chimiques, c'est-à-dire que l'oeuf survit ou meurt. Dans ce dernier cas, l'avortement spontané passe généralement inaperçu et peut être pris pour une stérilité du couple alors que la fécondation a bien eu lieu.

Par contre, si les blastomères ne sont pas détruits par cette substance, ils pourront, grâce à de nouvelles divisions, remplacer les éléments atteints sans qu'aucune malformation ne soit à craindre.

Cette loi présente bien sûr quelques exceptions : il a en effet été prouvé que certaines substances telles que la colchicine ou le barbital sodique pouvaient induire des malformations avant la constitution des feuillets (74, 90).

### **2.1.3 Pendant l'embryogénèse et l'organogénèse**

Après l'implantation et jusqu'au 36ème jour, l'embryon passe par une phase critique. C'est, en effet, la phase pendant laquelle des groupes de cellules jusque-là indifférenciées, acquièrent des caractéristiques nouvelles qui en font l'ébauche d'un organe. Des malformations importantes peuvent alors être produites. C'est donc la période de sensibilité tératogène maximale :

- du 15ème au 25ème jour pour le système nerveux central,
- du 20ème au 40ème jour pour le coeur,
- du 24ème au 36ème jour pour les membres.

De plus, certaines substances ont une affinité particulière pour tel ou tel organe. Cependant, une substance tératogène ne provoque pas forcément toutes les malformations possibles même si de nombreux organes apparaissent et se développent simultanément.

Une composante génétique augmentant l'action de certaines substances tératogènes a été mise en évidence chez l'animal (sensibilité particulière de certaines souches de souris aux corticoïdes et résistance relative d'autres souches et d'autres espèces). De telles prédispositions pourraient donc également exister dans l'espèce humaine (25, 26, 90).

#### **2.1.4 Pendant la période foetale**

Elle commence à la fin du 2ème mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogénèse est pratiquement achevée et l'on assiste au cours de cette longue phase à des phénomènes de croissance et de maturation histologique et enzymatique des organes en place (système nerveux central, organes génitaux, reins...).

Les agressions ne se traduiront plus, à partir de ce stade, par des malformations morphologiques proprement dites mais par des altérations foetopathiques de 3 types :

- altérations de structures normales pré-existantes (nécroses, amputations, infections...);
- anomalies histologiques (formation de kystes) ;
- anomalies fonctionnelles (retard psychomoteur, troubles du comportement, troubles endocriniens...).

La mise en évidence de ces troubles est d'ailleurs souvent tardive par rapport à la naissance, allant de quelques mois pour le développement psychomoteur à quelques années pour les effets carcinogènes transplacentaires (diéthylstilbestrol) (25, 26).

#### **2.1.5 Conclusion**

Ainsi, tout au long de la vie prénatale, que ce soit en période embryonnaire comme en période foetale, une perturbation des processus physiologiques du développement est potentiellement vectrice de

conséquences dont il est trop simpliste d'affirmer qu'elles seront d'autant plus graves que plus précoces.

Néanmoins, si la notion de tératogénèse s'est élargie, le terme n'est encore presque exclusivement employé que pour désigner l'apparition de malformations (26).

## **2.2 Transfert des médicaments à travers le compartiment placentaire**

### **2.2.1 Rappels des mécanismes régissant la diffusion placentaire**

Deux retiendront essentiellement notre attention :

- la diffusion passive,
- le transport actif.

#### **2.2.1.1 Diffusion passive**

La diffusion de la substance se fait toujours dans le sens du gradient de concentration existant de part et d'autre de la membrane ; le transfert s'effectue donc de la région à forte concentration vers la région à faible concentration . De plus, cette diffusion est directement proportionnelle au gradient. Ce processus ne nécessite aucun apport d'énergie, il ne présente pas de caractère spécifique vis à vis de quelque substance que ce soit, il ne peut être saturé, il ne peut développer des phénomènes d'inhibition compétitive (39).

#### **2.2.1.2 Transport actif**

Il s'agit du passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration.

Les principales caractéristiques de ce processus sont les suivantes :

- il existe un transporteur, composant membranaire, capable de former un complexe avec la molécule transportée ; la formation de ce complexe se ferait sur l'une des faces de la membrane et sa dissolution sur l'autre face, libérant ainsi la substance transportée ;
- le transfert du médicament s'opère de la région de plus faible concentration vers la région de plus forte concentration ;
- il nécessite un apport d'énergie fourni par l'hydrolyse de l'ATP ;
- le transporteur peut être saturé par une concentration seuil de la molécule ;
- il est spécifique d'une substance ;
- lorsque 2 composés sont transportés par le même élément, il peut se produire un phénomène d'inhibition compétitive ;
- ce processus peut être inhibé de façon non compétitive par des produits agissant sur, le métabolisme cellulaire, générateur d'énergie (39).

### **2.2.1.3 Conclusion**

Bien que le transport actif existe au niveau placentaire, c'est la diffusion passive qui constitue le mécanisme essentiel du passage des médicaments à travers le placenta.

Les propriétés physico-chimiques des médicaments jouent un rôle déterminant, en particulier le pKa et le pH du milieu, la liposolubilité et le poids moléculaire. Ainsi, les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 600 Daltons traversent rapidement ; si le poids moléculaire augmente, la liposolubilité devient le facteur prédominant.

L'héparine qui a un poids moléculaire élevé et une faible liposolubilité ne passe pas le placenta. Cependant, divers travaux montrent que de très nombreux médicaments sont capables de passer au niveau placentaire (39).

### **2.2.2 Facteurs influant sur ce transport**

L'âge gestationnel influence le transfert des médicaments vers le fœtus. En effet, la vitalité foetale intervient ainsi que la perméabilité du placenta au médicament car, jusqu'au terme, l'épaisseur de la membrane placentaire diminue et la surface d'échange augmente. Tout ceci va donc vers une augmentation du transfert placentaire au fur et à mesure de la grossesse.

– La liaison aux protéines plasmatiques limite le transfert placentaire car seule la fraction libre peut traverser la membrane. Ce fait est d'importance pour les substances de poids moléculaire élevé, peu liposolubles et dont la vitesse de transfert est lente. Pour les substances très liposolubles, la fraction libre n'influence pas le passage.

– Les débits sanguins maternels et foetaux sont très variables tout au long de la grossesse et peuvent intervenir sur les transferts placentaires :

. si la substance est très diffusible (non ionisée et liposoluble) le transfert est limité par le flux sanguin placentaire.

. si la substance diffuse lentement (peu liposoluble) la vitesse de transfert est indépendante du flux sanguin placentaire.

– Les modifications de l'équilibre acido-basique interfèrent sur la distribution du médicament de part et d'autre du placenta. En effet, il existe un gradient de pH entre les circulations maternelles et foetales qui, normalement, influence la distribution des médicaments dont le pKa est voisin du pH du sang. C'est ainsi que les molécules bases faibles voient leur transfert favorisé dans le sens mère-fœtus. La concentration totale en médicament dans le sang foetal est alors supérieure à la concentration maternelle (procaïnamide) (39, 91).

### **2.2.3 Influence du métabolisme placentaire**

Seules, certaines formes de cytochrome P 450 existent au niveau placentaire et il pourrait donc se produire une métabolisation de la molécule lors du passage placentaire.

Les enzymes responsables de l'hydroxylation de la péthidine et de la procaïne sont présentes et les réactions d'acétylation et de glycyconjugaison ont été mises en évidence mais globalement les biotransformations à ce niveau sont faibles (91).

## **2.3 Modifications de la pharmacocinétique des médicaments**

### **2.3.1 Chez la mère**

#### **2.3.1.1 Résorption**

Ne seront ici traitées que les voies d'administration susceptibles d'être utilisées pour les analgésiques périphériques, c'est-à-dire les voies orale et parentérale.

##### *\* Résorption gastro-intestinale*

La forte concentration plasmatique en progestérone au cours de la grossesse diminue la motilité et le péristaltisme intestinaux ce qui majore souvent de 30 à 50 % le temps de vidange gastrique et le temps de transit intestinal.

La sécrétion acide gastrique est abaissée de 40 % de même que l'activité peptique, alors que la sécrétion de mucus est favorisée. Le pH gastrique augmente donc, ce qui influence l'ionisation des médicaments et par conséquent leur résorption gastro-intestinale. L'ensemble de ces facteurs intervient plutôt sur la vitesse de résorption et se traduit souvent par des retards de résorption.

Cependant, l'augmentation du flux sanguin gastro-intestinal est responsable de la diffusion accélérée, dépendante du débit, des substances très liposolubles.

Sur le plan quantitatif, la résorption peut être :

- augmentée : riboflavine, hydrochlorothiazide, spironolactone, carbamazépine...,
- diminuée : érythromycine, phénobarbital...

Ainsi, la résorption gastro-intestinale chez une femme enceinte apparaît très variable.

#### *\* Résorption intra-musculaire*

Au niveau musculaire, les flux sanguins régionaux et la perfusion des tissus périphériques sont accélérés en raison d'une vasodilatation générale et de la diminution des résistances périphériques ce qui irait vers une augmentation de la résorption.

Cependant, en fin de grossesse, le flux sanguin peut être nettement ralenti au niveau des membres inférieurs par la présence d'oedèmes.

Il en résulte que les injections IM faites au niveau des fessiers et des cuisses donnent des résorptions très irrégulières et assez imprévisibles (90, 91).

### **2.3.1.2 Distribution**

#### *\* Modifications hémodynamiques*

Chez la femme enceinte, les débits sanguins sont perturbés de façon non homogène. Le débit cardiaque augmente de 50 %, le débit rénal varie dans les mêmes proportions surtout au cours du 1er trimestre, le débit utérin augmente jusqu'à terme, mais, par contre, le débit hépatique n'est pas modifié.

#### *\* Modifications de la liaison aux protéines plasmatiques*

La concentration en albumine plasmatique baisse progressivement au cours de la grossesse de 5 à 10 g/litre. A côté de la liaison des médicaments à l'albumine, certains médicaments se lient aux  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  Bétalipoprotéines,

lesquelles s'élèvent en fin de gestation. De plus, la concentration des  $\alpha_1$  glycoprotéines auxquelles se lient des substances basiques diminue pendant la gestation.

Enfin, la liaison protéique peut aussi être modifiée par la présence de substances endogènes telles que les acides gras libres qui subissent d'importantes variations au cours de la grossesse.

Ainsi, la liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques est perturbée chez la femme enceinte : elle est en général diminuée ce qui augmente la fraction libre en particulier pour les acides faibles. Ainsi, les salicylés présentent une moindre fixation. Ceci pourrait avoir une incidence sur la distribution du produit y compris sur la diffusion foeto-placentaire. C'est en effet la fraction libre qui traverse les membranes, diffuse dans l'organisme, peut être active voire toxique.

*\* Modification des compartiments liquidiens et de la proportion des différents tissus*

Le volume plasmatique augmente de presque 50 %, celui des globules rouges de 18 % : cela entraîne une dilution des globules rouges et une diminution relative de la concentration en hémoglobine ainsi que l'hypoalbuminémie déjà signalée.

L'eau totale du corps est largement augmentée. Cette augmentation correspond pour 40 % aux produits de conception (foetus, placenta, liquide amniotique). Les 60 % restants touchent l'organisme maternel : 75 % pour l'espace extra-cellulaire, 25 % pour l'espace intra-cellulaire. De plus, certains organes sont plus volumineux (utérus, glandes mammaires) et certains tissus présentent un oedème important.

Cette expansion des espaces liquidiens augmente la distribution des médicaments hydrosolubles en particulier.

Le volume de distribution des substances liposolubles se trouve lui aussi augmenté car il y a accumulation de lipides sous forme de dépôts sous-cutanés, surcharge pouvant atteindre 10 kg en fin de grossesse (91).

#### **2.3.1.3 Métabolisme maternel**

Le métabolisme hépatique dépend de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques, du débit sanguin hépatique et de la clairance hépatique intrinsèque.

En général, les hormones sont des inhibiteurs compétitifs de certaines oxydations microsomiales, mais la progestérone semble capable de stimuler l'activité des microsomes hépatiques et accélère le catabolisme de la phénytoïne, de l'acide valproïque et de la carbamazépine. Les oestrogènes favorisent la rétention biliaire intra-hépatique et prolongent la demi-vie de certains produits comme la rifamycine.

Le métabolisme des médicaments pendant la grossesse est donc l'objet de changements continus, dépendant du stade de celle-ci et de l'équilibre hormonal. Quantitativement, les modifications observées par rapport à une femme non enceinte sont mineures mais, par contre, sur le plan qualitatif, il peut y avoir des répercussions importantes dans la mesure où les métabolites formés sont plus actifs et plus toxiques que le médicament initial (91).

#### **2.3.1.4 Excrétion rénale**

Le débit sanguin rénal s'élève tout au long de la grossesse et double à la 26ème semaine.

La filtration glomérulaire passe de 100 à 170 ml/minute. La clairance de la créatinine s'élève de 50 %. La sécrétion tubulaire n'est pas modifiée. L'élimination rénale des médicaments est donc très augmentée chez la future mère, d'autant plus que les modifications de la liaison aux protéines

plasmatiques et l'expansion liquidienne contribuent à une élimination rénale accrue (90, 91).

### **2.3.2 Chez le fœtus**

La distribution de médicaments dans le compartiment foetal dépend étroitement des particularités de sa circulation : shunt partiel du foie, court-circuit de la circulation pulmonaire. Cette circulation privilégie entre autres le système nerveux central. Compte tenu du degré d'immaturation de la barrière hémato-encéphalique, on est en droit de penser que cet appareil est relativement exposé et mal protégé contre les agressions médicamenteuses tout au long de la vie intra-utérine, période clé de son développement et de sa maturation.

Les capacités métaboliques (oxydation, réduction, conjugaison hépatiques), bien qu'apparaissant précocément dans la vie intra-utérine sont faibles car les enzymes sont pour la plupart immatures. Ces capacités varient en fonction du terrain génétique de chaque individu.

De même, les capacités excrétrices rénales glomérulaires et tubulaires sont immatures ; le fœtus peut donc accumuler certains métabolites.

Pendant la vie intra-utérine, l'organisme maternel est donc "l'organe épurateur" du fœtus (26, 90).

***PARTIE II :***  
**ETUDE TOXICOLOGIQUE DES**  
**MEDICAMENTS SUR LA REPRODUCTION**

## Chapitre 1

# EXPERIMENTATION ANIMALE

### 1.1 Principes et concepts

La recherche du risque "tératogène" (production d'une monstruosité) est en fait l'étude de l'action toxique d'une substance sur la fertilité des parents et le développement de leur progéniture. L'expression "toxicologie de la reproduction" est plus exacte pour désigner cette recherche que le terme "tératologie" stricto sensu, qui s'intéresse plus spécifiquement aux perturbations des processus physiologiques du développement embryonnaire et foetal. La possibilité de tester l'ensemble de toutes les potentialités tératologiques au cours d'une seule et unique étude n'a pas été retenue par la CEE, un découpage en 3 segments a donc été instauré. En effet, un effet tératogène peut être masqué par un effet antinidatoire ou abortif. Une modification du métabolisme par auto-induction ou inhibition suite à un traitement prolongé est toujours possible. L'effet de la substance ainsi modifiée suite à un traitement risque de ne pas s'exprimer au moment de la phase sensible à l'organogénèse.

La nécessité de sacrifier les génitrices avant la mise bas pour l'étude d'embryotoxicité et l'obligation de disposer des foetus demande une segmentation de l'étude générale de toxicologie de la reproduction.

Chez l'Homme, chaque phase du développement embry-foetal peut être perturbée par des substances toxiques. Ainsi, la thalidomide administrée pendant la période d'organogénèse induit des phocomélies ; en fin de gestation, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines accélèrent la fermeture du canal artériel chez le foetus. Cette propriété a d'ailleurs été mise à profit en thérapeutique pédiatrique dans la persistance de ce dernier. Les effets foetaux varient donc en fonction de la période de prescription du traitement (10).

### **1.1.1 Choix de l'animal**

Les rongeurs sont le plus souvent utilisés.

Cependant, leurs développements embryonnaires et foetaux, compris dans les 3 segments (étapes d'étude), ne correspondent pas exactement à ceux de l'espèce humaine. En effet, la période périnatale chez l'Homme représente quelques jours de croissance tandis que, chez les rongeurs, les 6 à 7 jours avant la naissance correspondent à une période de développement foetal plus importante.

L'exploration de la toxicologie de la reproduction nécessite le recours à plusieurs espèces animales mais toutes celles qui pourraient être disponibles dans les laboratoires ne peuvent servir dans les 3 segments à la fois pour différentes raisons. En effet, l'abandon par les mères des lapereaux manipulés par l'homme, la longue période d'allaitement chez les primates ou l'existence de saisons sexuelles bisannuelles chez les canidés sont des inconvénients certains, ce qui fait préconiser l'emploi de plusieurs espèces animales, le choix de l'animal dépendant également des caractéristiques de la physiologie de la reproduction des différentes espèces.

ESPECES	SEGMENTS			SOUCHE ETUDIEE
	I	II	III	
Souris	x	x		Swiss
Rat	x	x	x	Wistar-Sprague Dawley
Lapin		x		Néozélandais
Singe		x		Macaccus rhesus Macaccus cynomolgus Babouin

Espèces	Age de la puberté	Saison sexuelle	Type de cycle	Gestation	Placenta	Nb moyen de petits portés
Rat	30 à 75 J	Toute l'année	Polyœstrus	21 à 23 J	Hémochorial	10 à 12
Souris	30 à 35 J	Toute l'année	Polyœstrus	18 à 20 J	Hémochorial	10 à 12
Chien	240 à 300 J	2 périodes	Monœstrus	58 à 63 J	Endothéliochoorial	4 à 6
Chat	210 à 360 J	2 périodes	Polyœstrus	52 à 69	Endothéliochoorial	4 à 6
Lapin	180 à 210 J	Toute l'année	Polyœstrus	31 à 32	Hémoendothélial	8 à 10
Porc	150 à 240 J	Toute l'année	Polyœstrus	101-140 J	Epithéliochoorial	4 à 15
Mulatta	3 à 4 ans	Toute l'année	Menstruel	146-186	Hémochorial	1
Babouin	3 à 4 ans	Toute l'année	Menstruel	154-183	Hémochorial	1

J : jour Nb : nombre

L'extrapolation à l'Homme se fonde sur des critères biologiques multifactoriels (fertilité, embryogénèse, foetogénèse, perméabilité placentaire, etc...). On pourrait penser que plus la similitude est grande, meilleure est la fiabilité des prévisions.

Malheureusement, les effets des substances tératogènes varient selon les espèces. A titre d'exemple, chez le Rat la thalidomide aurait peu d'effets tératogènes. La faible absorption intestinale et la grande vitesse d'élimination en seraient la cause. En effet, les métabolites de ce principe actif sont les mêmes

que chez l'Homme mais la cinétique y est différente. En revanche, les macaccus arctoïdes, irus et mulatta y sont sensibles.

La tératogénicité varie également au sein d'une même espèce. Ainsi, certaines souches de Hamster ne sont pas sensibles aux effets de la thalidomide alors que d'autres le sont. La sensibilité des lagomorphes à la thalidomide a fait apparaître la lapine comme un bon modèle d'étude de l'embryo-foetotoxicité. Particulièrement prolifique, elle produit des foetus dont la taille permet un examen anatomique plus précis que chez la rate ou la souris.

L'utilisation de singes macaques se justifie scientifiquement puisque le développement embryonnaire et sa chronologie sont identiques à ceux de l'espèce humaine. Néanmoins, les primates ne peuvent servir au criblage (screening) car certaines espèces sont menacées d'extermination (Macaccus arctoïdes). D'autres espèces conviendraient mieux tel le marmouset. En effet, la femelle développe une placentation très similaire à celle de la femme. Cependant, des mesures prophylactiques et sanitaires rigoureuses sont impératives lors de sa manipulation étant donné la sensibilité de cette espèce à l'herpès, aux salmonelles, à Bordetella bronchiseptica et à Escherichia coli.

Le choix de l'animal de laboratoire est donc un acte décisif et primordial lors de l'élaboration du protocole. Il conditionne la portée de l'extrapolation à l'Homme des résultats obtenus chez l'animal, ce qui explique pourquoi sont rappelés à chaque segment de la toxicologie de la reproduction, les critères de ce choix (9).

### **1.1.2 Choix des doses, voies et durées d'administration**

La dose et le mode d'administration sont essentiels. La concentration sérique doit être constante pendant un temps prolongé ; chez l'animal pour une quantité journalière donnée, l'administration de petites doses répétées est préférable. Ces doses doivent tenir compte des conditions d'utilisation thérapeutique. On utilise en principe 3 doses : la plus faible voisine de la dose

prévue en thérapeutique ; la plus forte sera plus ou moins proche de la dose maxima tolérée à terme ; la 3ème dose est intermédiaire entre les 2 précédentes.

La voie d'administration doit être essentiellement celle prévue en clinique.

La durée du traitement est inspirée des phases de chimiosensibilité élective du fœtus qui correspondent à l'organogénèse (9).

## **1.2 Etudes de fertilité et de fécondité : segment I**

Pour certains pays, il s'agit de la recherche d'un effet toxique sur les gamètes mâles et femelles occasionnant la stérilité, et de celle chez le fœtus d'un effet délétère à l'origine d'une production de petits anormaux. Pour d'autres, il s'agit uniquement de l'influence d'un produit sur le cycle entier de la spermatogénèse et de l'ovogénèse. Il conviendrait en toute rigueur de généraliser ce second concept.

Pour ce faire, le mâle reçoit pendant tout un cycle de spermatogénèse et de spermiogénèse, le produit à étudier. Il est en suite accouplé à des femelles non traitées. Au cours d'une autre étude, des femelles traitées pendant 2 cycles oestriques sont accouplées avec des mâles non traités. Il est également admis d'accoupler 2 géniteurs traités. La moitié des femelles est sacrifiée durant la gestation, de préférence quelques heures avant la date présumée de la parturition. Les femelles restantes mettent bas normalement et élèvent leurs petits.

A la maturité, les jeunes sont examinés. Dans chaque lot, la capacité de reproduction de la progéniture est déterminée en permettant l'accouplement d'au moins un mâle et une femelle pris dans chaque portée. Les couples sont tirés au sort, le croisement frère-soeur est à éviter. Cette nouvelle génération

permet d'étudier les effets tardifs du médicament sur des jeunes dont les grand-parents sont traités.

Les rongeurs sont dans cette étude des animaux de choix : 4 lots, dont 3 traités et un témoin sont nécessaires. Si un "véhicule", un additif ou des capsules sont utilisés, un lot témoin négatif supplémentaire est nécessaire. La durée du traitement pour les mâles âgés de 6 semaines ou plus doit être de 2 mois avant l'accouplement et pour les femelles adultes de 14 jours avant l'accouplement. Dans les protocoles américains et européens les traitements sont poursuivis pendant la gestation et la lactation selon le moment du sacrifice des génitrices.

Sur les femelles autopsiées avant terme, on procède à une pesée des foetus et des placentas ainsi qu'à un dénombrement des femelles gravides, des corps jaunes ovariens, des foetus vivants et des foetus morts.

Les résorptions embryonnaires doivent être bien distinguées des pertes avant implantation, celles-ci correspondant à la différence entre le nombre de corps jaunes gravidiques et les traces d'implantation placentaires observées au moment de l'autopsie. Par ailleurs, il convient de distinguer 3 états de résorption :

- la résorption précoce correspondant à la présence de traces d'implantation,
- la résorption tardive correspondant à la présence de traces d'implantation avec placenta et de foetus plus ou moins autolysés,
- la résorption totale de tous les foetus, relativement rare et correspondant à la présence de traces d'implantation et de placenta mais sans aucun foetus.

A côté de ces sites de résorption, des placentas et des foetus normaux peuvent bien sûr être observés.

Ces définitions évitent d'employer le terme d'avortement, manifestation pathologique difficile à observer chez la rate et qu'il n'est donc ni logique ni bien fondé de répertorier et de compter.

Quant à la progéniture, différents tests sont mis en oeuvre afin de s'assurer du bon développement neuro-comportemental des jeunes (réflexes, vision, audition, coordination motrice, etc...) ; le choix de ces tests est laissé à l'appréciation de l'expérimentateur.

Enfin, l'étude des portées obtenues après accouplement des jeunes arrivés à maturité comporte au minimum les données suivantes : taux de stérilité des couples, nombre d'animaux par portée, poids des jeunes, présence ou absence d'anomalies morphologiques externes, et enfin, l'étude du comportement, de la vision et de l'audition (9).

### **1.3 Etude d'embryotoxicité ou de tératologie :**

#### **segment II**

L'étude d'embryotoxicité est le segment où l'éventuel pouvoir tératogène stricto sensu peut être réellement détecté. Il semble nécessaire de définir plusieurs termes de ce segment :

- la tératogénicité : présence chez le fœtus de malformations congénitales (cas où l'agent chimique s'attaque à l'embryon et non à la mère),
- l'embryotoxicité : atteinte toxique du fœtus dont la manifestation la plus évidente pour l'expérimentateur est l'embryolétalité,
- la foetotoxicité : sous-développement du fœtus et hypotrophie pondérale,
- la foetolétalité : mort du fœtus.

L'embryolétalité et la foetolétalité peuvent masquer une tératogénicité et doivent être considérées avec autant d'importance qu'une tératogénicité.

Les mères sont traitées pendant toute la période d'embryogénèse sans discontinuité. L'administration répétée de fortes doses conduit souvent à une embryolétalité masquant un effet tératogène éventuel : il convient d'administrer au moins une dose proche de la dose thérapeutique. Le recours à des traitements à dose fixe quotidienne administrée en plusieurs prises réparties sur le nyctémère est acceptable. Le but est donc de créer une imprégnation chimique des génitrices. Le traitement doit cerner toute la durée de la sensibilité des ébauches embryonnaires et se fait habituellement à certaines périodes, selon les pays, énumérées dans le tableau suivant :

***Périodes de sensibilité tératogène en fonction de l'espèce et des pays***

	<i>CEE</i>	<i>USA</i>	<i>JAPON</i>	<i>Durée de la gestation</i>
<i>Souris</i>	<i>6e au 15e jour</i>	<i>6e au 15e jour</i>	<i>6e au 15e jour</i>	<i>20-21 jours</i>
<i>Rat</i>	<i>6e au 15e jour</i>	<i>6e au 15e jour</i>	<i>7e au 17e jour</i>	<i>21-22 jours</i>
<i>Lapin</i>	<i>6e au 18e jour</i>	<i>6e au 15e jour</i>	<i>6e au 18e jour</i>	<i>31-32 jours</i>

Deux espèces (Rat et Lapin) au moins, sensibles aux tératogènes connus sont nécessaires parmi les espèces sélectionnées. Le nombre d'animaux doit permettre une exploitation statistique des résultats.

Pour le Lapin, 10 à 12 femelles gestantes par lot sont nécessaires. Pour le Rat et la Souris, 20 à 30 femelles sont mises en reproduction. Les animaux sont divisés en 1 ou 2 lots témoins et 3 lots traités.

La voie d'administration est celle prévue en thérapeutique humaine.

L'évolution pondérale des femelles gestantes est régulièrement suivie. Elles sont autopsiées quelque temps avant la date présumée de la mise bas : au 20ème jour, pour la Souris et le Rat, au 23ème jour pour le Lapin.

Les dénombrements suivants sont effectués : corps jaunes ovariens, foetus vivants, foetus morts, résorption embryonnaire, poids des foetus et poids du placenta. La mise en évidence des malformations s'effectue d'abord par un examen à la loupe (Souris et Rat) ou à l'oeil nu (Lapin).

Une partie des foetus de chaque portée est immergée dans l'alcool à 70° ; leur squelette est coloré par le rouge d'alizarine. La coloration des cartilages au bleu alcian peut compléter la préparation, et par son contraste avec le rouge d'alizarine, améliorer l'observation. L'autre partie est fixée dans du liquide de Bouin et conservée. Des malformations telles que des migrations anormales des fibres optiques, des anomalies de la rétine et du cristallin ne sont détectables que par des techniques histologiques.

En conclusion, il semble nécessaire de citer cette remarque de la CEE : "Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorption, anomalies, etc..." (9).

## **1.4 Etude de périnatalité : segment III**

Une femme peut être amenée à absorber en fin de grossesse ou pendant l'allaitement du nouveau-né une substance médicamenteuse, susceptible de gêner le déroulement normal de l'accouchement ou de "passer dans le lait" et intoxiquer le nouveau-né.

La pharmacotoxicologie du développement est une des préoccupations majeures actuelles des gynécologues-accoucheurs et des pédiatres. Pour l'instant, le risque thérapeutique est évalué en traitant des animaux en fin de gestation et en étudiant le développement post-natal des jeunes animaux allaités par des femelles traitées. En outre, des études de transfert dans le lait

du produit lui-même ou d'un de ses métabolites pourront venir compléter cette évaluation.

Une courte durée de gestation, l'importance numérique des portées et une période pré-pubertaire courte sont des critères de choix des animaux. La Rate et la Souris sont les plus couramment utilisées. La Lapine n'est pas employée car elle réagit violemment aux stimuli extérieurs et risque, dans un comportement de fuite, d'écraser la portée. L'essai est effectué sur une espèce et sur 12 femelles en ce qui concerne la CEE.

Le traitement est appliqué pendant le dernier tiers de la gestation et se poursuit jusqu'à la fin de la période d'allaitement soit du 16ème jour de la gestation au 21ème jour du post-partum chez la Rate et la Souris.

Les femelles mettent bas et élèvent leurs petits jusqu'au sevrage. Les paramètres classiquement notés sont la durée de la gestation, le dénombrement et la pesée des petits vivants à la naissance et à différents moments pré-déterminés entre la naissance et l'âge de 21 jours. A cet âge, un examen somatique est réalisé en insistant sur les épreuves sensitivo-motrices des jeunes. Tous les animaux d'une même portée et d'un même environnement doivent subir les mêmes manipulations. A défaut, les réponses peuvent être faussées.

Cette méthodologie exige un suivi quotidien précis.

Dans la mesure du possible, les épreuves quantifiables sont toujours préférables (ex : appréciation de la force musculaire des rats au dynamomètre).

Sur le plan anatomique, un examen macroscopique est effectué. Une pesée de certains organes et notamment des glandes est également utile (9).

## **Chapitre 2**

### **DONNEES CLINIQUES**

Lorsqu'elles existent, elles prévalent sur les données expérimentales. 3 types de démarches sont possibles :

- les cas isolés,
- les enquêtes rétrospectives,
- les enquêtes prospectives.

#### **2.1 Les études de cas isolés**

Il s'agit d'observations éparses de malformations apparues chez des enfants de mères traitées pendant leur grossesse. Pris séparément, ces cas n'ont pas beaucoup de valeur sur le plan épidémiologique mais leur convergence peut attirer l'attention d'observateurs attentifs. L'alerte pour une substance est donc provoquée par l'accumulation d'observations d'une similitude troublante tant sur le plan de la période d'exposition (qui doit être chronologiquement compatible avec le type d'anomalies observées) que sur le plan du type de malformation.

Il demeure toujours souhaitable de vérifier ces alertes par des études épidémiologiques afin d'essayer de chiffrer le risque malformatif et de compléter, éventuellement, le tableau initialement décrit.

L'attention des observateurs peut être éveillée dans 2 cas de figure :

– l'apparition de malformations normalement extrêmement rares dans la population générale : phocomélie avec le thalidomide, phénocopie de la maladie des épiphyses ponctuées avec les anti-coagulants oraux, hypoplasie unilatérale d'un membre et scarifications cutanées avec la varicelle par exemple...

– l'augmentation de fréquence de malformations plus "banales" mais homogènes dans un groupe de mères exposées au même agent (retard de croissance, microcéphalie, retard mental et faciès particulier chez les enfants de mères alcooliques, anomalie de l'oreille externe et hydrocéphalie avec l'isotrétinoïne).

D'autre part, lorsque les études épidémiologiques font défaut, l'accumulation de cas isolés permet, dans certaines conditions, sinon d'innocenter au moins d'amoindrir le soupçon qui pèse sur certains xénobiotiques. C'est ainsi que l'on admet aujourd'hui l'innocuité de la chloroquine utilisée dans le cadre de la prévention anti-paludéenne (pour les fortes posologies administrées en rhumatologie les données manquent). De même, l'étude de plus d'un millier d'observations isolées de femmes vaccinées contre la rubéole juste avant ou après conception ne retrouve aucune rubéole congénitale chez les enfants à la naissance, ni aucun signe d'atteinte sensorielle à l'âge de 2 ans. Sans pouvoir autant signifier qu'il n'y a "aucun risque" dans ce cas précis, avec le vaccin, le recul dont nous disposons permet largement de pondérer l'inquiétude très vive que cette exposition suscite et d'éviter une interruption de grossesse un peu trop systématique (26).

## **2.2 Les études épidémiologiques**

La recherche étiologique en épidémiologie est souvent issue d'observations cliniques. Par exemple, en 1961, GREGG ( ?) un ophtalmologiste australien a publié la description d'un nouveau type de cataracte congénitale qu'il liait subjectivement à la rubéole durant la grossesse de la mère. Ce type d'observation, utilisé comme point de départ permet de formuler des hypothèses qui sont tout d'abord testées par des études rétrospectives (cas-témoins) puis, le cas échéant, par des études prospectives (études de cohortes) afin d'identifier les facteurs de risque. Des études d'intervention peuvent ensuite être entreprises pour s'assurer que la modification des facteurs d'exposition est bien suivie d'une réduction de la morbidité.

### **2.2.1 Les études rétrospectives**

L'étude rétrospective (ou cas-témoins) s'organise comme suit :

Un groupe de personnes atteintes d'une maladie (les cas : ici, des nouveaux-nés malformés), et un groupe de personnes saines (les témoins) sont comparés quant à un facteur présumé étiologique auquel les uns et les autres auraient eu des chances égales d'être exposés dans le passé et qui aurait pu induire la maladie des cas parce que exposés de manière plus fréquente ou plus intense.

Ainsi, on effectue la recherche étiologique de la maladie donc d'une variable qui, statistiquement, est une variable dépendante et on procède rétrospectivement vers la variable indépendante, c'est-à-dire le facteur étiologique.

Leurs principaux avantages sont une réduction des effectifs, une durée d'étude courte et un coût peu important ; elles peuvent également être utilisées pour des maladies rares dont on peut a posteriori, rassembler les cas survenus

dans une collectivité (hospitalière par exemple) et que l'on peut comparer avec un groupe de sujets non atteints.

Cependant, l'inconvénient principal tient aux biais qui peuvent s'introduire dans le choix des deux populations et sur le mode d'interrogatoire, puisque l'on cherche à obtenir des mères des renseignements antérieurs à la naissance de leur enfant et que celles-ci, traumatisées d'avoir donné naissance à un enfant malformé risquent de déformer les faits.

Il arrive en effet que l'ensemble des cas sélectionnés au départ d'une étude ne puisse être retenu. Le problème qui se pose alors est celui de la possibilité d'un biais, c'est-à-dire la situation suivante : le facteur de risque est-il plus ou moins associé aux cas exclus qu'il ne l'est aux cas retenus ?

Si les cas exclus, et s'ils sont nombreux, représentent un sous-ensemble où l'association au facteur de risque est différente de celle qui prévaut chez les cas retenus, un biais de sélection est présent qui peut fournir une estimation systématiquement plus faible ou plus forte du risque relatif.

On exclut souvent des cas parce qu'une fraction des personnes du groupe refuse de répondre au questionnaire ou parce que l'investigateur exclut volontairement des cas atteints d'une maladie qui, à son avis, n'a rien à voir avec le facteur de risque étudié (exclusion résultant souvent plus d'un jugement discutable que d'une pratique reconnue comme objective) ou parce que des dossiers médicaux ont été perdus.

Quant au choix des témoins, il est impératif que cas et témoins soient comparables pour des variables capables d'influencer la maladie et l'exposition.

Néanmoins, le meilleur exemple de l'intérêt de ce type d'enquête est celui du diéthylstilbestrol puisque c'est ainsi qu'a été établi un lien entre les adénocarcinomes du vagin chez les enfants et la prise de cette substance pendant la grossesse par la mère (71, 82).

## 2.2.2 Les études prospectives

Plusieurs termes différents sont utilisés pour désigner les études prospectives : études de cohorte, études d'incidence, études prospectives, études longitudinales. Chacun de ces qualificatifs met l'accent sur un aspect particulier de l'étude : le terme cohorte désigne le groupe étudié ayant en commun au moins une caractéristique (femmes enceintes par exemple) ; le terme incidence est utilisé car un ratio peut être déduit de ce type d'étude (ce qui n'est pas possible dans une étude cas-témoins) ; le terme prospective sous-entend que le groupe étudié est suivi dans le temps ; le terme longitudinal signifie que les sujets de l'étude une fois identifiés sont suivis individuellement durant toute l'étude.

L'objectif de cette étude est de comparer différentes cohortes. Ainsi, il est possible de suivre 2 groupes de femmes : une cohorte de femmes enceintes exposées à un type de médication pendant la grossesse et une autre cohorte de femmes enceintes non exposées à la dite médication.

L'étude étant analytique, la médication est présumée être un facteur de risque. L'observation suivie des grossesses pourra donner des indications, par exemple, sur les avortements spontanés, sur les malformations congénitales, sur l'efficacité de la médication, etc...

Voilà une caractéristique particulière des études de cohorte : elles identifient un facteur de risque au départ de l'étude et le suivi est compatible avec plusieurs types différents d'objectifs. Autrement dit, le départ s'effectue avec une variable indépendante et le suivi permet d'apprécier le développement de différentes variables dépendantes.

Toutefois, habituellement, l'investigation ne prend en considération qu'une seule variable dépendante et en fait le but de sa recherche (effet d'un médicament sur l'issue des grossesses).

Ces études échappent aux biais des études rétrospectives et leurs conclusions sont a priori plus solides.

Cependant, elles souffrent également de difficultés d'interprétation compte tenu essentiellement de la multiplicité des expositions simultanées (médicamenteuses en particulier) et de l'importance des effectifs nécessaires pour pouvoir affirmer que les malformations observées sont bien induites par un ou des xénobiotiques et ne sont pas le fruit d'une coïncidence. De plus, ce type d'étude nécessite une longue période d'observation, elle est très coûteuse et ne convient qu'aux maladies relativement communes.

Il peut également se poser le problème des "sujets perdus" en cours d'étude. En effet, les sujets doivent se présenter à des examens périodiques ou tout au moins compléter un formulaire d'observation à intervalles réguliers. Si l'étude dure plusieurs années, un certain nombre d'entre eux seront, pour diverses raisons, "perdus" en cours de route. L'incidence de la maladie sera alors sous-estimée si l'on estime que les sujets perdus ont quitté la région pour se faire traiter ou au contraire, sur-estimée si l'on estime qu'ils sont moins enclins à se déplacer que ceux qui ne développent pas la maladie (71, 82).

## Comparaison entre études rétrospectives et prospectives

Rétrospectives	Prospectives
+ L'étude nécessite peu de temps	– Nécessite une longue période d'observation
+ faible coût	– Très coûteuse
+ particulièrement adaptée aux maladies rares	– Ne convient qu'aux maladies relativement communes
+ peu de problèmes éthiques	– Beaucoup de problèmes éthiques
+ volontariat non indispensable	– Volontariat indispensable
+ nécessite peu de sujets	– Nécessite beaucoup de sujets
+ pas de problème de déperdition de sujets	– Problèmes de déperdition en cours d'étude
– biais fréquents dans la sélection des témoins	+ Moins de biais dans la sélection des témoins
– Recueil des données souvent biaisé	+ Moins de biais dans le recueil des données
– On ne peut pas déterminer l'incidence de la maladie	+ On peut déterminer l'incidence de la maladie
– Approximation dans le calcul du risque relatif	+ Le risque relatif peut être calculé avec précision

Avantages : +

Inconvénients : – (71, 82).

***PARTIE III :***  
**TOXICITE DES ANALGESIQUES**  
**PERIPHERIQUES SUR L'UNITE**  
**FOETO-MATERNELLE**

Comme nous l'avons vu précédemment, le terme fréquemment utilisé de barrière placentaire n'est pas exact car, en fait, toutes les drogues traversent le placenta à des degrés variables, à l'exception des drogues composées en grande partie d'ions organiques, qui traversent peu ou pas du tout, comme l'héparine ou l'insuline (74). La tragédie du thalidomide, à la fin des années 1950 et au début des années 1960, a bouleversé le monde qui a réalisé que l'utilisation de médicaments par la mère pouvait causer de graves malformations du fœtus ; le plus alarmant pour la communauté médicale étant peut être le fait que cette drogue avait été testée expérimentalement sur des modèles animaux et qu'elle s'était révélée sans effet tératogène. Deux facteurs, cependant, ne pouvaient pas être prévus :

- les gènes humains sont beaucoup plus sensibles à la thalidomide que les gènes des animaux utilisés (en l'occurrence le Rat alors qu'elle est tératogène chez l'Homme, la Souris et le Lapin),

- les dommages sur l'embryon humain surviennent à un stade très précoce de la grossesse.

Ainsi, une substance qui semblait être un sédatif idéal de la femme enceinte s'est en fait révélée désastreuse.

De plus, les effets à long terme de l'absorption d'une drogue in utero peuvent être révélés plusieurs années après, comme ce fut le cas du diéthylstilbestrol (DISTILBENE\*) qui a provoqué, vers l'âge de 20 ans, des adénocarcinomes vaginaux chez les filles de mères traitées par ce produit au cours de leur grossesse.

Il en résulte donc que de strictes précautions doivent être requises lors de l'utilisation de n'importe quel médicament chez une femme enceinte (75).

Paradoxalement, l'arrêt de certaines thérapeutiques est une erreur grave pour la mère (mères traitées par anti-épileptiques, anti-hypertenseurs) ; et

l'absence de traitement pour des pathologies telles que diabète et infections est lourde de conséquences pour le fœtus (91).

L'équilibre entre le bénéfice et le risque de tout traitement doit toujours être soigneusement pesé par le médecin prescripteur qui doit également tenir un rôle important en ce qui concerne l'automédication. Le fœtus et la mère doivent toujours être considérés comme une unité, par exemple, quand une infection maternelle met à la fois en danger la mère et l'enfant, l'utilisation d'antibiotiques est indiscutable.

En conséquence, des conditions strictes d'utilisation devraient être appliquées à toutes les molécules administrées pendant la grossesse et seuls les agents pour lesquels l'on dispose d'un certain recul et dont on est sûr qu'ils sont sans danger pour l'unité foeto-maternelle devraient être prescrits (75).

Les analgésiques périphériques dits aussi non morphiniques car dépourvus d'effets toxicomanogènes appartiennent à des groupes chimiques très divers. Ils sont caractérisés par leur site d'action, directement au niveau du foyer lésionnel, et par un effet biochimique commun, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, au moins partiellement impliqué dans leurs actions pharmacologiques. Certains d'entre eux possèdent en outre des propriétés antipyrétiques (salicylés, dérivés du para-aminophénol et de la pyrazolone) et des propriétés anti-inflammatoires plus développées (acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS) ; d'autres composés n'ont que des propriétés analgésiques (glafénine, floctafénine).

Ces produits dont l'effet antalgique est inférieur à celui de la morphine et de ses dérivés, sont utilisés dans le traitement des douleurs d'intensité modérée, principalement d'origine inflammatoire. Le choix de l'antalgique est d'avantage orienté par des critères d'exclusion fondés sur la toxicité aigue ou chronique, la possibilité d'interactions médicamenteuses et la pathologie du

patient que par des différences dans l'intensité de leur action, différences habituellement mineures dans les indications courantes.

Ces produits sont très fréquemment consommés en l'absence de prescription médicale et nous allons donc étudier les risques qu'encourraient une femme enceinte et son foetus exposés à l'un de ces médicaments (5).

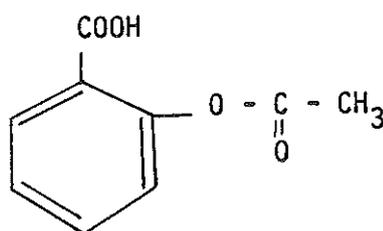
## Chapitre 1

# L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE ET LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS (AINS)

### 1.1 Rappels pharmacologiques

L'acide acétylsalicylique, dérivé de l'acide salicylique ou acide ortho-hydroxybenzoïque, synthétisé par le chimiste Hofmann a été introduit en thérapeutique par Dreser en 1899 et commercialisé sous le nom de marque "aspirine", passé depuis 1919 dans le domaine public.

Sa formule chimique est :



Il appartient à la grande famille chimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui peuvent être regroupés en :

- salicylés,
- dérivés indoliques : indométacine, oxamétacine,...

- dérivés arylcarboxyliques : diclofénac, ibuprofène,...
- dérivés oxicams : piroxicam, ténoxiam,...
- dérivés fénamates : acide niflumique, acide ménénamique,...
- dérivés pyrazolés : phénylbutazone.

## **1.1.1 Propriétés pharmacologiques**

### **1.1.1.1 Propriété antalgique**

L'aspirine est, dès 1 g/jour, un bon antalgique sur les douleurs d'intensité faible ou modérée surtout si celles-ci sont d'origine inflammatoire. Après une dose unique l'effet dure de 2 à 6 h selon les sujets, la latence de l'effet dépendant surtout de la forme pharmaceutique utilisée (17).

### **1.1.1.2 Propriété anti-inflammatoire**

Dans une réaction inflammatoire aiguë, ils favorisent la guérison en s'opposant aux signes cardinaux de l'inflammation, mais, en revanche, ils n'enrayent pas les processus inflammatoires chroniques et n'agissent alors que par leur effet antalgique.

Cette action n'apparaît qu'à partir de 3 g/jour d'aspirine et est nette à partir de 4 à 5 g/jour (17).

### **1.1.1.3 Propriété antipyrétique**

Les salicylés abaissent la fièvre sans provoquer d'hypothermie. Le mécanisme d'action serait une vaso-dilatation périphérique, augmentant la thermolyse et, surtout une régulation centrale du "thermostat" hypothalamique (peut être par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines PG E<sub>1</sub> et PG E<sub>2</sub>) (17).

#### **1.1.1.4 Effet anti-agrégant plaquettaire et anti-vitamine K**

L'administration d'aspirine prolonge le temps de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cet effet est peu important chez des sujets normaux alors qu'il peut être intense chez des sujets hémophiles ou atteints de la maladie de Willebrand ; il apparaît dès la dose de 150 mg/jour d'aspirine.

Il serait dû à l'inhibition réversible (AINS) ou irréversible (aspirine) de la cyclo-oxygénase plaquettaire.

L'effet anti-vitamine K de l'aspirine ne s'observe qu'avec les fortes posologies (> 5 g/jour) et peut être à l'origine d'hypothrombinémies graves en cas d'insuffisance hépatique ou de traitement anti-coagulant préalables (17).

#### **1.1.1.5 Autres propriétés**

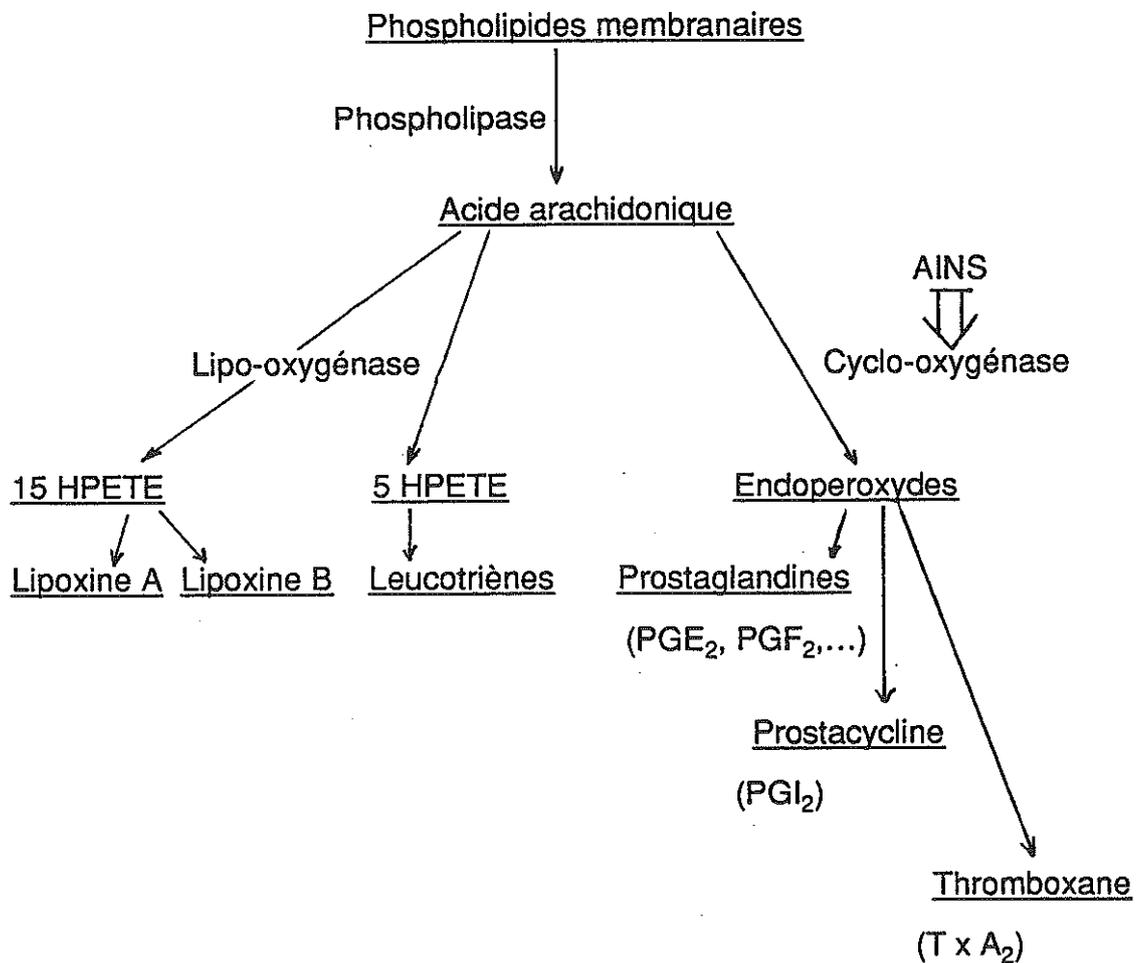
Outre les 4 propriétés de l'aspirine précédemment citées, celle-ci agit sur l'élimination de l'acide urique mais cette action varie selon la dose utilisée. En effet, à faibles doses, elle entraîne une hyperuricémie par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale de l'acide urique alors qu'à fortes doses, elle diminue l'uricémie par diminution de la fixation protéique d'où une augmentation de la fraction libre ultra-filtrable par le glomérule (17).

### **1.1.2 Mécanisme d'action des AINS**

Les AINS agissent au moment de la phase précoce de l'inflammation (phases vasculaire et cellulaire) essentiellement par inhibition de la cyclo-oxygénase responsable de la formation des différentes prostaglandines et du thromboxane A<sub>2</sub>. Cette action permet de rendre compte, du moins en partie, des propriétés antalgique et anti-inflammatoire de l'aspirine et substances apparentées.

En effet, les prostaglandines sensibilisent les récepteurs périphériques de la douleur à l'action algogène d'autres médiateurs (bradykinine et histamine) : les AINS s'opposent donc à cet effet de sensibilisation et diminuent la douleur. Cette inhibition de la cyclo-oxygénase aboutit à un effet soit irréversible par acétylation d'une sérine au niveau du site actif de l'enzyme (cas de l'aspirine) soit réversible (cas des autres AINS).

Cette acétylation explique également l'action anti-agrégante plaquettaire de l'aspirine (17).



Métabolisme de l'acide arachidonique : voie de la lipo-oxygénase aboutissant à la synthèse des leucotriènes et voie de la cyclo-oxygénase aboutissant à la synthèse des prostaglandines, de la prostacycline et du thromboxane (40).

L'autre grande voie du métabolisme de l'acide arachidonique, celle de la lipo-oxygénase, aboutit également à la formation de produits pro-inflammatoires, les leucotriènes notamment. Actuellement, en clinique, on ne dispose pas d'AINS capables d'inhiber spécifiquement cette voie ; au contraire, ils pourraient la favoriser, de façon indirecte, par déviation du métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie qui n'est pas inhibée.

D'autres mécanismes d'action ont été attribués aux AINS (découplage de la phosphorylation oxydative, action sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles, captation de radicaux libres réactifs) mais la plupart ne sont encore qu'hypothétiques (17).

### **1.1.3 Interactions médicamenteuses**

- + anti-coagulants oraux : augmentation du risque hémorragique par déplacement protéique.
- + sulfamides hypoglycémiantes : augmentation du risque hémorragique par déplacement protéique.
- + diurétiques et autres anti-hypertenseurs : risque d'HTA car les prostaglandines antagonisent les effets des anti-hypertenseurs.
- + pansements digestifs, cimétidine, alimentation : diminution de la biodisponibilité de l'AINS. Cette interaction est utilisée en clinique pour diminuer la toxicité gastrique des AINS.
- + lithium : potentialisation des effets du lithium par diminution de son excrétion rénale.
- + dispositifs intra-utérins : diminution de leur efficacité.
- + méthotrexate : augmentation de la toxicité du méthotrexate par défixation protéique et inhibition de sa sécrétion tubulaire (17).

## **1.1.4 Incidents et accidents**

### **1.1.4.1 Toxicité digestive**

La toxicité digestive des AINS est à prédominance gastrique et n'est pas dissociable de leur activité anti-inflammatoire. Il peut s'agir :

- de signes fonctionnels banals (brûlures, douleurs, nausées...),
- d'une atteinte de la muqueuse gastrique : pétéchies, érosions, ulcères...,
- de micro-saignements,
- d'une hémorragie digestive.

Il n'existe pas de corrélation entre les signes subjectifs et les signes organiques et différents facteurs interviennent dans la génèse de cette atteinte (sensibilité individuelle, terrain, stress, consommation d'alcool, forme galénique, etc...) (17).

### **1.1.4.2 Toxicité rénale**

Il existe 4 types d'atteintes rénales :

- Néphropathie aux analgésiques : il s'agit d'une nécrose papillaire due à l'abus d'antalgiques, favorisée par l'association au paracétamol ou à la phénacétine.
- Insuffisance rénale oligurique : elle est due à une diminution du débit de filtration glomérulaire et survient le plus souvent chez des sujets âgés, cirrhotiques, insuffisants cardiaques, etc...
- Néphrite interstitielle d'origine immuno-allergique.
- Néphrite interstitielle avec syndrome néphrotique : elle survient après plusieurs semaines ou mois de traitement et l'AINS le plus fréquemment mis en cause est le fénoprofène (17).

#### **1.1.4.3 Toxicité hépatique**

La fréquence de cette atteinte est faible mais variable d'un AINS à l'autre. Il s'agit en général d'une hépatite aiguë cytolytique, anictérique, généralement bénigne et régressive à l'arrêt du traitement (17).

#### **1.1.4.4 Effets cutanés**

Tous les AINS peuvent être à l'origine de toxidermies de gravité et de fréquence variables.

Il peut s'agir :

– d'urticaires : c'est l'atteinte cutanée la plus fréquente, elle est généralement liée à l'aspirine et serait due à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Elle peut être associée à d'autres manifestations évocatrices d'un mécanisme immuno-allergique (asthme, angioedème),

– de dermatoses bulleuses,

– d'érythème pigmenté fixe,

– de vascularites. (17)

#### **1.1.4.5 Toxicité hématologique**

Les 3 lignées sanguines peuvent être atteintes : ont en effet été observées après traitement par AINS des aplasies médullaires, des agranulocytoses, des anémies, des inhibitions de l'agrégation plaquettaire et des thrombopénies (17).

#### **1.1.4.6 Effets bronchopulmonaires**

La fréquence de l'intolérance à l'aspirine est faible dans la population générale mais beaucoup plus élevée chez les sujets allergiques. Elle se manifeste surtout sous la forme d'un asthme fréquemment associé à une polypose nasale. Elle est croisée avec tous les autres AINS, et l'est parfois aussi avec le paracétamol ou la tartrazine (E 102).

Il ne s'agirait pas d'un mécanisme immuno-allergique mais d'une formation accrue de leucotriènes broncho-constricteurs selon la voie de la lipo-oxygénase (17).

#### **1.1.4.7 Effets sur le système nerveux et les organes sensoriels**

Une atteinte auditive avec tintements d'oreille, céphalées est le premier signe d'un surdosage en aspirine ; il s'ensuit une baisse d'audition, mais ces signes sont régressifs à l'arrêt du traitement.

Des atteintes oculaires peuvent apparaître, le type de l'atteinte étant variable selon les AINS.

La plupart des AINS ont des effets neurologiques centraux : les plus courants sont les céphalées et les vertiges.

## 1.2 Expérimentation animale

### 1.2.1 AINS indoliques et dérivés

#### 1.2.1.1 Indométacine

(INDOCID\*)

\* Etude de reproduction sur 2 générations de Souris et de Rats à des doses supérieures de 30 à 160 fois la dose seuil anti-inflammatoire.

<u>Espèce</u>	<u>Dose administrée</u> <u>mg/kg/jour</u>	<u>Voie</u>	<u>Nombre d'animaux</u> <u>par lots</u>	<u>Effets</u> <u>observés</u>
Souris	0,5 - 1,2	PO	20 M 20 F	Pas d'action néfaste sur la fertilité, le développement foetal, la survie des nouveaux-nés
Rat	0,5	PO	26 F 13 M	Aucune anomalie

De nombreux auteurs ont évoqué la possibilité pour les produits inhibiteurs des prostaglandines, administrés en fin de gestation d'entraîner une toxicité sur les neurones foetaux. Chez le rat, l'indométacine administrée à 2 mg/kg/jour pendant les 3 derniers jours de la gestation est sans effet toxique. C'est seulement à la dose de 4 mg/kg, dose toxique pour la mère qu'apparaissent des modifications des neurones chez le foetus.

\* Etude tératogène

<u>Espèce</u>	<u>Dose administrée</u> <u>mg/kg/jour</u>	<u>Voie</u>	<u>Période d'adm.</u> <u>au cours de la</u> <u>gestation</u>	<u>Nombre d'animaux</u> <u>par lots</u>	<u>Effets</u> <u>observés</u>
Souris	0,5 - 1,2	PO	6e au 15e jour	20	Aucun phénomène tératogène
	4	PO	6e au 15e jour	20	Ralentissement de la croissance maternelle Lésions gastro-intestinales - Diminution du poids des foetus
Rat	0,5 - 1	PO	6e au 15e jour	20	Pas d'action sur le poids des foetus
	2 - 4	PO	6e au 15e jour	20	Aucun phénomène tératogène - pas de malformations externes ou viscérales

D'autre part, l'indométacine, comme la phénylbutazone et l'aspirine ont retardé le déclenchement de la parturition chez le rat mais pas chez le lapin (48).

### **1.2.1.2 Sulindac**

(ARTHROCINE\* cps 100 et 200 mg)

\* Souris : 10 – 20 – 40 – 60 mg/kg/jour du 6ème au 15ème jour de gestation : pas d'effet tératogène.

A 60 mg/kg/jour, on observe cependant une diminution du gain de poids des mères et de la taille des foetus ainsi qu'une mortalité maternelle plus importante.

\* Lapin : 20 – 40 – 60 mg/kg/jour du 7ème au 15ème jour de gestation : pas d'effet tératogène.

\* Rat : 10 – 20 – 40 mg/kg/jour du 6ème au 15ème jour de gestation : pas d'effet tératogène.

A 40 mg/kg/jour, on observe une diminution du gain de poids des mères et du poids des foetus.

Aux doses de 20 et 40 mg/kg/jour on observe une augmentation du nombre de petits morts au jour 1 suivant la parturition (49).

## **1.2.2 AINS Aryl Carboxyliques**

### **1.2.2.1 Acide tiaprofénique**

(SURGAM\*)

L'acide tiaprofénique ne semble pas présenter d'effet tératogène chez la souris, qu'il soit administré pendant les premiers jours de gestation, pendant la période d'organogénèse ou en fin de gestation.

Il lui incombe cependant un léger retard de développement foetal quand il est administré pendant les premiers jours de gestation (29).

#### **1.2.2.2 Alminoprofène**

(MINALFENE\*)

L'alminoprofène ne présente aucun pouvoir tératogène ou toxique chez la Souris et le Rat.

Chez le Lapin, espèce particulièrement sensible, l'alminoprofène semble présenter une potentialité tératogénique comparable à celle des produits de référence (44).

#### **1.2.2.3 Diclofénac**

(VOLTARENE\*)

Pas d'effet tératogène sur les 3 espèces étudiées (Rat – Souris – Lapin) (45).

#### **1.2.2.4 Etodolac**

(LODINE\*)

Pas d'action tératogène ou embryotoxique chez les 3 espèces (Rat-Souris – Lapin). Comme les autres AINS, LODINE\* provoque une prolongation de la gestation des femelles traitées (55).

#### **1.2.2.5 Fenbufène**

(CINOPAL\*)

Chez le Rat, il n'a pas été observé de modifications de la copulation, de la fertilité et de la taille des embryons. La plus forte dose (60 mg/kg/jour) a

entraîné une faible augmentation de la fréquence des morts-nés et une légère diminution du poids à la naissance.

Chez la Souris, aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été mis en évidence.

Aucun effet sur la lactation n'a été noté quelles que soient la dose et l'espèce (46).

#### **1.2.2.6 Fénoprofène**

(NALGESIC\*)

Aucun effet tératogène n'a pu être observé chez le Rat et le Lapin après administration de 100 mg/kg/jour. Ne perturbe pas les capacités reproductives du Rat mâle et femelle (47).

#### **1.2.2.7 Flurbiprofène**

(CEBUTID\*)

Les études de fertilité ont été faites chez le Rat, les études de tératogénèse chez la Souris, le Rat et le Lapin, les études de toxicité péri et post-natales chez le Rat et les études sur le travail et la mise bas sur 2 souches de Rat.

Le produit n'a pas altéré la fertilité chez le Rat et n'a pas été tératogène chez la Souris, le Rat ou le Lapin. On a observé chez le Rat, un retard d'apparition du travail puis une prolongation de celui-ci avec une augmentation de la mortalité maternelle et foetale. Ces résultats ont été signalés pour d'autres AINS et sont probablement dus à l'inhibition de la production des prostaglandines et de l'agrégation plaquettaire (41).

### **1.2.2.8 Ibuprofène**

(BRUFEN\*)

Pas d'effets adverses sur la fertilité des Rats, sur leur capacité reproductrice ni sur la croissance et la survie des jeunes. Les doses utilisées dans ces études étaient de 75 à 180 mg/kg.

Ainsi, des rates furent mises sous Ibuprofène aux doses quotidiennes de 180, 60, 20 et 7,5 mg/kg par voie orale du 1er au 20ème jour de gestation. Les doses supérieures à 20 mg/kg furent toxiques pour les parents mais n'affectèrent ni le poids, ni la taille, ni la survie des foetus. Une très faible différence dans l'incidence de survenue de foetus anormaux a été notée entre le groupe traité et le groupe témoin.

Chez des rates traitées par 20 et 7,5 mg/kg/jour du 1er jour jusqu'au terme de la gestation, soit pendant 21 jours, aucune affection n'a été constatée sur la progéniture (42).

### **1.2.2.9 kétoprofène**

(PROFENID\* – BI-PROFENID\*)

Se montre dépourvu d'activité tératogène chez la souris, la rate et la lapine quand il est administré durant la période d'organogénèse pendant 11 jours consécutifs, aux doses quotidiennes en 2 prises orales, de 12 mg/kg chez la souris et la lapine et de 9 mg /kg chez la rate (52).

### **1.2.2.10 Naproxène**

(APRANAX\*)

L'administration aux doses de 15, 30 et 60 mg/kg/jour à des lapines pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 20ème jour de la

gestation n'a entraîné aucun effet sur la fécondité, la gestation et le nombre de foetus vivants.

Chez la rate, le début du travail peut être retardé sans que la mortalité maternelle ou foetale dépasse celle observée chez les témoins (inhibition de la synthèse des prostaglandines).

Tératogénèse : aucune anomalie du squelette ou des viscères, aucune altération pathologique n'a été observée chez les foetus de rates ou de lapines gravides traitées pendant l'organogénèse à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour ou de souris traitées à des doses de 30 à 50 mg/kg/jour (53).

### **1.2.3 AINS dérivés oxicams**

#### **1.2.3.1 Piroxicam**

(FELDENE\*)

Dans les études effectuées sur le Lapin, le Piroxicam à des doses de 2 à 5 et 10 mg/kg se montre embryotoxique pour les mères, non tératogène et sans effet sur la mortalité embryonnaire, la viabilité des foetus et leur poids.

Chez le Rat, alors que le Piroxicam ne s'était montré ni directement embryotoxique ni tératogène et qu'il ne présentait pas d'effets sur la fertilité des mâles et des femelles, l'administration à des rates gravides de doses de 2-5 et 10 mg/kg/jour à partir du jour 15 après l'accouplement, entraîna des effets adverses en rapport avec la dose, très marqués avec la dose supérieure.

Les mères survécurent aux 3 doses lorsque le traitement était interrompu le jour 20 après l'accouplement (4 jours de traitement). A la dose de 5 mg/kg les mères supportèrent 5 administrations de piroxicam. Plus la dose était forte et le traitement long et plus élevée était la mortalité des mères (cf. tableau 1). Les causes de la mort (lésions gastro-intestinales ou travail prolongé avec expulsion incomplète des foetus morts) étaient presque certainement liées dans les 2 cas

ERRATA

- page 77 - Tableau 1

*Pourcentage de femelles mortes selon la durée du traitement (50)*

<i>DOSES</i>	<i>5 jours</i>	<i>6 jours</i>	<i>7 jours</i>	<i>8 jours</i>
<i>Témoins</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>2 mg/kg/jour</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>28</i>	<i>37</i>
<i>5 mg/kg/jour</i>	<i>0</i>	<i>14</i>	<i>50</i>	<i>28</i>
<i>10 mg/kg/jour</i>	<i>0</i>	<i>57</i>	<i>62</i>	<i>83</i>

- page 127 (4ème ligne), lire :

*"... la mère a absorbé 7,5 g de paracétamol..."*

- page 127 (9ème ligne), lire :

*"... d'autres médicaments tels que le céfadroxil..."*

- page 127 (16ème ligne), lire :

*"... la mère a absorbé entre 12 et 15 g de paracétamol..."*

- page 128 (17ème ligne), lire :

*"... d'une mère ayant absorbé 15 g de paracétamol à 31 semaines et 50 g à 32 semaines de grossesse..."*

- page 130 (21ème ligne), lire :

*"... en 2 prises de 10 et 15 g chacune..."*

à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par le Piroxicam (en particulier PG F<sub>2</sub> α nécessaire à la chute du taux de progestérone à terme).

Dans la présente étude, l'activité fut considérée comme étant en rapport avec la dose et avec la durée de traitement ainsi que le montre le tableau 2. Conséquence de la mortalité d'un côté et de la prolongation de la gestation et du travail de l'autre, le nombre de nouveaux-nés viables fut très faible dans le groupe traité (tableau 3).

Parmi les petits nés vivants, peu survécurent, soit en raison de l'anorexie pendant le travail prolongé soit en raison de la faiblesse des femelles entraînant une incapacité de manger les enveloppes et le placenta avec une dyspnée subséquente, soit parce que les mères présentaient une hypogalactie ou une agalactie.

**Tableau 1 : Pourcentage de femelles mortes selon la durée du traitement (50)**

<i>DOSES</i>	<i>5 jours</i>	<i>6 jours</i>	<i>7 jours</i>	<i>8 jours</i>
<i>Témoins</i>	22,0	22,1	22,0	21,9
<i>2 mg/kg/jour</i>	23,0	23,7	23,8	24,6
<i>5 mg/kg/jour</i>	23,6	24,0	24,0	24,8
<i>10 mg/kg/jour</i>	23,3	24,0	25,0	:pas de mise : bas

**Tableau 2 : Longueur de la gestation selon la durée du traitement (50)**

DOSES	5 jours	6 jours	7 jours	8 jours
Témoins	22,0	22,1	22,0	21,9
2 mg/kg/jour	23,0	23,7	23,8	24,6
5 mg/kg/jour	23,6	24,0	24,0	24,8
10 mg/kg/jour	23,3	24,0	25,0	:pas de mise : bas

**Tableau 3 : Nombre de nouveau-nés viables (50)**

DOSES	SURVIVANTS	TAUX A LA NAISSANCE	NOMBRE MOYEN DE PETITS VIABLES/ PORTEE
Témoins	326/326	(100 %)	11,2
2 mg/kg/jour	70/159	( 44 %)	3,9
5 mg/kg/jour	45/153	( 29 %)	2,5
10 mg/kg/jour	51/116	( 44 %)	4,2

### 1.2.3.2 Ténoxicam

(TILCOTIL\*)

La recherche d'un effet tératogène a été étudié chez la Souris Fullingsdorg (1 – 2 – 4 et 8 mg/kg per os de Tenoxicam du 6ème au 15ème jour de gestation), chez le Rat Sprague-Dawley (1 – 2 – 4 – 8 et 12 mg/kg du 6ème au 15ème jour de gestation). Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence.

La recherche d'une toxicité péri et post-natale a été réalisée chez des rates qui ont reçues per os 0,25 – 0,5 – 1 et 2 mg/kg/jour de Ténoxicam du

18ème jour de gestation au 21ème jour de lactation. La date de la délivrance a été plus tardive et les phases de travail prolongées. Aucune anomalie viscérale n'a été enregistrée dans la descendance (51).

#### **1.2.4 AINS fénamates : acide niflumique**

(NIFLURIL\*)

Etude sur des lots de 40 Rats, 40 Souris et 20 Lapins à des doses de 10 – 25 et 50 mg/kg/voie orale.

Aucune anomalie macroscopique ou microscopique de la descendance n'a été observée au cours de cette étude (54).

### **1.3 Enquêtes épidémiologiques**

#### **1.3.1 Généralités**

Les AINS tels que l'aspirine, l'indométacine, l'ibuprofène et le naproxène ont pour effet pharmacologique principal l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et ceci grâce à une action inhibitrice sur la cyclo-oxygénase responsable de la 1ère étape de la conversion métabolique du précurseur, l'acide arachidonique, en un cycle endoperoxyde instable. D'autres enzymes intervenant dans la synthèse des prostaglandines peuvent aussi être inhibées et l'administration de tels produits peut par conséquent conduire à l'inhibition totale de la production des prostaglandines et thromboxanes. De plus, inhiber la voie de la cyclo-oxygénase peut conduire à une augmentation de la stimulation de la voie de la lipo-oxygénase et donc à une surproduction de produits tels que les leucotriènes, responsables eux aussi d'effets physiopathologiques.

### 1.3.1.1 Passage placentaire et pharmacocinétique

====> Aspirine :

Les études de pharmacocinétique chez l'Homme (revues par Lévy en 1981) ont montré que les salicylés ingérés par la mère avant la délivrance sont retrouvés dans le plasma du cordon ombilical ou dans celui du nouveau-né. Bien que les salicylés libres traversent apparemment le placenta rapidement, l'équilibre des concentrations mère/foetus est obtenu assez lentement (60 à 90 mn) et ceci à cause de la fixation aux protéines plasmatiques maternelles.

L'élimination du salicylé par le nouveau-né est assez lente car la glycurono-conjugaison est encore inefficace ; l'excrétion urinaire est réduite et ceci est associé à un taux relativement bas de la filtration glomérulaire chez le nouveau-né (33).

====> AINS autres que l'aspirine :

Il a été montré que l'indométacine traversait aussi le placenta et l'équilibre des concentrations mère/foetus est encore plus lent à obtenir que pour les salicylés (81).

Le naproxène traverse aussi le placenta humain (112) et chez les moutons. Il exerce également un effet constricteur sur les artères de l'agneau.

La pharmacocinétique des AINS pendant la période périnatale est très mal connue : fixation aux protéines, biotransformations, volumes de distribution, clairances, peuvent être différents entre des animaux jeunes et des adultes, entre un foetus né avant terme et un foetus né à terme.

### 1.3.1.2 Administration pendant la grossesse

#### ====> Prescriptions médicales

Les AINS sont très utilisés dans la population générale, pour traiter des maladies du collagène, de nombreuses formes d'arthrites, des douleurs d'origines diverses, etc... Quand une femme enceinte, avec de telles maladies sous-jacentes (polyarthrite rhumatoïde par exemple), a besoin d'un traitement par ces drogues, les effets secondaires potentiels sur le fœtus doivent être pesés avec précaution par rapport au besoin de traiter l'affection primaire.

Divers AINS ont été utilisés pour retarder un travail survenant prématurément. En effet, de nombreuses prostaglandines jouent un rôle dans la progression du travail à terme et aussi certainement dans celle du travail avant terme. Elles provoquent des contractions rythmiques du myomètre et interviennent dans le ramollissement et l'ouverture du col de l'utérus : pendant le travail prématuré, les concentrations plasmatiques d'un des principaux groupes de métabolites de la cascade des prostaglandines (PGFM) sont augmentées. L'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (acide flufenamique ou indométacine) ramène les concentrations plasmatiques de ces métabolites jusqu'au taux normal (94, 115). L'administration de ces produits à des rats ou à des singes rhésus prévient ou diminue les contractions spontanées de l'utérus et prolonge la gestation, retarde le déclenchement normal du travail (1, 18, 77, 103, 108).

De plus, 2 études sur des femmes enceintes ont montré une corrélation entre l'ingestion d'aspirine et un retard du déclenchement de l'accouchement normal à terme (22, 62).

Toutes ces études ont conduit à l'administration d'AINS et en particulier d'indométacine dans le traitement du travail prématuré, avec, cependant tous les effets secondaires potentiels encourus par le fœtus.

#### ====> Automédication

De nombreux produits contiennent des salicylés et il est probable que de nombreuses femmes et leur foetus soient à leur insu et de façon répétitive exposées aux salicylés pendant leur grossesse.

L'aspirine figure au premier rang des médicaments pris en automédication au cours de la grossesse, 70 % des médicaments pris au cours de la grossesse l'étant sans prescription médicale (90).

#### **1.3.1.3 Effets foetaux et périnataux**

##### ====> Effets généraux

– Chez les rongeurs, de fortes doses de salicylés pendant la gestation précoce sont associées à une augmentation de l'incidence des malformations congénitales en particulier du squelette (56, 109).

– L'aspirine est embryotoxique chez le Rat et le Singe Rhésus (114) ; cependant, la fréquence des anomalies est plus élevée chez le Rat et est associée à de plus fortes concentrations plasmatiques pour des doses équivalentes.

– On observe également chez les chiennes Beagle une augmentation des malformations foetales (fentes palatines, anomalies cardio-vasculaires, micrognathie) (88) mais uniquement pour de très fortes doses d'aspirine (400 mg/kg/jour) ce qui engendrerait une toxicité maternelle.

– Quand elle est administrée plus tard au cours de la gestation à des Souris, l'aspirine augmente la fréquence de mort foetale.

– Mc Niel (68) et Turner et Collins (104) ont suggéré que l'ingestion d'aspirine tôt pendant la gestation pouvait augmenter les risques des défauts congénitaux.

– Nelson et Forfar (73) ont fait des observations similaires et Saxen (92) a trouvé que la prise d'aspirine au cours de la grossesse augmentait la fréquence des fentes palatines.

– Cependant, les études ultérieures n'ont pas permis de confirmer la corrélation entre l'ingestion de salicylés tôt pendant la grossesse et un risque plus élevé de malformations congénitales ou entre l'ingestion de salicylés et un poids de naissance ou un devenir de grossesse.

====> Effets généraux circulatoires

– Après administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines à des agneaux foetaux, le débit du sang affluant au niveau du cerveau, du tractus gastro-intestinal, du foie, du rein ainsi que le débit sanguin au niveau de la circulation périphérique paraissent plus faibles alors que l'on observe une petite augmentation du débit du sang affluant au niveau du myocarde, des glandes surrénales et du placenta (34).

– Bien que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ne peut affecter directement le débit sanguin rénal, Walker et Mitchell ont suggéré en 1978 que la production rénale des prostaglandines pouvaient moduler l'homéostasie du fœtus, c'est-à-dire les transferts de sel et d'eau. En effet, l'administration d'indométacine à des singes rhésus peut provoquer un oligohydramnios (76), certainement directement en rapport avec une réduction du débit urinaire foetal et probablement influencé par la potentialisation de l'action hydro-osmotique de l'aspirine vasopressive (3).

De tels effets ont été signalés dans la grossesse humaine (13, 36).

====> Effets sur la circulation ombilico-placentaire

Les effets des AINS sur cette circulation ne sont pas clairement définis.

– Chez le veau foetal, les  $PGE_2$  et  $PGF_{2\alpha}$  diminuent le débit sanguin ombilical (78). Une injection sélective de ces prostaglandines directement dans la circulation ombilico-placentaire de l'agneau foetal augmente la résistance vasculaire ombilico-placentaire et diminue le débit sanguin ombilical (6). Ces 2 substances provoquent aussi une vaso-constriction des artères ombilicales humaines in vitro (106).

– Seule la prostacycline ( $PGI_2$ ) peut relaxer les artères ombilicales. Cet effet est plus net dans un milieu pauvre en oxygène et semble être un important mécanisme de défense lors d'une hypoxémie foetale (105). Inhiber la synthèse de la prostacycline peut donc être lourde de conséquences dans ce cas.

– L'aspirine administrée à l'agneau foetal augmente le débit sanguin ombilico-placentaire (34). Cependant, l'indométacine produit une constriction des vaisseaux sanguins ombilicaux (67).

– Au total, malgré ces possibles changements de la circulation ombilico-placentaire induits par les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, l'oxygénation foetale n'est apparemment pas touchée car ces produits stimulent les mouvements respiratoires foetaux et augmentent donc la consommation d'oxygène du foetus.

#### ====> Effets sur le canal artériel et le ventricule droit

Normalement, chez le foetus au repos, le canal artériel est maintenu ouvert par l'action des prostaglandines (19, 20, 21), en particulier la  $PGE_2$  et la prostacycline ( $PGI_2$ ) produite localement.

– L'administration de salicylate de sodium ou d'indométacine à des rates ou à des lapines gestantes, provoque une constriction du canal artériel du foetus, constriction évaluée par examen direct puis mesurée après congélation rapide des foetus (96). Après que l'aspirine ait été administrée au foetus, la pression artérielle pulmonaire est augmentée, le débit sanguin traversant, le

canal artériel est diminué indiquant une augmentation de la résistance au flux traversant le canal artériel et donc une constriction du canal. Ceci est confirmé par un examen visuel direct ultérieur.

Des effets foetaux similaires ont été signalés avec l'indométacine administrée à des brebis gestantes (60).

– Levin (61) a montré une augmentation du nombre des morts foetales quand l'indométacine est administrée à la brebis mais ceci n'est pas observé chez les singes rhésus (76).

– Chez la femme, la corrélation entre ingestion maternelle d'aspirine et augmentation de la mortalité foetale et abaissement du poids de naissance peut être liée à cette constriction du canal artériel ainsi qu'à la diminution du flux sanguin ombilico-placentaire.

– L'hypertension pulmonaire induite, décrite ci-dessus, peut avoir de nombreuses conséquences. Les vaisseaux pulmonaires sont exposés à une pression de perfusion et à un débit sanguin élevés (34). L'augmentation de la post-charge du ventricule droit due à la constriction du canal artériel peut avoir des effets hémodynamiques généralisés. Deux enquêtes cliniques ont suggéré une relation entre la fermeture in utero du canal artériel et l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive avant ou à la naissance, probablement due dans un cas à l'utilisation d'aspirine par la mère (4, 38). L'augmentation de la post-charge du ventricule droit peut conduire à une ischémie myocardique car il y a augmentation de la pression de fin de diastole du ventricule droit et peut être aussi à cause de l'augmentation du travail cardiaque et donc de la demande métabolique.

Des changements morphologiques similaires mais beaucoup plus importants sont retrouvés chez un enfant exposé in utero aux salicylés et mort

par persistance du syndrome d'hypertension pulmonaire (58) : cet enfant présentait aussi, de façon clinique évidente, une insuffisance tricuspide.

==> Effets sur le poumon foetal

\* Maturation biochimique et surfactant.

Chez l'agneau foetal, la  $PGE_2$  augmente les concentrations circulantes de cortisol (64).

Dans des cellules alvéolaires de rats adultes traités par stéroïdes, la  $PGF_2 \alpha$  stimule la libération de phosphatidyl-choline (2). Or, on sait que les concentrations en  $PGE_2$  et en  $PGF_2 \alpha$  sont augmentées lors du travail et que l'augmentation de la concentration en cortisol est associée à la maturation du poumon. Les PG semblent par conséquent, jouer un rôle dans la libération du surfactant.

De même, Bustos en 1978 a montré que l'administration d'indométacine à des lapines gestantes, inhibe les phénomènes biochimiques de la maturation pulmonaire de leurs foetus. Malgré ces données expérimentales, l'incidence d'un syndrome de détresse respiratoire chez le foetus n'est pas augmentée après un traitement maternel par AINS (33).

\* Effets sur les mouvements respiratoires foetaux

– Dans l'espèce humaine, des mouvements respiratoires foetaux sont observés mais ils disparaissent complètement après le déclenchement du travail (87).

– L'administration de  $PGE_1$  à des enfants nés avec une malformation cardiaque congénitale peut provoquer une apnée, surtout chez les enfants prématurés (63).

– Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines augmentent significativement le temps pendant lequel le foetus a des mouvements respiratoires ainsi que l'amplitude des changements de pression trachéale

pendant ces mouvements respiratoires. Cette augmentation indépendante de l'état de l'électrocorticogramme (37) est d'autant plus importante chez les foetus nés à terme.

– Cette observation semble avoir des implications cliniques significatives car la présence de mouvements respiratoires foetaux avant le déclenchement du travail est considérée comme étant un indicateur du bien-être foetal (8).

Ainsi l'administration d'AINS pour inhiber un travail prématuré ou dans un autre but thérapeutique peut influencer l'interprétation de ces mouvements respiratoires en masquant par exemple une souffrance foetale (ces mouvements respiratoires ne sont plus significatifs du bien être foetal).

De plus, chez un foetus qui a souffert, stimuler les mouvements respiratoires augmenterait la consommation foetale d'oxygène et pourrait alors mettre en danger le foetus.

====> Effets sur la vascularisation pulmonaire

\* Changements physiologiques post-nataux

Au cours de la vie foetale, l'oxygène parvient au foetus par l'intermédiaire du placenta ; le débit sanguin arrivant au poumon est faible (environ 8 % du débit cardiaque total du foetus) ; or, pendant une très courte période, ce débit sanguin est multiplié par 10. Il passe en effet de 0,03-0,04 l/kg/mn à 0,4l/kg/mn après la naissance. De nombreux facteurs sont supposés être responsables de cette vaso-dilatation pulmonaire mais les mécanismes exacts sont encore inconnus : le rôle des prostaglandines, puissantes substances vaso-actives, a été largement étudié. Les PGE<sub>1</sub> et E<sub>2</sub> sont des vaso-dilatateurs pulmonaires modestes, la prostacycline semble plus puissante mais aucune n'est un vaso-dilatateur pulmonaire spécifique et toutes agissent sur le système vasculaire général. Cependant, on a démontré que la PGD<sub>2</sub> avait un effet plus spécifique sur la circulation pulmonaire des foetus-chèvre ou agneau (15, 97).

Cette baisse des résistances vasculaires pulmonaires qui survient normalement quand les poumons sont oxygénés se déroule en 2 phases, une phase initiale rapide suivant de 30 à 60 s le déclenchement de la ventilation et une 2ème phase plus lente durant environ 15 mn. C'est sur cette 2ème phase qu'agirait l'indométacine inhibant la diminution des résistances vasculaires pulmonaires et donc susceptible d'entraîner une détresse respiratoire.

Récemment, on a suggéré que les leucotriènes, produits du métabolisme de l'acide arachidonique par la lipo-oxygénase seraient responsables d'une vaso-constriction pulmonaire chez les adultes comme chez les foetus. Le débit sanguin pulmonaire pendant la période péri-natale résulterait donc à la fois de l'action des prostaglandines et de celle des leucotriènes.

Inhiber la synthèse des prostaglandines par les AINS pourrait de plus augmenter la production des leucotriènes vaso-constricteurs, empêchant la diminution normale des résistances vasculaires pulmonaires.

\* Effets sur la vascularisation pulmonaire

– Au cours du développement pulmonaire normal de l'agneau foetal, la média (muscles lisses) des plus petites artères ne change relativement pas au cours de la dernière moitié de la grossesse et son épaisseur reste constante par rapport au diamètre extérieur de l'artère (57). Des observations similaires sur l'épaisseur et la distribution de la média ont été faites chez l'homme (35, 84).

– Une augmentation anormale de l'épaisseur de la média est due à l'induction d'une hypertension pulmonaire in utero chez les agneaux foetaux (59).

– Chez les agneaux foetaux, l'administration d'indométacine à la mère pendant quelques jours conduit à une augmentation de l'épaisseur de la média au niveau des petites artères pulmonaires (61).

– L'augmentation de la quantité de muscle lisse au niveau de la vascularisation pulmonaire pourrait gêner la diminution post-natale normale des résistances vasculaires pulmonaires. Ces résultats concordent avec ceux de Cassin (14) qui remarque l'absence de diminution post-natale des résistances vasculaires pulmonaires chez des agneaux exposés à l'indométacine de 9 à 23 jours avant la délivrance.

– Ainsi, on a observé chez des enfants morts d'un syndrome d'hypertension pulmonaire persistante une augmentation de l'épaisseur de la média et une augmentation de la distribution des muscles lisses dans les petites artères pulmonaires (32, 23, 85).

Plusieurs autres études ont suggéré mais non prouvé une corrélation entre l'exposition in utero aux AINS et le développement d'un syndrome d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (24, 30, 66, 113).

#### ====> Effets hématologiques

– La fonction principale des plaquettes circulantes est d'arrêter un saignement traumatique et de préserver l'intégrité vasculaire et ceci par adhésion des plaquettes à l'endothélium vasculaire puis agrégation des plaquettes entre elles. Adhésion et agrégation sont contrôlées par les prostaglandines et thromboxanes : les agents pharmacologiques qui inhibent leur synthèse altèrent la fonction plaquettaire (110).

– Différentes études ont montré une augmentation des hémorragies du post-partum chez des femmes qui avaient pris des salicylés pendant la dernière partie de la grossesse (22, 62).

– Bien que l'effet ne soit pas aussi clair, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ingérés avant la délivrance paraissent aussi affecter la fonction plaquettaire du nouveau-né (7, 23).

Haslam en 1974 (31) a trouvé une inhibition de l'agrégation plaquettaire et une hémorragie gastro-intestinale chez un enfant né d'une mère ayant pris des salicylés avant l'accouchement.

Dans une autre étude, sur 51 enfants dont les mères ont été traitées par indométacine pour travail prématuré, un seul a présenté une hémorragie intra-ventriculaire (107).

Turner et Collins en 1975 (104) ont étudiés 144 femmes qui avaient pris des salicylés pendant leur grossesse et ils n'ont pas trouvé d'augmentation évidente des hémorragies malgré l'augmentation des concentrations sanguines en salicylés chez certains de ces enfants.

Cependant, sur 108 enfants nés à moins de 34 semaines de grossesse et dont le poids est inférieur ou égal à 1500 g, l'ingestion maternelle d'aspirine augmente la fréquence d'hémorragies intra-ventriculaires (89). De tels enfants, du fait de leur naissance prématurée présentent déjà un risque d'hémorragie intra-crânienne et les exposer à l'indométacine pour stopper un travail prématuré majorerait ce risque ; il faut donc peser soigneusement les risques et les bénéfices avant d'instaurer un tel traitement.

#### ====> Effets biochimiques

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines affecte probablement de nombreux systèmes biochimiques.

Ainsi, l'inhibition de la mise en circulation de l'insuline induite par l'indométacine et le salicylate de sodium chez les agneaux foetaux peut expliquer l'augmentation de la fréquence des retards de croissance (33).

====> Effets sur la parturition et le travail

Tous les AINS peuvent retarder le déclenchement du travail normal à terme, prolongeant de ce fait la gestation et peuvent prolonger le travail spontané quand celui-ci est déclenché (1, 18, 22, 62, 103).

### **1.3.2 Acide salicylique et malformations congénitales**

Il s'agit d'une enquête prospective réalisée dans le cadre du "Collaborative Perinatal Project" (ou CPP) aux Etats-Unis. Une cohorte de 50282 femmes, suivies par 12 hôpitaux différents des USA est sélectionnée pour cette étude. A chaque visite pré-natale différents renseignements sont recueillis sur l'utilisation éventuelle de médicaments, sur d'éventuelles maladies maternelles, complications de la grossesse ; ces renseignements étant alors vérifiés auprès du médecin traitant ou de l'hôpital qui surveille la grossesse. Cependant, il a été parfois difficile d'obtenir les posologies exactes des médicaments utilisés.

– L'aspirine s'est révélée être la drogue la plus fréquemment utilisée : elle l'a en effet été par 32164 femmes à un moment donné de leur grossesse.

Nous ne retiendrons pour cette étude que les femmes ayant utilisé l'aspirine pendant la période couvrant l'embryogénèse ce qui réduit le nombre de cas à 14864 femmes.

– "Une forte exposition" à l'aspirine a été définie comme une prise d'aspirine pendant au moins 8 jours sur au moins l'un des 4 premiers mois de la grossesse.

5128 femmes ont été fortement exposées.

Il reste donc sur les 14864 cas, 9736 cas exposés "normalement" à l'aspirine au cours des 4 premiers mois de la grossesse et sur les 50282 femmes de la cohorte initiale, 35418 femmes qui n'ont jamais pris d'aspirine ou qui en ont pris au cours des 5 derniers mois de leur grossesse.

– 3248 enfants (soit environ 6,5 % par rapport à la cohorte initiale) ont présenté une ou plusieurs malformations congénitales identifiées avant le 1er anniversaire de l'enfant ou à la mort si celle-ci est survenue avant le 4ème anniversaire.

Ces malformations sont classées en malformations non uniformes et en malformations uniformes.

– 1128 enfants ont présenté de 1 à 6 malformations non-uniformes dont :

. hernie inguinale :	683 enfants
. pied-bot :	192 enfants
. fente palatine :	110 enfants
. pectus excavatum :	32 enfants
. obstruction urétrale :	68 enfants
. mains et doigts anormaux :	10 enfants

Seuls ceux avec une hernie inguinale et un pied bot seront retenus.

– 2277 enfants ont présenté des malformations uniformes (dont 157 avaient à la fois des malformations uniformes et des malformations non-uniformes, soit environ 2,8%) par rapport à la cohorte initiale.

Parmi ceux-ci 1393 avaient des malformations dites "majeures", les autres malformations étant :

- . anomalies du SNC
- . anomalies cardio-vasculaires
- . " des muscles et du squelette
- . " respiratoires
- . " gastro-intestinales
- . hypospadias
- . autres anomalies génito-urinaires
- . anomalies oculaires et auriculaires
- . syndromes divers
- . tumeurs.

Des résultats plus détaillés figurent dans le tableau suivant :

	Exposition à l'aspirine au cours de la grossesse précoce						Risque standard relatif	
	Forte exp. (5128)		Autre exp. (9736)		Pas d'exp. (35418)		forte exposition	autre exposition
	Nbre d'enfts	%	Nbre d'enfts	%	Nbre d'enfts	%		
<u>Malformations uniformes</u>	227	4,4	456	4,7	1594	4,5	0,95	1,02
- majeures	133	2,6	280	2,9	980	2,8	0,94	1,04
- SNC	20	0,4	57	0,6	189	0,5	0,75	1,15
- cardiovasculaires	37	0,7	85	0,9	282	0,8	0,85	1,08
- musculaires et squelettiques	39	0,8	74	0,8	282	0,8	0,98	0,92
- respiratoires	23	0,4	43	0,4	152	0,4	1,02	1,02
- gastro-intestinales	38	0,7	62	0,6	201	0,6	1,21	1,02
- hypospadias	19	0,7	40	0,8	128	0,7	1,01	1,19
- génitourinaires	23	0,4	35	0,4	126	0,4	0,94	1,01
- oculaires et auriculaires	12	0,2	23	0,2	86	0,2	0,93	0,97
- syndromes	8	0,2	28	0,3	79	0,2	0,63	1,23
- tumeurs	19	0,4	32	0,3	113	0,3	1,04	0,93
<u>Malformations non uniformes</u>								
- hernie inguinale	81	1,6	146	1,5	456	1,3	1,03	1,06
- pied-bot	20	0,4	47	0,5	125	0,4	0,97	1,18

– Divers facteurs sont pris en compte incluant le nombre de visites prénatales, l'âge de la mère, le poids de l'enfant à la naissance, le nombre de grossesses antérieures, l'existence de maladies telles que le diabète, de complications telles qu'une prééclampsie, de facteurs environnementaux tels que le tabagisme, de facteurs génétiques tels que des malformations antérieures familiales...

– Tous ces résultats sont traités par une analyse à variance multiple.

### Commentaire

– Les taux globaux de malformations sont similaires chez les 5128 enfants fortement exposés, les 9736 enfants "normalement" exposés et les 35418 enfants non exposés à l'aspirine pendant les 4 premiers mois de la grossesse. De même les taux non standardisés de malformations uniformes et non uniformes dans les 2 groupes exposés sont similaires à ceux observés dans le groupe non exposé. Quant aux risques standardisés relatifs, ils sont tous proches de l'unité.

– Cette étude ne montre donc pas de relation évidence entre l'ingestion d'aspirine pendant la grossesse et l'existence de malformations congénitales.

De plus, l'intervalle de confiance (environ 95 %) du risque relatif pour les malformations uniformes et pour les malformations majeures fait qu'il y a peu de chances pour que des effets tératogènes importants aient pu échapper à la détection.

Cependant, plusieurs facteurs peuvent ainsi avoir masqués un effet tératogène dans cette étude (hasard, préjugés lors du recueil des données, sous-estimation de l'utilisation d'aspirine puisque en entrant dans l'étude entre la 21<sup>ème</sup> et la 26<sup>ème</sup> semaine, certaines femmes ne se souviendront pas avoir pris de l'aspirine en début de grossesse) car ces résultats ne s'accordent pas avec ceux d'études antérieures (86, 73).

– En conclusion, d'après cette étude, il semblerait que l'aspirine administrée en début de grossesse n'augmente pas les risques de malformations congénitales (98).

### **1.3.3 Acide acétylsalicylique et taux de mortalité périnatale d'une part et poids de naissance d'autre part**

– La cohorte de l'étude précédente (Collaborative Périnatal Project) comportant 50282 femmes, est réduite comme suit :

\* quand une mère, du fait de plusieurs grossesses successives, s'inscrit dans l'étude plusieurs fois, une seule grossesse est sélectionnée, au hasard, car une mort péri-natale antérieure peut augmenter le risque de mort péri-natale ultérieure ;

\* les grossesses durant moins de 7 mois sont exclues puisqu'elles ne répondent pas à la définition explicitée ci-dessous d'une forte exposition à l'aspirine.

– La cohorte est donc réduite à 41337 couples mères-enfants dont 520 enfants (1,3 %) sont mort-nés et 437 (1,1 %) sont morts après la naissance.

– Sur ces 41337 femmes, 26381 avaient utilisé l'aspirine à un moment donné de leur grossesse.

– Une forte exposition est définie pour des grossesses durant 8 mois comme de l'aspirine prise au moins 8 jours/mois sur au moins 6 mois et, pour des grossesses durant 7 mois, comme de l'aspirine prise au moins 8 jours/mois sur au moins 5 mois.

Il y a eu 1515 couples mères-enfants fortement exposés.

Il est à noter que l'aspirine a été moins fréquemment utilisée par les femmes non-fumeurs nullipares ou normotendues. Or, le fait d'être fumeur ainsi que la parité peuvent influencer la mortalité péri-natale.

Par conséquent, pour ces 2 facteurs, les taux de mortalité péri-natale sont standardisés par méthode directe.

Le poids de naissance est aussi en relation avec la durée de la grossesse, le fait d'être fumeur, la parité de la mère, une pré-éclampsie compliquant une HTA pré-existante. Ces taux de mortalité sont donc ajustés par méthode de régression linéaire pour ces différents facteurs.

### Résultats

Le tableau suivant montre les taux d'enfants mort-nés et d'enfants morts après la naissance en fonction de l'exposition à l'aspirine pendant la grossesse :

<i>EXPOSITION A L'ASPIRINE DURANT LA GROSSESSE</i>						
	<i>Forte exp. (1515)</i>		<i>Exp. moyenne (24866)</i>		<i>Pas d'exp. (14956)</i>	
	<i>Nbre d'enfants</i>	<i>%</i>	<i>Nbre d'enfants</i>	<i>%</i>	<i>Nbre d'enfants</i>	<i>%</i>
<i>Mort-nés</i>	21	1,4	296	1,2	203	1,4
<i>Morts après la naissance</i>	17	1,1	252	1	168	1,1

Ces taux sont similaires pour chaque catégorie d'exposition et il n'est donc pas permis de conclure à une relation entre l'utilisation d'aspirine pendant la grossesse et un plus faible poids de naissance et entre l'utilisation d'aspirine pendant la grossesse et un taux de mortalité péri-natale plus élevé (97).

### **1.3.4 Acide acétylsalicylique pendant le 1er trimestre de la grossesse et malformations cardiaques congénitales**

\* Ces résultats proviennent de "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study" , un programme de détection et de surveillance des cas de malformations néonatales dues à des facteurs tératogènes (médicaments, facteurs environnementaux). Ces enfants sont identifiés par 188 hôpitaux, cliniques et centres de surveillance à Boston, Philadelphie et dans le Ontario Sud-Est de 1976 à 1986 et de 1983 à 1985 dans 5 régions de l'Iowa. Les mères acceptant de participer à l'étude sont interrogées à leur domicile par un pédiatre et ceci dans les 6 mois suivant la naissance de l'enfant :

– interrogatoire détaillé sur toute médication ayant pu être prise à un moment quelconque de la grossesse (afin de traiter d'éventuelles douleurs, céphalées, tension artérielle, crampes, fièvre...) puis interrogatoire davantage centré sur l'utilisation de l'aspirine ou de tout autre produit en vente libre et à base d'aspirine.

Sont également recueillies la période, la durée et la fréquence d'utilisation.

– interrogatoire général ayant pour but de recueillir des informations concernant l'exposition à des facteurs environnementaux, obstétricaux ou génétiques (alcool, tabac, maladies, histoire obstétricale de la patiente, antécédents familiaux de malformations congénitales).

\* Est considérée comme exposition à l'aspirine dans cette étude toute utilisation signalée de n'importe quel médicament contenant de l'aspirine pendant les 3 premiers mois de la grossesse. En effet, cet intervalle de 3 mois correspond à la période essentielle du développement cardiaque : celui-ci débute en effet la 5ème semaine après la dernière période menstruelle et se poursuit jusqu'à la 9ème semaine.

\* Parmi les 8613 enfants malformés, 6 groupes avec des défauts cardiaques spécifiques ont été identifiés :

– sans aucun défaut cardiaque	n = 1381
– sténose aortique	n = 43
– coarctation de l'aorte	n = 123
– ventricule gauche hypoplasique	n = 98
– transposition des gros vaisseaux	n = 210
– anomalies du cloisonnement du tronc artériel	n = 791

Le groupe des anomalies du cloisonnement du tronc artériel rassemble des cas de fenêtré aortico-pulmonaire, de double évacuation du ventricule droit, de tétralogie de Fallot, de fermeture du canal artériel, d'atrésie de l'artère pulmonaire avec un ventricule cloisonné, de dextroposition des grosses artères, de ventricule cloisonné (subartériel type I) et d'interruption de la crosse de l'aorte (type B).

Parmi ces 6 groupes, les taux de participation des mères, rangés selon la région géographique et l'année de l'interrogatoire, se situent entre 81 et 89 %. Les enfants dont les mères ne peuvent pas affirmer l'utilisation d'aspirine au 1er trimestre ou la fréquence de cette utilisation sont exclus de l'étude ; les effectifs de ces enfants sont les suivants :

– aucun défaut cardiaque	n = 6
– coarctation aortique	n = 1
– ventricule gauche hypoplasique	n = 1
– anomalies du cloisonnement du tronc artériel	n = 2

Le groupe contrôle est constitué de 6966 enfants sans malformations cardiaques et avec un taux de participation des mères, rangé selon les mêmes critères, de l'ordre de 80 %.

Le risque relatif de malformations cardiaques est calculé grâce au rapport du risque de malformation cardiaque pour un enfant né d'une mère ayant pris de l'aspirine pendant le 1er trimestre de sa grossesse et du risque de malformations cardiaques pour un enfant né d'une mère n'ayant jamais pris d'aspirine pendant le 1er trimestre de sa grossesse.

Comme nous l'avons vu précédemment, différents facteurs agissant conjointement doivent être pris en considération ; les risques relatifs et les intervalles de confiance sont traités informatiquement par régression.

- Les taux d'utilisation de l'aspirine au 1er trimestre, ajustés par région géographique et par année, sont similaires pour les différents sous-groupes correspondant chacun à des types de défauts différents au sein du groupe contrôle (tableau 1) (groupe contrôle homogène et donc statistiquement valable).

**Tableau 1 : Exposition à l'aspirine au 1er trimestre parmi les mères des 6966 enfants du groupe contrôle, selon les sous-groupes correspondant à des types de défauts différents.**

<u>MALFORMATIONS</u>	<u>EFFECTIFS</u>	<u>EFFECTIFS EXPOSES A L'ASPIRINE (%)</u>
<i>Fente palatine</i>	1142	307 (26)
<i>Hernie inguinale</i>	1010	273 (27)
<i>Sténose du pylore</i>	703	195 (28)
<i>Hypospadias</i>	405	91 (25)
<i>Anomalie du tube neural</i>	345	90 (24)
<i>Anomalie chromosomique</i>	283	67 (26)
<i>Autre</i>	3077	833 (28)

La prévalence de l'utilisation maternelle d'aspirine pendant le 1er trimestre est de 26,4 % pour les mères d'enfants avec des malformations cardiaques et de 26,6 % pour les mères des enfants du groupe contrôle.

Le risque relatif de malformation cardiaque chez des enfants de mère ayant pris de l'aspirine est de 0,9 (95 % d'intervalle de confiance – 0,8 à 1,1) (tableau 2).

De même, les risques relatifs des 4 malformations cardiaques spécifiques (sténose de l'aorte, coarctation aortique, hypoplasie du ventricule gauche et transposition des grosses artères) comme celui des anomalies du cloisonnement du tronc artériel, sont proches de l'unité (tableau 2).

**Tableau 2 : Exposition à l'aspirine au 1er trimestre parmi les mères des enfants avec malformations cardiaques et des enfants du groupe contrôle.**

<u>SUJETS</u>	<u>EFFECTIFS</u>	<u>EFFECTIFS EXPOSES A L'ASPIRINE (%)</u>		<u>RISQUE RELATIF NON AJUSTE</u>	<u>RISQUE RELATIF</u>
<u>"Contrôles"</u>	6966	1856	(27)	—	—
<u>Cas</u>					
Aucun défaut cardiaque	1381	364	(26)	1,0	0,9 (0,8 - 1,1)
Sténose aortique	43	14	(33)	1,3	1,2 (0,6 - 2,3)
Coarctation aortique	123	34	(28)	1,1	1,0 (0,6 - 1,4)
Hypoplasie V.G.	98	25	(26)	0,9	0,9 (0,6 - 1,4)
Transposition des grosses artères	210	52	(25)	0,9	0,9 (0,6 - 1,2)
Anomalie du tronc artériel	791	216	(27)	1,0	1,0 (0,8 - 1,2)

Le tableau 3 présente les risques relatifs distribués selon la fréquence d'utilisation de l'aspirine au cours des 3 premiers mois :

**Tableau 3 : Fréquences d'exposition à l'aspirine au 1er trimestre parmi les mères des enfants avec malformations cardiaques et les mères des enfants du groupe contrôle.**

<u>GROUPES</u>	<u>EFFECTIFS</u>	<u>NOMBRE DE JOURS PAR SEMAINE</u>		
		< 2	2-6	7
<u>"Contrôles"</u>	6966			
Effectif exposé		1458	197	201
<u>CAS</u>				
Aucun défaut cardiaque	1381			
Effectif exposé.		273	48	43
Risque relatif		0,9 (0,7-1,0)	1,2 (0,8-1,6)	1,1 (0,8-1,5)
Sténose aortique	43			
Effectif exposé		11	1	2
Risque relatif		1,2 (0,6-2,4)	—	—
Coarctation aortique	123			
Effectif exposé		22	8	4
Risque relatif		0,5 (0,5-1,3)	2,2 (1,1-4,7)	1,1 (0,4-3)
Hypoplasie V.G.	98			
Effectif exposé		19	2	4
Risque relatif		0,9 (0,5-1,4)	—	1,5 (0,5-4,2)
Transpositions des grosses artères	210			
Effectif exposé		44	5	3
Risque relatif		0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,3-2,0)	0,5 (0,2-1,6)
Anomalies du cloisonnement du tronc artériel	791			
Effectif exposé		159	32	25
Risque relatif		0,9 (0,8-1,1)	1,3 (0,9-2,0)	1,2 (0,7-1,8)

Les risques relatifs sont toujours calculés avec 95 % d'intervalle de confiance.

Il est à noter que le risque relatif de coarctation aortique est de 2,2 pour une utilisation de 2 à 6 jours par semaine mais proche de l'unité pour un usage moins fréquent (1 jour ou moins/semaine) et pour un usage plus fréquent (tous les jours de la semaine).

De plus, les risques relatifs pour des catégories de défauts avec moins de 3 enfants exposés et pour une fréquence d'utilisation de 2 à 6 jours/semaine ont été calculés : ceux-ci sont de 1,4 (0,4 – 4,6) pour la sténose aortique et de 1,1 (0,5 – 2,7) pour l'hypoplasie du ventricule gauche.

Les risques relatifs de malformations cardiaques chez les enfants de mères exposées à l'aspirine pendant le 1er trimestre de leur grossesse sont tous proches de l'unité et d'une manière générale, l'augmentation de la fréquence d'utilisation de l'aspirine ne semble pas modifier significativement ce risque relatif.

Cependant, une corrélation pourrait être établie entre l'utilisation d'aspirine de 2 à 6 jours par semaine et une augmentation du risque de coarctation aortique (risque relatif : 2,2 – intervalle de confiance : 95 %) alors que les estimations de ce risque relatif pour une utilisation de 1 jour/semaine au maximum et pour une utilisation journalière sont toutes proches de l'unité. Ces résultats ne sont donc pas compatibles avec une relation du type "effet-dose" et nous ne pouvons pas affirmer l'existence d'une relation entre l'administration d'aspirine et une augmentation du risque de coarctation de l'aorte.

Les auteurs ont alors recherché les sources possibles d'erreurs dans cette étude :

– l'utilisation d'un groupe de contrôle constitué d'enfants avec des malformations (non cardiaques) semble inappropriée dans le cas où l'aspirine

augmente le risque total de malformations. Mais des études antérieures n'ont prouvé aucune relation de ce type (99).

Par conséquent, l'utilisation d'aspirine par les mères d'enfants témoins, c'est-à-dire avec malformations non cardiaques reflète probablement celle des mères d'enfants sans aucune malformation. En outre, le pourcentage des mères utilisatrices d'aspirine est identique lorsqu'on subdivise les nouveaux-nés témoins en fonction du type de malformation congénitale.

– Il est possible d'imaginer que la sélection des enfants "cas" ou des enfants "témoins" ait été conditionnée par l'utilisation maternelle d'aspirine.

– Il est possible que des facteurs de risque qui ne sont pas classiquement connus pour être responsables de malformations cardiaques par exemple l'affection pour laquelle le salicylé a été pris, viennent perturber ces résultats.

\* En conclusion, d'après les auteurs, il semblerait que cette étude ne puisse pas conduire à l'établissement d'une relation entre l'administration d'aspirine pendant les premiers mois de la grossesse et une augmentation du risque de malformations cardiaques telles qu'une sténose ou une coarctation de l'aorte, une hypoplasie du ventricule gauche, une transposition des grosses artères ou des anomalies du cloisonnement du tronc artériel.

En 1985, d'autres auteurs avaient établi une relation entre exposition à l'aspirine en début de grossesse et malformations cardiaques résultant d'une anomalie de la fermeture du canal artériel. Ils ont en effet réalisé une enquête rétrospective sur 298 enfants atteints de sévères malformations congénitales et sur 738 enfants témoins aux Etats-Unis. Leur recherche portait sur l'utilisation maternelle de BENDECTIN\* mais aussi de nombreuses autres drogues parmi lesquelles figurait l'aspirine. Différents facteurs tels que l'âge de la mère, sa parité, le fait qu'elle soit tabagique ou non, le développement éventuel d'une infection au cours du 1er trimestre, etc... ont été pris en compte. Ils ont alors abouti à la conclusion suivante : le risque relatif de malformations cardiaques

liées à l'usage d'aspirine est de 2,1 (90 % d'intervalle de confiance ; 1,1 à 3,9) ces malformations étant transposition des grosses artères, tétralogie de Fallot, sténose aortique, fermeture du canal artériel, double évacuation du ventricule droit, ventricule gauche hypoplasique (116).

De la même façon, quelques questions peuvent alors se poser :

– la raison pour laquelle l'aspirine a été absorbée (fièvre, rhume, syndrome grippal...), n'est-elle pas tératogène par elle-même ?

– les cas étudiés sont peu nombreux et les mères ont été interrogées 14 mois après la naissance de l'enfant ; de ce fait, l'étude est-elle valable statistiquement ? (111)

A notre avis, plusieurs points conduisent à nous faire penser que l'aspirine pourrait être responsable de malformations cardiaques quand elle est prise au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse :

– bien que les études réalisées soient d'interprétation difficile, elles nous montrent quand même l'existence de malformations cardiaques congénitales mais peuvent-elles être reliées à la prise d'aspirine ?

– les résultats de l'étude de WELLER, MITCHEL ET SHAPIRO nous semblent faussés par le fait qu'ils aient choisi un groupe témoin constitué d'enfants malformés car quelques études montrent que l'aspirine augmente le risque total de malformations.

Par prudence, nous pensons qu'il vaut mieux considérer l'aspirine et par extension tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, comme pouvant être responsables de malformations cardiaques congénitales quand ils sont pris en début de grossesse (au moment critique de la formation de ces organes).

### **1.3.5 Acide acétylsalicylique et hémostase maternelle et néonatale**

– En 1969, Palmisano et Cassady montrent que l'acide acétylsalicylique, inhibiteur de la cyclo-oxygénase traverse le placenta (80).

– 1 an plus tard, Bleyer et Bleckenridge montrent que l'administration d'aspirine à la femme enceinte peut provoquée des anomalies de l'hémostase chez l'enfant né à terme (7).

– En 1981, Rumack et ses collaborateurs étendent cette conclusion à l'enfant prématuré : ils ont en effet conduit une étude prospective sur 108 enfants prématurés (< 1500 g) et ont montré que la fréquence des hémorragies intra-crâniennes chez des enfants dont les mères avaient pris de l'aspirine au cours de la dernière semaine de grossesse était plus élevée que chez des enfants prématurés témoins (89).

– Cependant, dans ces études, les renseignements concernant l'ingestion d'aspirine sont principalement obtenus à partir de l'interrogatoire maternel et aucune de ces études n'a recherché les effets de l'ingestion sur à la fois l'hémostase maternelle et l'hémostase foetale.

Cette étude a donc pour but de confirmer les résultats précédents, en utilisant des méthodes plus précises pour recueillir les renseignements concernant l'ingestion d'aspirine.

– Cette étude prospective se déroule sur une période de 18 mois au cours de laquelle un certain nombre de femmes dont la grossesse arrive à terme sont hospitalisées pour déclenchement du travail et sont alors interrogées sur les différents médicaments éventuellement absorbés au cours des 10 jours précédant ce travail, leur accord préalable ayant bien sûr été obtenu. La liste des médicaments soumise à ces patientes comprend bien sûr l'aspirine et plus de 100 préparations en contenant.

Les couples mère-enfant se répartissent comme suit : (en 4 groupes, chacun de ces groupes se subdivisant en sous-groupes A et B).

	GROUPE 1	GROUPE 2	GROUPE 3	GROUPE 4
Nombre de couples mère-nouveau-né	34	10	7	7
Absorption d'aspirine	Nulle au cours des 10 jours précédant la délivrance	5 à 10 g au cours des 5 jours précédant la délivrance	5 à 15 g au cours des 6 à 10 jours précédant la délivrance	Au cours des 12 h suivant la délivrance
Poids moyen de naissance	3586 ± 505 g	3527 ± 390 g	3545 ± 461 g	3645 ± 406 g
Durée du travail	9,4 ± 6 h	9,5 ± 5,7 h	10,1 ± 3,5 h	10,1 ± 4,9 h
	1 A : 1 B	2 A : 2 B	3 A : 3 B	
Naissance par voies naturelles	25	7	4	7
Naissance par césarienne		9	3	3

Remarques :

– Quand les enfants naissent par la voie naturelle, la mère a reçu une injection de xylocaïne ou de novocaïne à 1 % pour anesthésie locale.

– Les enfants naissent par césarienne quand les mères ont déjà subi antérieurement une telle opération.

– Tous les groupes sont comparables du point de vue de l'âge maternel, de la parité et du périmètre crânien du nouveau-né.

Des échantillons de sang maternel sont prélevés au niveau de la veine antecubitale et du cordon ombilical et anti-coagulés à l'aide de citrate tamponné à 0,1 M (1 partie de citrate pour 9 parties de sang veineux et 1 partie de citrate pour 11 parties de sang du cordon).

Le malondialdéhyde, produit de la peroxydation lipidique formé par les plaquettes est dosé grâce à sa réaction avec l'acide 2-thiobarbiturique (modification de la méthode de Okuma et de ses collaborateurs).

Ce test permet de vérifier in vitro l'absorption ou non d'aspirine par la mère et de plus, d'estimer le temps pendant lequel cette aspirine a été ingérée.

L'agrégation plaquettaire est étudiée grâce à l'utilisation d'agents agrégants tels que l'adénosine diphosphate (6  $\mu$ M), l'épinéphrine (6  $\mu$ M) des suspensions de collagène et la ristocétine (1,5 mg/ml) chez les mères. Seuls l'ADP (9 à 18  $\mu$ M) et la ristocétine (1,5 mg/ml) sont employés chez le nouveau-né.

En effet, à ces concentrations, les plaquettes subissent une agrégation irréversible. Sont alors mesurés le taux d'hémoglobine, le nombre de plaquettes ainsi que les tests de coagulation (taux de prothrombine, de thrombine et de thromboplastine).

De plus, mères et nouveaux-nés sont quotidiennement examinés afin de rechercher des signes cliniques d'anomalies de l'hémostase.

Quant au taux d'hémoglobine, il est également dosé sur le sang maternel le jour de la sortie de l'hôpital (101).

L'hémostase maternelle sera considérée comme atteinte s'il se produit une hémorragie importante au cours de l'accouchement ou en post-partum ou s'il y a une différence statistiquement significative entre les taux d'hémoglobine dans le sang veineux mesurés au moment de l'hospitalisation et à la sortie de l'hôpital.

L'hémostase du nouveau-né sera considérée comme atteinte si l'on observe à l'examen clinique la présence d'ecchymoses ou de pétéchies (> 10), d'hémorragies sous-conjonctivales, de céphalohématomes, de saignements

ombilicaux, d'hématurie, de maelena, d'hématémèse, d'hémorragie interne ou de saignements prolongés au niveau du site de circoncision (> 24 h).

Valeurs biologiques observées dans les différents groupes :

**Tableau 1 : Valeurs hématologiques observées dans les 4 groupes de mères.**

	<u>GROUPE 1</u> (N = 34)	<u>GROUPE 2</u> (N = 10)	<u>GROUPE 3</u> (N = 7)	<u>GROUPE 4</u> (N = 7)
Taux d'hémoglobine à l'hospitalisation (g/dl)	12,8 ± 0,9	12,6 ± 1,1	12,4 ± 1,0	12,7 ± 0,5
Taux d'hémoglobine à la sortie de l'hôpital (g/dl)	12,2 ± 0,9	10,7 ± 1,5*	11,6 ± 0,8	11,1 ± 1,5*
Chute du taux d'hémoglobine (%)	5,2 ± 4,5	14,0 ± 7,5*	7,3 ± 5,4	15,5 ± 6,6*
Groupe A	3,4 ± 3,5	13,1 ± 6,1*	4,4 ± 5,1	
Groupe B	10,0 ± 3,4	16,3 ± 11,3	10,2 ± 4,5	
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	276 ± 64	255 ± 68	298 ± 81	285 ± 92
Malondialdéhyde (nmol/10 <sup>3</sup> plaq.)	3,18 ± 0,23	1,02 ± 0,65*	2,91 ± 0,3*	3 ± 0,2*
Agrégation plaquettaire (ADP, épinéphrine, collagène, ristocétine)	normale	anormale (ADP) anormale (collagène) anormale (épinéphrine)	anormale (collagène)	normale

\* : Valeurs statistiquement différentes de celles du groupe 1 témoin.

**Tableau 2 : Valeurs hématologiques observées dans les 4 groupes de nouveaux-nés.**

	<u>GROUPE 1</u> (N = 34)	<u>GROUPE 2</u> (N = 10)	<u>GROUPE 3</u> (N = 7)	<u>GROUPE 4</u> (N = 7)
Taux d'hémoglobine du cordon (g/dl)	16,7 ± 1,57	16,4 ± 1,79	16,7 ± 0,96	16,1 ± 2,10
Plaquettes ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	362 ± 84	380 ± 83	365 ± 48	362 ± 83
Taux de prothrombine	12,9 ± 1,8	12,7 ± 1,3	12,5 ± 0,9	12,8 ± 0,9
Taux de thromboplastine	64,9 ± 12,1	62,8 ± 6,9	66,9 ± 7,2	66 ± 5,9
Taux de thrombine	30,3 ± 3,8	29,7 ± 4,7	29,1 ± 4,9	28,6 ± 5,1
Agrégation plaquettaire (ADP et ristocétine)	normale	anormale (ADP)	anormale (ADP)	normale

Les mères du groupe 1 ont des valeurs hématologiques normales. La valeur moyenne du malondialdéhyde dont la formation plaquettaire est induite par la N-éthylmaleimide est de  $3,18 \pm 0,23$  nmol pour  $10^9$  plaquettes ce qui est d'après des études antérieures (100) une valeur normale. Ceci confirme l'absence d'effets de l'aspirine sur la cyclo-oxygénase plaquettaire dans cette population. L'agrégation plaquettaire est normale à la sortie de l'hôpital, la valeur moyenne du taux d'hémoglobine est similaire à celle observée lors de l'admission.

De même, les nouveaux-nés du groupes 1 ont des valeurs hématologiques normales. Le groupe 1 est donc le groupe témoin de cette étude.

Chez les mères du groupe 2 (c'est-à-dire ayant ingéré de l'aspirine au cours des 5 jours précédant la délivrance), on observe une chute beaucoup plus importante du taux d'hémoglobine entre l'entrée et la sortie de l'hôpital bien que les valeurs de ce taux à l'entrée soient similaires.

De même, le taux de malondialdéhyde plaquettaire est significativement diminué à  $1,02 \pm 0,65$  nmol pour  $10^9$  plaquettes ce qui confirme une inhibition

de la cyclo-oxygénase plaquettaire en relation avec l'ingestion d'aspirine au cours des 5 jours précédant le dosage. Pour la même raison, l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate, le collagène ou l'épinéphrine est anormale.

Afin d'écarter une anomalie congénitale dans la fonction plaquettaire, les mères du groupe 2 ne reçoivent pas d'aspirine après la délivrance et les mêmes dosages sont renouvelés 2 à 3 semaines après l'accouchement : l'agrégation plaquettaire et la production de malondialdéhyde sont revenues à des valeurs normales.

Chez les nouveaux-nés du groupe 2, aucune différence significative n'est notée, excepté les anomalies de l'agrégation plaquettaire.

Les mères du groupe 3 ont des taux de malondialdéhyde légèrement diminués ce qui correspond à une absorption d'aspirine au cours des 6 à 10 jours précédant la délivrance. L'agrégation plaquettaire induite par le collagène est anormale chez 2 des 7 patientes. La chute du taux d'hémoglobine entre l'entrée et la sortie est similaire à celle du groupe 1.

Les nouveaux-nés du groupe 3 ont une hémostase semblable aux nouveaux-nés témoins.

Les mères du groupe 4 ont à leur hospitalisation un taux d'hémoglobine, de malondialdéhyde plaquettaire et une agrégation plaquettaire normaux.

Cependant, après prise d'aspirine (pour une action analgésique dans les 12 h suivant l'accouchement) on observe une chute significative du taux d'hémoglobine ( $15,5 \pm 6,6$  %) et une légère baisse du malondialdéhyde plaquettaire.

– Signes cliniques observés chez les nouveaux-nés.

**Tableau 3 : Incidence des anomalies de l'hémostase chez les couples mère-enfant.**

	<u>MERES</u>	<u>NOUVEAUX-NES</u>
	<i>Nombre de sujets (%)</i>	
Groupe 1 (34)	1/34 (3)	1/34 (3)
Groupe 2 (10)	6/10 (60)*	9/10 (90)*
Groupe 3 (7)	0/7 (0)	0/7 (0)
Groupe 4 (7)	4/7 (57)*	0/7 (0)

\* : valeurs statistiquement différentes de celles du groupe 1 témoin.

Sur les 34 couples mères-enfants du groupe 1, une mère et un enfant ont présenté de façon évidente une anomalie de l'hémostase (l'enfant présentait en effet des pétéchies sur le corps et le visage).

Par contre, on observe au sein du groupe 2 une augmentation marquée de l'incidence d'anomalies hémostatiques. En effet, 6 des 10 mères ont vu leur taux d'hémoglobine en post-partum chuter ; sur ces 6 femmes, 4 ont souffert de pertes sanguines anormales. 1 a souffert d'un important hématome labial nécessitant une évacuation, 1 autre a souffert d'une importante hémorragie au cours de la césarienne et 2 d'hémorragies du post-partum.

90 % des enfants de ce groupe ont une tendance hémorragique, profusion de pétéchies chez 4 d'entre eux, céphalohématome, hémorragie sous-conjonctivale et saignements au site de circoncision chez 3 d'entre eux, hématurie microscopique chez 2 d'entre eux.

Aucune anomalie hémostatique n'est notée que ce soit chez les mères ou chez les enfants du groupe 3.

Cependant, au sein du groupe 4, 4 des 7 femmes ayant reçu de l'aspirine au cours des 12 h suivant la délivrance soit 57 % ont présenté une chute importante du taux d'hémoglobine associée à une hémorragie du post-partum chez 2 d'entre elles.

Les nouveaux-nés de ce groupe n'ont aucune anomalie de l'hémostase (puisqu'ils n'ont pas été exposés à l'aspirine) (101).

L'absorption d'aspirine en fin de grossesse semble donc être associée à d'importantes perturbations du mécanisme de l'hémostase chez la mère et le nouveau-né, la période de risque la plus importante paraissant correspondre aux 5 jours suivant cette absorption. Ce sont en effet les sujets du groupe 2 (et les mères du groupe 4) qui présentent le plus d'anomalies hémostatiques. Mais chez les mères du groupe 2, il est nécessaire de prouver que ces anomalies sont bien induites par l'aspirine : pour ce faire, il suffit de prouver que cet effet est transitoire et que les plaquettes ont retrouvé lors d'une évaluation ultérieure, une fonction normale (ce qui est bien le cas).

Le type d'anomalies hémostatiques observées chez les nouveaux-nés du groupe 2 (saignements muqueux et superficiels) est caractéristique de défauts plaquettaires ou capillaires et surviennent avec une fréquence plus importante que chez les mères de ce groupe . Les nouveaux-nés seraient donc plus sensibles que leurs mères aux effets de l'aspirine car leur fonction plaquettaire est encore immature (anomalies physiologiques de l'adhésion, de l'agrégation...).

Cette étude permettrait donc de conclure au fait que la prise d'aspirine devrait être évitée pendant la grossesse et après la délivrance. Si l'absorption avait toutefois lieu au cours des 5 jours précédant la délivrance, le nouveau-né devrait être soigneusement examiné à la recherche des signes cliniques d'une hémorragie. Bien qu'aucune hémorragie interne n'ait été observée dans notre étude chez l'enfant à terme, les considérations théoriques ainsi que l'étude de

Rumack et de ses collaborateurs suggèrent que chez l'enfant prématuré, les risques d'hémorragies mettant en jeu la vie de l'enfant sont majorés (101).

### **1.3.6 Conclusion**

Les risques liés à l'administration de salicylés et par extension de tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS) pendant la grossesse sont difficiles à établir avec certitude.

En effet, comme le montrent ces quelques études, tout a été dit et son contraire.

Nous savons de façon certaine que les salicylés traversent rapidement et presque totalement la barrière placentaire et que les taux sériques foetaux sont très augmentés par rapport à l'enfant ou à l'adulte en raison d'une immaturité des systèmes enzymatiques foetaux, d'une élimination rénale ralentie, d'un volume de distribution double et d'une capacité de liaison protéique réduite (90).

Nous avons également vu que l'aspirine augmente les taux de résorption et de mortalité foetale chez les souris et qu'elle est tératogène chez la plupart des animaux (Souris, Rat, Singe, Chien, Lapin). Les tableaux observés sont : fentes palatines, anomalies du squelette, oligohydramnios, anomalies cardio-vasculaires par fermeture prématurée du canal artériel, etc... (16, 90).

Dans l'espèce humaine, nous venons de voir que les études réalisées sont souvent contradictoires et d'interprétation difficile. Certaines études concluent en effet aux effets tératogènes de l'aspirine, d'autres pensent le contraire.

Ces derniers nous semblent bien optimistes car il semblerait quand même que l'aspirine augmente le risque de problèmes cardio-vasculaires .

En effet, en inhibant la synthèse des prostaglandines, elle provoque, en fin de grossesse, une contraction voire une fermeture prématurée du canal artériel.

Il y a alors augmentation du débit sanguin dans la circulation pulmonaire donc une augmentation de la différence de pression entre l'artère pulmonaire et l'aorte et un développement de la musculature lisse des vaisseaux de cette circulation ; ce qui conduit alors à une hypertension artérielle pulmonaire. En début de grossesse, elle pourrait être responsable de malformations cardiaques congénitales (7, 90).

L'aspirine affecte également la fonction plaquettaire générant des troubles de l'hémostase chez la mère et son fœtus, essentiellement quand elle est absorbée en fin de grossesse. Le risque hémorragique est représenté par des pétéchies, purpuras, voire hématuries, hémorragies digestives et intracérébrales chez le fœtus et par des hémorragies de l'accouchement ou du post-partum chez la mère.

De plus, toujours par un mécanisme inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, l'aspirine administrée en fin de grossesse prolonge le temps de gestation en retardant le déclenchement du travail et prolonge le travail quand elle est administrée au cours de celui-ci (10, 16, 25, 74, 93).

L'aspirine et les AINS devraient donc être évités pendant la grossesse, surtout au cours des 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres. La prescription d'aspirine devrait être réservée à des situations particulières : prévention à doses faibles (100 mg/jour) de la pré-éclampsie et de l'hypertension artérielle gravidique.

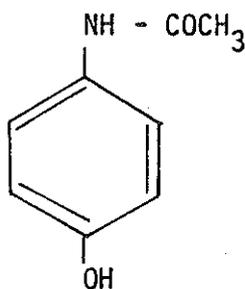
Il faut absolument éviter l'automédication (16).

## Chapitre 2

### LE PARACETAMOL

#### 2.1 Rappels pharmacologiques

Le paracétamol est un dérivé du para-aminophénol : N-acétylpara-aminophénol ou 4-hydroxyacétanilide.



##### 2.1.1 Propriétés pharmacologiques

Les propriétés principales pharmacologiques du paracétamol sont au nombre de 2 :

- action antalgique,
- action antipyrétique.

### **2.1.1.1 Action antalgique**

Le mécanisme de cette action n'est encore qu'hypothétique. Son intensité croît avec la posologie et ceci sur une échelle de 500 à 1000 mg/prise (5).

### **2.1.1.2 Action antipyrétique**

L'action antipyrétique du paracétamol est comparable à celle de l'aspirine ; elle est due à une diminution de l'activité de la cyclo-oxygénase cérébrale donc à une inhibition de la synthèse locale des PGE ce qui accroît la thermolyse au niveau hypothalamique (5).

Quant à l'activité anti-inflammatoire du paracétamol, on considère habituellement qu'il en est quasiment dénué. En effet, cliniquement, il n'a pas d'effets anti-inflammatoires chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde, quoique cette action ait été mise en évidence à une posologie de 2 à 4 g/jour dans des suites d'interventions stomatologiques (28).

## **2.1.2 Pharmacocinétique**

### **2.1.2.1 Résorption –biodisponibilité**

Le paracétamol est bien résorbé par voie orale au niveau de l'intestin grêle : sa biodisponibilité atteint 80 % voire 90 % pour les formes solubles effervescentes (5).

### **2.1.2.2 Distribution**

Le paracétamol ne se lie pratiquement pas aux protéines plasmatiques et se distribue dans tous les tissus de l'organisme, sauf dans le tissu adipeux. Son volume apparent de distribution est de 0,9 l/kg (5).

### 2.1.2.3 Métabolisme – Elimination

2 à 5 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Le paracétamol est presque entièrement métabolisé par le foie et, dans une moindre mesure, par le rein.

Les principaux métabolites sont les dérivés glycuconjugués (55 % de la dose administrée) et sulfoconjugués (30 % de la dose administrée) ; ils sont éliminés rapidement dans les urines.

En raison d'une disponibilité limitée en ions sulfate, la formation du dérivé sulfoconjugué, initialement très importante, s'atténue très rapidement et est saturée pour une posologie à peine supérieure à la posologie thérapeutique. En cas de surdosage, la proportion de dérivé sulfoconjugué est réduite par rapport au dérivé glycuconjugué.

Il existe une autre voie métabolique, mais celle-ci est d'importance secondaire à dose thérapeutique : elle est constituée par la N-hydroxylation sous l'effet d'une oxydase cytochrome P-450 dépendante.

Le dérivé N-hydroxylé obtenu est instable à la température et au pH physiologiques : il subit une déshydratation en N-acétyl p-benzoquinone imine.

Ce métabolite est très réactif et se fixe par covalence sur des composés nucléophiles. Cette fixation s'effectue préférentiellement sur le glutathion réduit : le composé obtenu exerce un effet protecteur sur la cellule hépatique. Il est ensuite excrété dans l'urine sous forme de dérivés conjugués avec la cystéine et la N-acétylcystéine, issues de l'hydrolyse du glutathion.

Ces dérivés représentent chacun 4 % de la dose thérapeutique administrée.

En cas de surdosage massif, le métabolite réactif (N-acétyl p-benzoquinone imine) se lie avec les macromolécules essentielles de la cellule hépatique dont il provoque la nécrose.

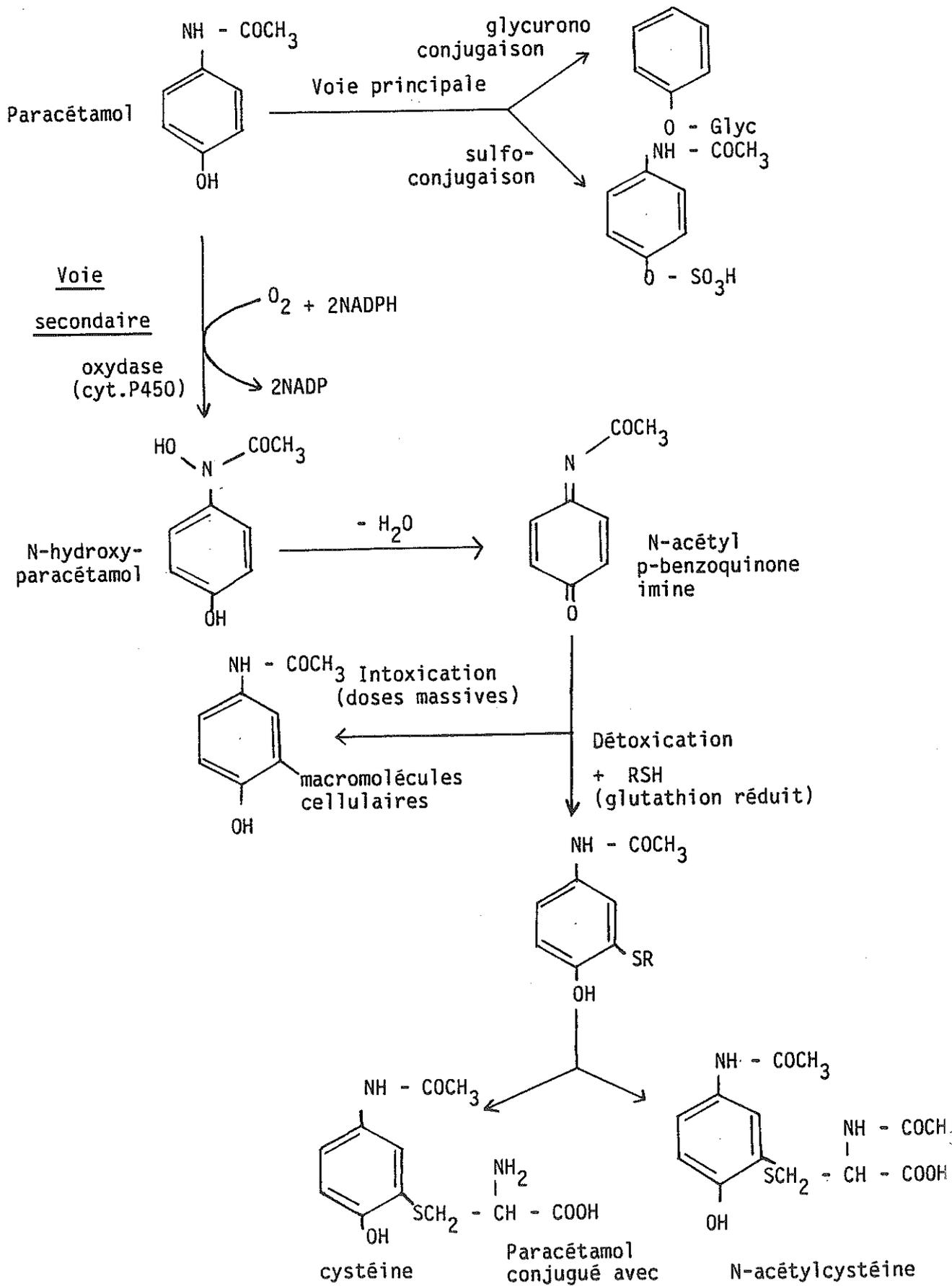
D'autres métabolites mineurs sont retrouvés dans l'urine : il s'agit de dérivés conjugués du paracétamol, porteurs en position 3 de radicaux hydroxyle, méthoxyle, etc... Ces dérivés représentent moins de 1 % de la dose thérapeutique administrée.

La clairance corporelle totale du paracétamol est d'environ 5,5 ml.kg<sup>-1</sup>.mn<sup>-1</sup>.

La demi-vie d'élimination totale est comprise entre 1,9 et 2,5 heures après absorption d'une dose thérapeutique.

Environ 90 % de la dose administrée sont excrétés par le rein pendant le premier nycthémère (5).

## METABOLISME DU PARACETAMOL (5)



### **2.1.3 Interactions médicamenteuses**

Inducteurs enzymatiques : ils stimulent la glycuconjugaison du paracétamol sans modifier la sulfoconjugaison. La biodisponibilité orale est réduite de 10 à 15 % par renforcement de l'effet de premier passage hépatique. La demi-vie plasmatique est donc réduite d'environ 25 %.

L'administration chronique d'inducteurs enzymatiques et d'alcool accroît la toxicité hépatique du paracétamol en cas de surdosage (ou même chez l'alcoolique chronique après absorption de doses thérapeutiques). Il semblerait que ce phénomène s'explique par une stimulation de la formation du métabolite oxydé cytotoxique (N-acétyl p-benzoquinone imine).

\* Chloramphénicol : la demi-vie du chloramphénicol est fortement augmentée (de 3,25 à 15 heures) ce qui accroît son risque de toxicité hématologique. Il s'agirait d'une compétition entre les 2 molécules pour le processus de la glycuconjugaison.

\* Il existe d'autres interactions médicamenteuses avec le paracétamol mais il ne s'agit que de modifications de sa résorption avec ou sans modifications de sa biodisponibilité (anti-cholinergiques, cholestyramine, suspensions d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, etc...) (5).

### **2.1.4 Incidents et accidents**

A posologie thérapeutique, le paracétamol entraîne peu d'effets indésirables. On observe cependant :

– Des réactions allergiques cutanées : elles sont exceptionnelles et il s'agit essentiellement d'érythèmes, d'urticaires, parfois accompagnés d'élévation thermique,

– Des atteintes rénales :

Le paracétamol a longtemps été considéré comme peu néphrotoxique et a remplacé la phénacétine dans la plupart des spécialités antalgiques. Cependant, des nécroses papillaires conduisant à une insuffisance rénale ont été signalées après consommation prolongée de paracétamol, seul ou associé à d'autres analgésiques.

– Des atteintes hépatiques :

Par prudence, la Pharmacopée recommande de ne pas dépasser la posologie quotidienne de 3 grammes et d'éviter l'administration prolongée particulièrement en cas de pathologie hépatique (cas d'augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines avec parfois subictère et hépatomégalie) (5).

## **2.2 Expérimentation animale**

Le paracétamol administré par voie orale à des rats, du 6ème au 15ème jour de gestation et aux doses de 50, 250 et 500 mg/kg/jour n'agit ni sur la croissance foetale ni sur le bilan de la gestation. Il n'est observé aucune anomalie de l'organogénèse et aucune activité embryotoxique ou tératogène.

Il en est de même chez le lapin quand on lui administre du paracétamol par voie orale, du 6ème au 18ème jour de gestation et aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg/jour.

– Etude de l'activité du DOLIPRANE\* sur les caractéristiques péri et post-natales du rat (voie orale)

L'administration quotidienne de DOLIPRANE\* à 3 lots d'animaux traités à raison de 50, 125 et 250 mg/kg/jour du 14ème jour de la gestation au 21ème jour de la lactation ne permet pas d'observer de symptomatologie particulière ni

de mortalité chez les femelles traitées, la parturition s'étant déroulée normalement. Pour les nouveaux-nés, les nombreux paramètres examinés (viabilité, développement physique et comportemental, examen des organes et appareils, nombre de nouveaux-nés, sex ratio) sont demeurés négatifs quant à l'existence d'une action nocive du paracétamol.

Le paracétamol ne modifie donc pas les caractéristiques péri et post-natales du rat (43).

## **2.3 Enquêtes épidémiologiques**

### **2.3.1 Généralités : Métabolisme du paracétamol pendant la grossesse**

Les importants changements physiologiques ou biochimiques de la grossesse pouvant influencer le métabolisme des médicaments, les auteurs se sont intéressés au devenir des molécules à métabolisation hépatique et à élimination rénale et en particulier à celui du paracétamol. Cette étude aura pour but principal de comparer la pharmacocinétique du paracétamol chez des femmes enceintes à celle observée chez des femmes non enceintes.

– L'étude porte sur 8 femmes, âgées de 26 à 32 ans, pesant de 61 à 77 kgs et se trouvant au cours du 3ème trimestre de leur grossesse.

Le groupe témoin est constitué de 12 femmes âgées de 19 à 31 ans, pesant de 54 à 72 kgs, non enceintes.

Tous les sujets subissent un interrogatoire et un examen médical : ils sont tous déclarés en bonne santé et non fumeurs. De plus, ils ne reçoivent aucun médicament quel qu'il soit depuis une semaine avant le début de l'étude et pendant toute la durée de l'étude.

Les sujets sont à jeun depuis la veille au soir, il leur est administré 2 comprimés à 500 mg de paracétamol (PANADOL\*) avec 150 ml d'eau.

Les dosages se feront sur des prélèvements salivaires collectés 0,5 – 1 – 1,5 – 2 – 3- 4 – 5 – 6 – 7 et 8 heures après administration de la drogue ainsi que sur des échantillons d'urine collectés pendant les 24 heures suivant l'administration.

Les concentrations salivaires ainsi que les concentrations urinaires en paracétamol sous forme inchangée et en ses dérivés glycurono, sulfo, cystéino et mercapto conjugués seront mesurées par chromatographie liquide haute pression.

La clairance apparente du paracétamol par voie orale est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$Cl_{po} = \frac{D}{SSC}$$

où SSC est la surface sous la courbe de la concentration salivaire en fonction du temps (calculée par la méthode des trapèzes),  
et D le débit sanguin de filtration glomérulaire.

Les clairances de chaque métabolite sont alors calculées en appliquant la formule suivante :

$$Cl_m = f_m Cl_{po}$$

où  $Cl_m$  est la clairance rénale d'un métabolite donné :

- $Cl_G$  : clairance du glycuronoconjugué
- $Cl_S$  : clairance du sulfoconjugué
- $Cl_{GSH}$  : clairance des molécules conjuguées aux dérivés du glutathion (mercapto et cystéino conjugués)
- $Cl_R$  : clairance rénale du paracétamol sous forme inchangée,  
et  $f_m$  la fraction correspondante de chacun de ces métabolites.

La demi-vie d'élimination est déterminée à l'aide de la pente de la partie terminale de la courbe de la concentration salivaire en fonction du temps.

– Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

**Paramètres pharmacocinétiques du paracétamol chez des femmes enceintes et non enceintes**

SUJETS	$CL_{po}$	$t_{1/2}$	$CL_G$	$CL_S$	$CL_{GSH}$	$CL_R$
<b>Fem. enceintes:</b>						
1 (38)	20.11	1.95	12.83	4.34	2.43	0.51
2 (38)	21.64	1.96	13.11	4.75	2.70	1.09
3 (33)	23.49	1.78	13.95	5.68	2.82	1.04
4 (33)	25.32	1.62	16.76	5.01	2.76	0.79
5 (31)	26.99	1.39	17.61	5.29	2.83	1.38
6 (31)	29.79	1.37	18.79	6.58	3.20	1.22
7 (31)	32.28	1.29	22.47	5.46	3.09	1.36
8 (33)	37.10	0.79	23.41	7.42	4.19	2.08
Moyenne	27.10	1.52	17.37	5.57	3.00	1.18
écart type	+ 5.73	+ 0.40	+ 0.46	+ 1.00	+ 0.53	+ 4.06
<b>Fem. non enceintes</b>						
1	12.93	2.88	6.30	4.58	1.27	0.78
2	14.36	2.24	8.86	3.80	1.06	0.64
3	14.94	2.17	8.45	4.37	1.31	0.81
4	15.25	2.09	8.88	4.44	1.39	0.55
5	16.47	2.04	11.10	3.56	1.14	0.67
6	16.92	2.15	8.90	4.83	1.53	0.66
7	17.20	1.96	9.13	5.30	1.52	1.24
8	17.54	2.01	10.35	4.84	1.56	0.79
9	18.46	2.05	10.35	5.47	1.63	1.01
10	19.47	2.08	11.66	3.91	2.69	1.21
11	20.82	1.91	12.36	5.48	1.99	0.99
12	21.02	1.80	12.06	5.47	2.12	1.37
Moyenne	17.12	2.11	9.85	4.67	1.60	0.89
Ecart type	+ 2.53	+ 0.27	+ 1.74	+ 0.68	+ 0.46	+ 0.27

La clairance apparente du paracétamol est 58 % plus élevée chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes.

La demi-vie d'élimination est 28 % plus faible chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes.

Quant aux clairances des métabolites glycurono et glutathiono conjugués, elles sont respectivement de 75 % et de 88 % plus élevées chez les femmes enceintes.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la clairance du dérivé sulfoconjugué et la clairance du paracétamol sous forme inchangée.

– La clairance apparente du paracétamol est plus élevée chez les femmes enceintes que dans le groupe contrôle : ceci serait dû à une augmentation de la glycuronoconjugaison et des mécanismes oxydatifs pendant la grossesse.

La sulfoconjugaison et l'élimination rénale du paracétamol sous forme inchangée ne sont pas altérées par la grossesse.

Au sein des 2 groupes, les degrés de variabilité des clairances apparentes sont similaires, ce qui rend la différence entre la moyenne des clairances des 2 groupes plus significative.

Par contre, la demi-vie du paracétamol varie plus dans le groupe des femmes enceintes que dans le groupe témoin.

De plus, il est intéressant de noter que la demi-vie est plus élevée et la clairance apparente plus faible chez les 2 femmes pour lesquelles l'étude a eu lieu pendant la 38ème semaine de grossesse que chez les femmes pour lesquelles l'étude a été plus précoce.

En conclusion, il semblerait donc évident que les facteurs hormonaux de la grossesse joueraient un rôle important en ce qui concerne le métabolisme du paracétamol et ceci en augmentant la glycuronoconjugaison (69).

### **2.3.2 Etude de cas de surdosage au paracétamol à différents stades de la grossesse**

Cette étude, réalisée par le "Teratology Information Service of the National Poisons Information Service" à Londres, a pour vocation le suivi de 115 femmes exposées à un surdosage au paracétamol à un moment donné de leur grossesse. Ce suivi n'a pu être réellement effectif que pour 48 femmes, 58 % des cas ayant été perdus au cours de l'étude (médecin traitant ou patientes non coopérants, etc...).

Un certain nombre d'informations telles que toute médication ou exposition chimique ayant pu avoir lieu au cours de la grossesse, l'historique obstétrical de la patiente, le stade de la grossesse, ... sont recueillies dès le début de l'enquête. La patiente subit un examen clinique et les concentrations plasmatiques en paracétamol sont mesurées.

La patiente sera ainsi suivie tout au long de sa grossesse jusqu'à l'accouchement : seront alors évalués la maturité et l'état du bébé, son sexe, son poids de naissance, sa taille, son périmètre crânien, le score d'Apgar à 1 et 5 minutes et éventuellement la présence de défauts congénitaux.

– Sur les 48 grossesses ayant pu être suivies, 45 correspondaient à un surdosage au paracétamol et 3 à des doses thérapeutiques de paracétamol prises tout au long de la grossesse.

Aucun décès n'a été observé parmi les mères.

Les 48 grossesses observées ont conduit à 39 naissances d'enfants vivants (dont une paire de jumeaux) parmi lesquels 4 ont présenté des problèmes néo-nataux et 2 des malformations importantes.

Les grossesses restantes ont conduit à 2 avortements spontanés et à 6 interruptions volontaires de grossesse.

– Cas des 2 enfants malformés :

. A 26 semaines de grossesse, la mère a absorbé 7,5 mg de paracétamol ainsi qu'une quantité non connue de dihydrocodéine. A l'hospitalisation, la concentration sanguine en paracétamol était de 59 mg/l ; la mère ne présentait aucun symptôme et a été traitée avec une substance émétisante. L'historique médicamenteux a retrouvé la prise à des moments différents de la grossesse d'autres médicaments tels que le céfacidroxil, la codéine, le clotrimazole et l'aciclovir en crème.

La délivrance a été normale à terme. Il est né un petit garçon pesant 2,74 kg, avec des scores d'Apgar de 9 et 10 à 1 et 5 minutes mais présentant une spina bifida occulta et un strabisme bilatéral.

L'historique obstétrical a mis en évidence 2 enfants normaux et un avortement spontané.

. A 28 semaines de grossesse, la mère a absorbé entre 12 et 15 mg de paracétamol. La concentration sanguine à 4 h était de 105 mg/l ; la mère était asymptomatique et a été traitée par lavage gastrique.

La délivrance a été normale à terme. Il est né un petit garçon pesant 4,15 kg avec des scores d'Apgar de 9 et 10 à 1 et 5 minutes, mais présentant une fente labiale doublée d'une fente palatine lesquelles furent traitées chirurgicalement 3 jours plus tard.

L'historique obstétrical a mis en évidence un enfant normal et une interruption volontaire de grossesse à 8 semaines.

– Les problèmes néo-nataux observés sont :

. Un syndrome de retrait chez un bébé né d'une mère ayant absorbé 15 g de paracétamol et 200 mg de dihydrocodéine à environ 34 semaines de grossesse. La mère avait également pris de façon intermittente des amphétamines, des barbituriques, du flurazépam (Benzodiazépine non commercialisée en France), du diazépam, de la prométhazine, de la diamorphine, et elle a été traitée par de la méthionine.

. Un syndrome de détresse respiratoire, de bonne évolution à 1 semaine chez un bébé dont la mère avait pris une quantité inconnue de paracétamol à 29 semaines de grossesse (concentration sanguine = 29 mg/l à 2 h). Antérieurement, au cours de sa grossesse, la mère avait développé une crise d'asthme, une hémorragie et une anémie à 28 semaines.

De plus, il est important de préciser que l'enfant est né prématurément à 33 semaines de grossesse.

. Une hypoglycémie, des problèmes respiratoires et un ictère cutané malgré des enzymes hépatiques normales chez un bébé né d'une mère ayant absorbé 15 g de paracétamol à 31 semaines et 50 mg à 32 semaines de grossesse. La concentration sanguine était de 448 mg/l 12 h après le second surdosage. La mère a alors présenté une sévère atteinte du foie (hépatotoxicité) et a été traitée par N-acétylcystéine. Une greffe hépatique maternelle a même été envisagée.

Le fœtus a montré des signes de détresse avec absence de mouvements respiratoires et anomalies électrocardiographiques atypiques permettant de conclure à une anoxie fœtale ou à une insuffisance placentaire.

L'accouchement a alors été provoqué 3 jours après le second surdosage. Il est né une petite fille pesant 2,198 kg, avec des scores d'Apgar de 9 et 10 à 1 et 5 minutes, mais présentant des problèmes néo-nataux.

Le suivi du bébé à 6 semaines puis à 6 mois n'a pas mis en évidence d'anomalies neurologiques ou biochimiques.

. Une sténose pylorique à l'âge de 8 semaines chez un bébé dont la mère avait absorbé 6 g de paracétamol et 2,8 g d'aspirine à 36 semaines de grossesse et ayant développé une hépatite B à 16 semaines de grossesse.

– Les 2 avortements spontanés observés sont tous les 2 survenus 2 semaines après le surdosage, l'un chez une femme ayant absorbé 37,5 g de paracétamol à 7-8 semaines de grossesse (170 mg/l à 1 h 40 mn et 39 mg/l à 8 h) et ayant développé une hépatite B 8 mois avant la conception, l'autre chez une femme ayant absorbé une quantité inconnue de paracétamol à 12 semaines de grossesse (363 mg/l à 4 h, 199 mg/l à 8 h, et 61 mg/l à 12 h) et ayant été traitée par N-acétylcystéine.

– 6 femmes ont subi une interruption volontaire de grossesse : les foetus étaient normaux à l'exception d'un foetus anencéphalique chez une mère traitée pour maladie de Crohn par 5 mg/jour de prednisolone, par 325 mg/jour de paracétamol et par 32,5 mg/jour de dextropropoxyphène, et ayant de plus pris un oestro-progestatif (MICROGYNON\*) pendant les 4 premières semaines de sa grossesse (2 premières semaines de gestation).

– Les 34 grossesses restantes ont abouti à 35 bébés normaux (15 bébés du sexe masculin, 19 du sexe féminin, 1 non précisé), sans malformations ou problèmes néo-nataux. Les poids moyens de naissance sont de  $3,1 \pm 0,1$  kg chez les garçons et de  $3,2 \pm 0,1$  kg chez les filles. Tous présentent des tailles et des périmètres crâniens normaux ; les scores d'Apgar moyens sont de 8 et 9,5 à 1 et 5 minutes.

– Les auteurs ont donc suivi 48 cas d'exposition au paracétamol pendant la grossesse, à des doses très variables d'un sujet à l'autre, quelquefois en association avec d'autres médicaments et à tous les stades de la grossesse. Dans 3 cas, un avortement spontané ou une délivrance prématurée sont survenus 2 à 4 semaines plus tard et ceci peut être associé avec le surdosage en paracétamol.

Un cas incluant une utilisation à doses thérapeutiques de paracétamol associé à de la prednisolone pour traiter une maladie de Crohn et une exposition accidentelle à un contraceptif oral, a subi une interruption volontaire de grossesse pour anencéphalie du fœtus.

D'après les auteurs de l'étude, la responsabilité du paracétamol semble improbable mais ne peut être totalement exclue car tous ces médicaments ont été pris au moment critique du développement embryonnaire pour la production d'un tel défaut.

Quant aux 2 enfants malformés (spina bifida, strabisme et fentes labiale et palatine), il est possible de conclure à la non responsabilité du paracétamol puisque celui-ci a été absorbé à une période tardive, bien après que le développement structural de ces organes soit achevé.

Cette étude permettrait donc de conclure au fait qu'un surdosage au paracétamol pendant la grossesse, n'est pas suffisant pour interrompre cette grossesse mais qu'il est nécessaire de traiter la mère par un antidote adéquat (27).

### **2.3.3 Etude de 2 cas de surdosage au paracétamol pendant le second trimestre de la grossesse**

#### **2.3.3.1 Premier cas**

Une jeune fille de 17 ans est hospitalisée à 20 semaines d'aménorrhée (1ère grossesse) pour avoir absorbé 25 g de paracétamol, en 2 prises de 10 et 15 mg chacune, 18 h et 8 h avant l'hospitalisation.

Elle est dans un état léthargique et se plaint d'un léger inconfort abdominal.

Poids : 60 kg

Température corporelle : 34,9°C

Pouls : 90/minute

Pression artérielle : 110-50 mm de Hg

Le col de l'utérus n'est pas dilaté et les battements du coeur foetal ont pu être entendus.

La concentration plasmatique en paracétamol est de 236 mg/l.

Le traitement mis en oeuvre consiste en un lavage gastrique avec aspiration gastrique suivis de la mise en place d'une perfusion d'Acétylcystéine à une posologie standard soit :

150 mg/kg dans 200 ml de dextrose 5 % sur 15 mn

puis 50 mg/kg dans 500 ml de dextrose 5 % sur 4 heures

puis 100 mg/kg dans 1000 ml de dextrose 5 % sur 16 heures.

Après 4 heures de traitement, la concentration plasmatique en paracétamol diminue de 236 à 170 mg/l.

Dès l'hospitalisation et tout au long du traitement, un bilan sanguin est effectué régulièrement (NFS, bilirubine plasmatique, urée, créatinine, ionogramme, ASAT, ALAT, gamma GT, LDH et TP) ce qui permet de mettre en évidence la conservation de la fonction rénale. Quant aux variations de la bilirubine et des enzymes hépatiques, elles sont regroupées dans le tableau suivant :

**Biochimie plasmatique maternelle pendant l'hospitalisation et au cours du traitement**

	HOSPITALISATIONS	JOURS APRES TRAITEMENTS									SANG DU CORDON*
		1	2	3	4	5	8	24	90		
Bilirubine totale (2-20 µmol/l)	17	64	—	54	53	32	18	8	4		46 (1,7-28,5)
Bilirubine conjuguée (0-6 µmol/l)	5	51	—	38	36	20	10	3	1		8 (0-21)
ASAT (0-45 UI/l)	120	528	—	2736	126	266	80	8	1		47
ALAT (0-50 UI/l)	129	745	—	4572	2817	1811	787	33	16		—
GT (0-40 UI/l)	11	22	—	38	76	85	77	25	7		169 (11-97)
Phosphatases alcalines (150 - 250 UI/l)	74	116	—	150	142	119	103	78	129		125 (35-105)
LDH (100 - 350 UI/l)	247	394	—	563	211	256	233	169	151		470 (114-306)
TP (100 %)	—	52	41	70	93	100	100	—	—		—

\* Les valeurs obtenues sur le sang du cordon sont mesurées 129 jours après le début du traitement.

La bilirubine et les enzymes hépatiques sont augmentées, le taux de prothrombine est diminué signant une atteinte hépatique mais l'ensemble de ces valeurs revient à la normale après quelques jours de traitement.

La patiente présentant un ictère, il lui est administré 10 mg de vitamine K en intra-musculaire pendant 7 jours (jusqu'à régression des signes).

9 jours après l'hospitalisation, la patiente a pu revenir à son domicile mais une surveillance pré-natale est réalisée jusqu'à 41 semaines de grossesse où elle est à nouveau hospitalisée pour une perte de poids. Le travail est alors induit par 3 mg de prostaglandines par voie vaginale ; la rupture de la poche des eaux survient 12 heures plus tard et le travail est déclenché par une injection intra-veineuse d'Ocytocine. La patiente est délivrée par forceps pour position occipito-postérieure du fœtus.

Elle accouche alors d'un bébé du sexe masculin, pesant 3,77 kg et avec des scores d'Apgar de 9 et 10 à 1 et 10 minutes. Il est noté un hématome céphalique en position occipitale.

A 24 heures, l'enfant présente des signes d'irritation cérébrale et de subictère. Il est alors transféré dans une unité spéciale de surveillance. Les taux de dextrose, calcium, magnésium sont normaux mais l'intensité de l'ictère s'accroît. Est alors mise en route une photothérapie et l'état de santé de l'enfant s'améliore rapidement.

A 3 mois, un examen médical montre un développement normal.

– Un surdosage en paracétamol est associé à des dégâts hépatiques notamment une nécrose centrilobulaire avec stase périportale. Son risque d'apparition dépend de la concentration plasmatique obtenue après absorption ; des concentrations supérieures à 300 mg/l à 4 h et à 45 mg/l à 15 h semblant représenter un risque important d'atteinte hépatique.

Prescott et son équipe en 1979 ont montré qu'un traitement par injection intra-veineuse de Nacétylcystéine dans les 10 h suivant l'absorption réduit le risque hépatique de 89 % à 3 % ; ce traitement semblerait donc être le traitement de choix d'un surdosage au paracétamol.

La Nacétylcystéine traversant le placenta, elle aurait un effet direct protecteur sur le foie foetal ; de plus, aucun effet tératogène n'a été signalé, même consécutivement à une utilisation précoce pendant la grossesse.

Les auteurs ont donc jugés qu'étant donné la forte concentration en paracétamol et le peu de risques liés au traitement, il était judicieux de mettre en route ce traitement. Le pronostic maternel s'est alors avéré relativement bon. Quant au fœtus, il a uniquement présenté un ictère néo-natal que les auteurs pensent être dus au céphalohématome produit par la position occipito-postérieure ; en effet, cet ictère a parfaitement répondu à la photothérapie.

Aucune atteinte hépatique persistante n'a été mise en évidence.

Il résulte de cette étude que la toxicité du paracétamol pour le fœtus est faible (surtout à doses thérapeutiques) et qu'un traitement efficace peut être mis en oeuvre en cas de surdosage (99).

### **2.3.3.2 Deuxième cas**

Dans ce cas, le surdosage est plus précoce puisqu'il a lieu à 15,5 semaines de grossesse chez une femme âgée de 32 ans et beaucoup plus important puisque la dose ingérée est de 64 grammes.

La patiente est hospitalisée dans un état léthargique, fébrile, sa pression artérielle est de 120-70 mm Hg et son pouls de 68 battements par minute.

L'examen abdominal est normal et le cœur foetal est entendu sans problème grâce à un stéthoscope Doppler.

Dix heures après le surdosage, la concentration plasmatique du paracétamol est de 198,5 µg/ml.

Un traitement par Nacétylcystéine est alors mis en route environ 20 heures après l'ingestion.

Les valeurs biologiques sanguines sont dès le premier jour nettement évocatrices d'une nécrose hépatique : la bilirubine totale est augmentée ainsi que les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, LDH). Le temps de prothrombine est allongé c'est pourquoi la patiente est transfusée et lui est administré de la vitamine K.

Aucun signe d'encéphalopathie n'est observé mais 6 jours après l'hospitalisation, apparaît un syndrome de détresse respiratoire qui conduit à mettre la patiente sous assistance respiratoire pendant 48 heures.

Les taux des enzymes hépatiques et de la bilirubine commencent alors à chuter et l'état clinique s'améliore.

Onze jours après le surdosage, un examen obstétrical montre un volume de liquide amniotique normal et une anatomie foetale normale.

La patiente fut autorisée à sortir de l'hôpital 70 jours après l'hospitalisation, sous surveillance pré-natale accrue.

A 30,7 semaines de grossesse, la poche des eaux se rompt spontanément sans que la patiente soit en travail. Elle est alors mise au repos strict, allongée.

7 jours plus tard, les contractions apparaissent et la patiente met au monde par forceps un petit garçon pesant 2 kg et présentant des scores d'Apgar de 8 et 9.

L'enfant développe alors une hyperbilirubinémie physiologique (bilirubinémie maximale au 4ème jour : 10,3 mg/dl) pour laquelle la photothérapie ne semble pas nécessaire.

A 4 mois, le développement de l'enfant est considéré comme tout à fait normal.

– Cette patiente a absorbé une dose très importante de paracétamol (64 g) et à une époque relativement précoce de sa grossesse. Elle a présenté les signes d'une importante toxicité hépatique.

En effet, les auteurs pensent qu'une dose excessive de paracétamol peut faire chuter les réserves en glutathion à moins de 30 % laissant ainsi aux métabolites toxiques la possibilité de se former. Les dégâts observés sont une nécrose hépatique centrilobulaire.

Quant au traitement par la Nacétylcystéine (qui est métabolisée en cystéine et qui constitue alors un précurseur du glutathion), il n'est efficace que s'il est administré au sein des 24 h suivant l'absorption massive du paracétamol.

Or, il a été administré ici 20 heures après l'ingestion et a probablement dû limiter les dégâts hépatiques puisqu'en une dizaine de jours, les taux des enzymes hépatiques sont sensiblement revenues à une valeur normale.

En dépit d'une toxicité chez la mère, l'enfant ne semble présenter aucune anomalie ni retard de croissance, ni signes d'atteinte hépatique.

D'après les auteurs de cette étude, il est possible que la capacité du foie foetal à métaboliser le paracétamol soit encore faible à 15 semaines de grossesse, ce qui laisse une faible probabilité de formation aux métabolites toxiques. De plus, la Nacétylcystéine administrée à la mère traverse le placenta et protège ainsi le foie foetal.

Au total, cette étude concoure elle aussi à montrer la faible toxicité foetale du paracétamol, même administré plus tôt pendant la grossesse et l'efficacité du traitement s'il est instauré suffisamment tôt après le surdosage (66).

#### **2.3.4 Etude d'un cas de surdosage au paracétamol pendant le 3ème trimestre de la grossesse**

Une femme âgée de 26 ans est hospitalisée à 36 semaines de gestation pour avoir absorbé 22,5 g de paracétamol, 4,5 heures auparavant.

Le dosage du paracétamol dans le sang montre une concentration plasmatique de 200 µg/ml.

Pression artérielle : 130-70 mm Hg

Pouls : 100/mn

Respiration : 24 mouvements/mn

Température corporelle : 36,3°C

La patiente semble asymptomatique : l'amplitude et le rythme cardiaque sont réguliers, l'abdomen est gravide, souple, sans sensibilité particulière de l'hypocondre droit ni foie palpable (donc pas d'hépatomégalie). La hauteur du col est normale (32 cm), le coeur foetal semble tonique et l'utérus ne présente aucune contraction palpable.

Le foetus semble être de taille normale et semble se présenter normalement.

Un bilan sanguin est alors effectué régulièrement au cours des 72 heures suivant l'hospitalisation : 16 heures après l'absorption, tout semble être rentré dans l'ordre, sans atteinte rénale ou hépatique.

	<u>TEMPS APRES</u> <u>L'ABSORPTION</u> (heures)	4,5	12	16	36	60
<u>Valeurs recherchées</u>						
Concentration en paracétamol (mg/ml)		200	négatif	négatif		
Créatinine (mg/dl)				0,8	0,7	0,7
Acide urique (mg/dl)				3,9	2,6	2,9
Bilirubine totale (mg/dl)				0,4	0,4	0,3
Phosphatases alcalines (m $\mu$ /ml)				135	100	85
Créatine phosphokinase (m $\mu$ /ml)				140	90	85
LDH ° (m $\mu$ /ml)				200	175	160
ALAT (m $\mu$ /ml)				20	25	15
Temps de prothrombine (sec.)				12,3	11,9	11,7

Aucune prise d'un autre médicament n'a pu être retrouvée à l'analyse toxicologique.

La mère et le fœtus semblant en bonne santé 72 heures après l'hospitalisation, ils furent autorisés à sortir de l'hôpital mais sous surveillance pré-natale accrue.

Six semaines plus tard, la mère a accouché normalement d'une petite fille pesant 3,29 kg et ayant des scores d'Apgar de 9 et 9.

Dans le cas présent, le fœtus et sa mère semblent avoir peu soufferts de cette intoxication.

Mais en réalité, quelle quantité de paracétamol est capable d'atteindre le foie fœtal et quelles sont les capacités de métabolisation de ce foie ?

Des études effectuées sur des cellules hépatiques de fœtus avortés à 23 semaines et sur des cellules de nouveaux-nés ont montré que le foie fœtal est capable d'oxyder les drogues dès la première partie de la grossesse et ceci grâce à un système d'oxydation microsomial. Les métabolites réactifs et en particulier la N-acétyl p-benzoquinone imine peuvent donc se former et, si la glutathionoconjugaison est inefficace, entraîner d'importantes atteintes hépatiques. Or, ces métabolites réactifs sont capables de se conjuguer au glutathion, mais au début de la vie fœtale, cette capacité n'atteint que 10 % de celle d'un adulte.

La sulfoconjugaison quant à elle, commence très tôt et croit selon une fonction linéaire du temps.

La glycuronoconjugaison n'est pas détectable sur des préparations contenant des cellules de foie fœtal et est faiblement développée chez le nouveau-né : en fait, le moment où elle apparaît pendant la grossesse est inconnu.

En réalité, pour prévoir le degré de l'atteinte foetale, il faudrait savoir quelle quantité de drogue passe chez le fœtus et quelle quantité de cette drogue est capable d'épuiser les réserves foetales en glutathion et en sulfates, permettant ainsi aux métabolites réactifs d'entraîner une nécrose hépatique.

Les auteurs en concluent donc, d'après la simple observation de ce cas clinique, que le paracétamol est dans l'ensemble bien toléré, la décision d'instaurer un traitement dépendant alors :

- du laps de temps entre l'absorption d'une quantité importante de drogue et l'hospitalisation de la patiente,

- de la quantité de drogue ingérée, une quantité supérieure à 7,5 g donnant habituellement des dégâts hépatiques quoiqu'il n'y ait pas de corrélation entre la quantité ingérée et les concentrations plasmatiques observées,

- des valeurs biologiques sanguines.

Le traitement consiste en général à administrer de la Nacétylcystéine par voie orale ou IV ce qui permet de reconstituer les réserves de l'organisme en glutathion et donc de diminuer la formation de métabolites oxydés, toxiques pour la cellule hépatique.

La cystéine peut également être administrée mais seule la voie intraveineuse est utilisable et elle est souvent à l'origine d'effets secondaires à titre de nausées, de vomissements et de somnolence.

La méthionine a également été préconisée dans cette indication mais, d'après les auteurs, elle serait peu efficace (12).

### 2.3.5 Conclusion

Au vu de ces quelques cas de surdosage en paracétamol à différents moments de la grossesse, il semble que celui-ci puisse être utilisé sans risque majeur à des doses thérapeutiques au cours de cette période.

En effet, l'étude comparée de la pharmacocinétique de cette molécule chez des femmes enceintes et chez des femmes non enceintes montre que le paracétamol est très bien métabolisé par la femme enceinte.

En effet, sa clairance est augmentée et sa demi-vie diminuée et ceci grâce en partie, à une augmentation de la formation du dérivé glycuronoconjugué, les mécanismes oxydatifs étant également accrus (avec détoxification par le glutathion) et la sulfoconjugaison étant inchangée.

De plus, les clairances des dérivés glycuronoconjugué et sulfoconjugué sont elles aussi augmentées.

Le foetus, quant à lui, est également capable de métaboliser une partie du paracétamol qui lui parvient.

En effet, bien que la glycuronoconjugaison soit considérée comme nulle ou quasi nulle, la sulfoconjugaison existe très tôt et croit avec le temps.

Les mécanismes oxydatifs sont également présents pouvant être à l'origine de l'atteinte hépatique.

La glutathionoconjugaison, permettant de détoxifier la cellule hépatique est également présente mais son efficacité est beaucoup plus faible que chez l'adulte.

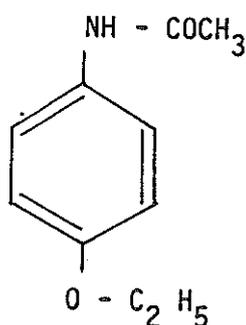
Pourtant, nous pouvons penser, au vu de la bonne évolution des cas de surdosage observés, que ces mécanismes de métabolisation sont suffisants pour éviter l'atteinte hépatique foetale.

Enfin, l'absorption par la mère d'une quantité trop importante de paracétamol ne semble pas être une raison suffisante pour interrompre la grossesse car il existe un traitement très efficace et a priori non tératogène pour le foetus.

## Chapitre 3

### LA PHENACETINE

La phénacétine est comme le paracétamol un dérivé du para-aminophénol : elle est en effet le dérivé ortho-éthylé du paracétamol.



Bien qu'elle ait été introduite en thérapeutique bien avant le paracétamol, nous avons choisi ici de ne l'étudier qu'à la suite du paracétamol car, comme va nous le montrer l'étude de sa pharmacologie, sa prescription présente trop de risques pour qu'elle puisse l'être chez une femme enceinte.

## **3.1 Rappels pharmacologiques**

### **3.1.1 Propriétés pharmacologiques**

Tout comme le paracétamol, la phénacétine est douée de propriétés antalgique et antipyrétique, propriétés comparables en intensité et en durée à celles du paracétamol et dues à la phénacétine et à son métabolite principal le paracétamol (5).

### **3.1.2 Pharmacocinétique**

La phénacétine est très liposoluble et donc très bien résorbée par voie orale. Une fraction importante est transformée par premier passage hépatique.

La concentration plasmatique maximale est obtenue en moyenne 1 heure après l'ingestion. Elle est alors métabolisée par le foie selon 3 voies de métabolisation, la plus importante quantitativement étant l'hydrolyse de la fonction éther avec formation de N-acétyl p-aminophénol (ou paracétamol). En effet, 60 à 80 % d'une dose administrée est métabolisée de cette façon, le pic plasmatique du paracétamol étant atteint 1 à 2 heures après l'ingestion de phénacétine.

Les 2 autres voies sont :

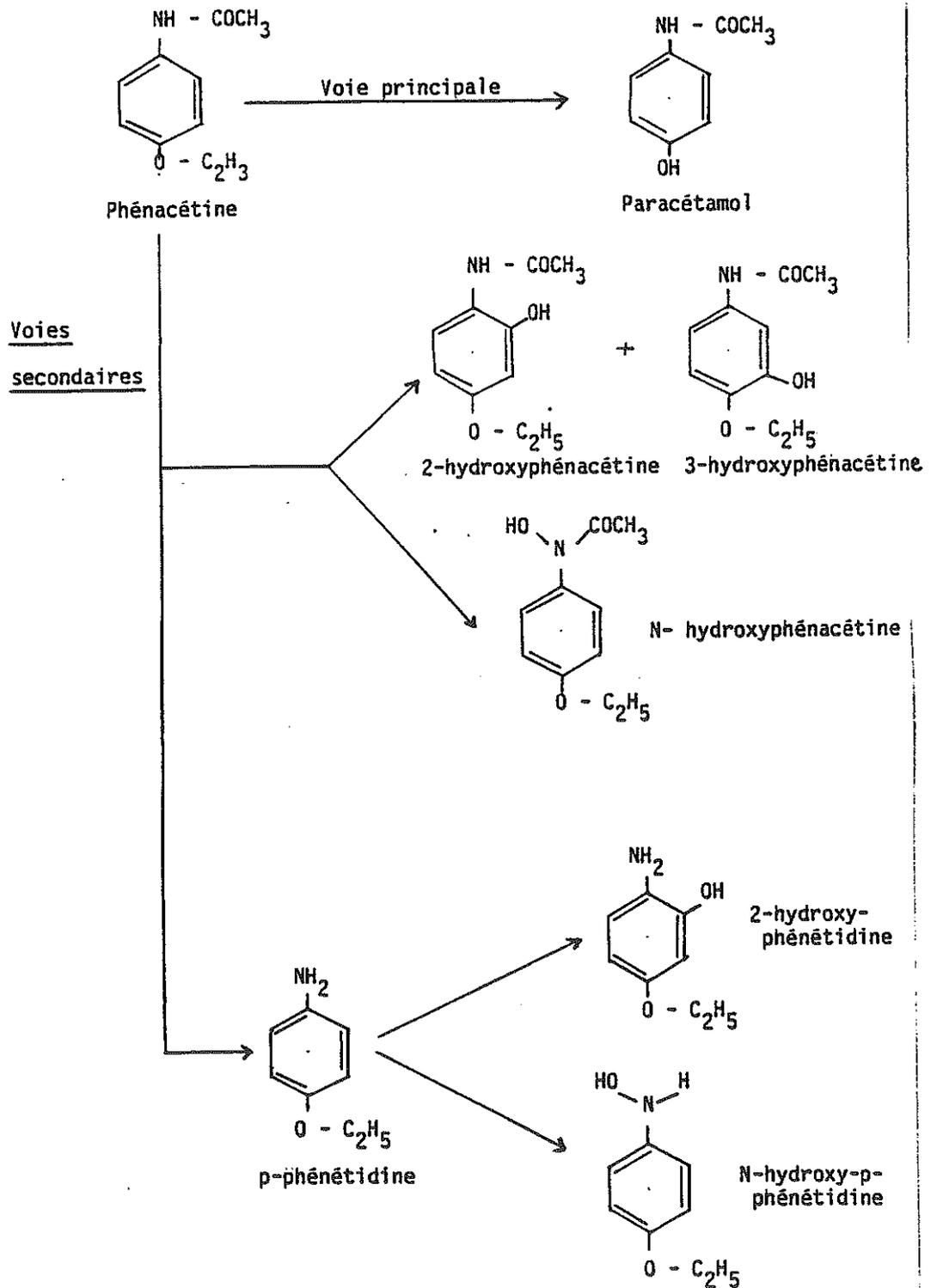
– une hydroxylation conduisant soit à la formation de dérivés phénoliques (2-hydroxyphénacétine et 3-hydroxyphénacétine), soit à la formation d'un dérivé N-hydroxylé, la N-hydroxyphénacétine.

– une hydrolyse du groupement acétamide puis une hydroxylation en position 1 ou 2 du noyau aromatique, conduisant dans les deux cas à une hydroxyphénétidine.

Les différents composés formés sont ensuite éliminés par glycurono-conjugaison et sulfoconjugaison.

Moins de 0,5 % d'une dose thérapeutique administrée est éliminée sous forme non modifiée dans les urines (5).

### METABOLISME DE LA PHENACETINE



## **3.2 Incidents et accidents**

Les deux principaux types d'accidents pouvant survenir avec la phénacétine sont des accidents hématologiques et des accidents rénaux.

### **3.2.1 Accidents hématologiques**

La phénacétine peut être à l'origine d'anémies hémolytiques et favorise la formation de méthémoglobine et de sulfhémoglobine.

L'anémie est généralement modérée sans conséquences fonctionnelles mais elle peut s'aggraver progressivement au cours d'un surdosage chronique, avec apparition d'un état cyanotique.

L'hémolyse intra-vasculaire provoque une hémoglobinurie, laquelle peut entraîner une anurie aigue. Cette hémolyse semble liée à la formation des métabolites désacétylés et hydroxylés de la phénacétine (N-hydroxyphénétidine et 2-hydroxyphénétidine) qui oxyderaient le glutathion et les autres composants stabilisant la membrane des hématies.

La sensibilité individuelle à la toxicité sanguine de la phénacétine est variable : elle est considérablement accrue chez les sujets atteints d'un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase ; elle est également augmentée en cas de surdosage ou de traitement par inducteurs enzymatiques tels que le phénobarbital (en effet, la production des métabolites désacétylés est alors augmentée).

Chez le nourrisson, l'activité de la NAD-méthémoglobine réductase est immature, c'est pourquoi l'effet méthémoglobinisant de la phénacétine en contre-indique formellement l'emploi. Il en sera bien sûr de même chez le fœtus.

### **3.2.2 Accidents rénaux**

La phénacétine, lorsqu'elle est utilisée de façon répétée et sur une période prolongée peut induire des problèmes rénaux : en effet, de nombreuses néphropathies ont été observées. Elles sont caractérisées par une nécrose papillaire et une néphrite interstitielle secondaire, suivie alors d'une insuffisance rénale.

Après arrêt de l'intoxication, l'évolution de cette néphropathie est variable selon les sujets : si l'arrêt a lieu dès les premiers signes, une stabilisation est observée dans environ 50 % des cas ; on estime cependant qu'environ 3 % des malades placés sous dialyse l'ont été à la suite de l'abus de spécialités antalgiques (5).

### **3.3 Conclusion**

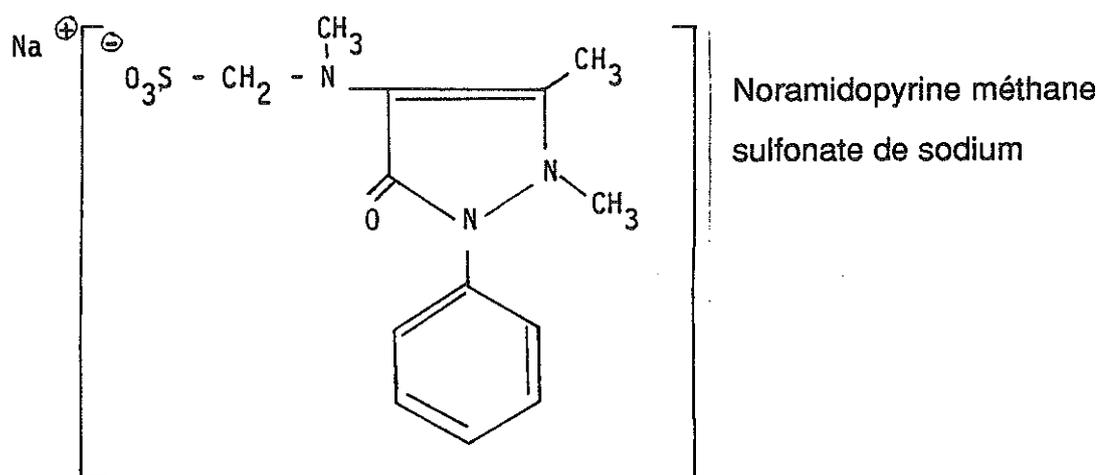
Sans poursuivre davantage l'étude de cette substance, nous pouvons d'ores et déjà nous permettre de conclure quant à son utilisation par la femme enceinte. Cet antalgique sera en effet, à notre avis, contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (111) et ceci essentiellement à cause des accidents hématologiques, les accidents rénaux ne survenant qu'après une utilisation prolongée (les 9 mois d'une grossesse n'étant pas a priori suffisants).

En effet, la phénacétine est susceptible d'entraîner une anémie hémolytique avec formation de méthémoglobine et de sulfhémoglobine. Or le foetus comme plus tard le nouveau-né n'est pas capable de métaboliser cette méthémoglobine puisque l'activité de la NAD méthémoglobine réductase n'est pas mature.

## Chapitre 4

### LA NORAMIDOPYRINE

La noramidopyrine est un dérivé de la pyrazolone, utilisé sous forme de méthane sulfonate de sodium et dont la formule chimique est la suivante :



Malgré leur efficacité, la toxicité pharmacologique de ces dérivés les a fait exclure des Pharmacopées de plusieurs pays : comme dans le cas de la phénacétine la simple étude pharmacologique de la molécule va nous montrer qu'elle ne pourra être prescrite chez une femme enceinte.

## **4.1 Rappels pharmacologiques**

### **4.1.1 Propriétés pharmacologiques**

La noramidopyrine est douée à la fois de propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire ; l'activité analgésique et l'activité antipyrétique semblant, selon les observations de pratique courante, supérieures à celles des autres analgésiques antipyrétiques (acide acétylsalicylique et paracétamol).

Comme dans le cas des salicylés, les propriétés anti-inflammatoires peuvent renforcer l'effet analgésique ; cependant, ces propriétés restent de faible intensité (5).

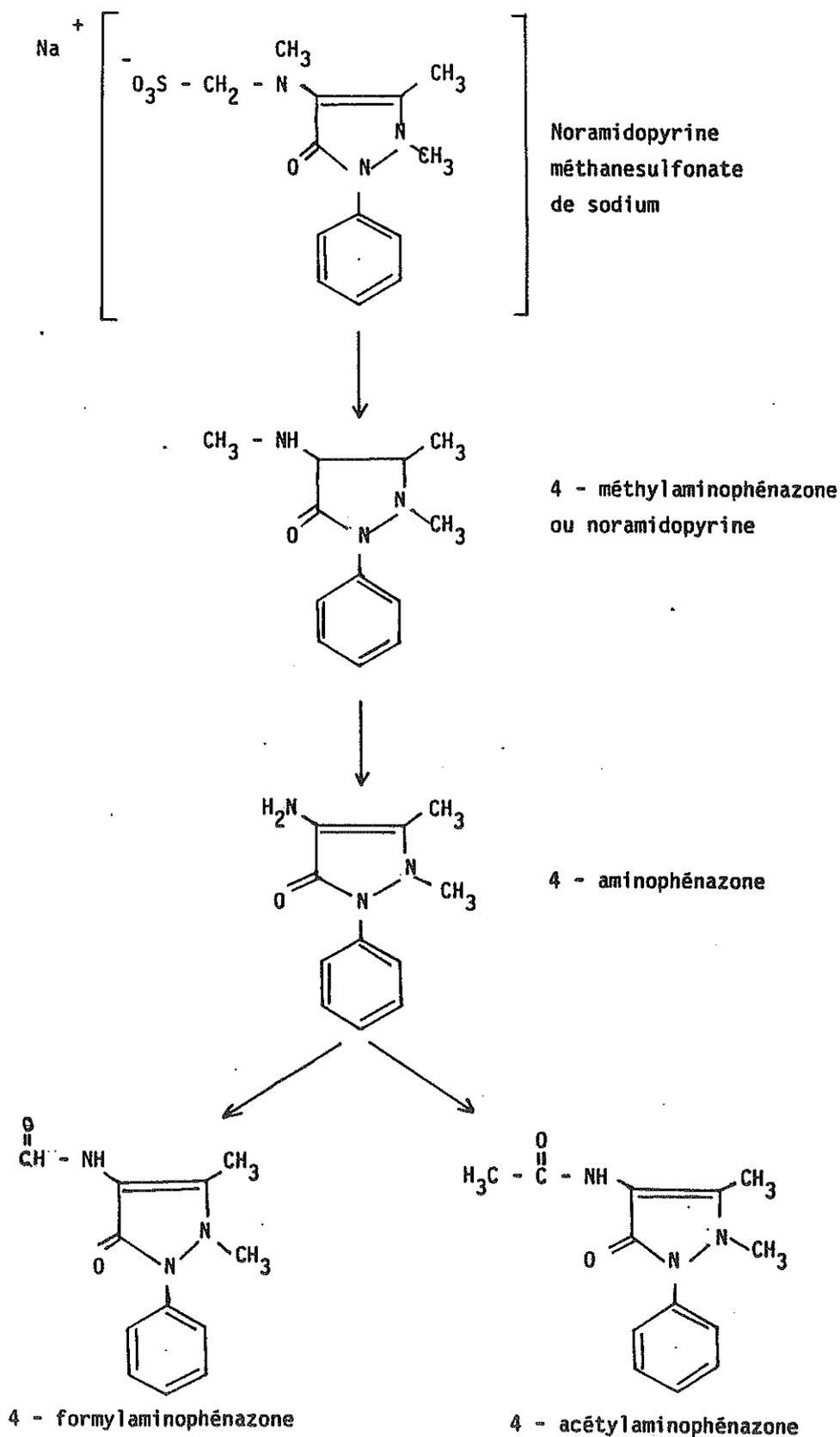
### **4.1.2 Pharmacocinétique**

Par voie orale, la résorption est rapide et complète. La fixation aux protéines plasmatiques est peu importante et la distribution tissulaire rapide.

Après administration orale ou parentérale, la noramidopyrine méthane sulfonate de sodium ne peut être décelée dans le plasma car ce produit est rapidement hydrolysé avec libération de l'amine secondaire (4-méthylaminophénazone ou noramidopyrine) qui est ensuite déméthylée en amine primaire (4-aminophénazone). Ces 2 métabolites sont actifs et leurs concentrations maximales dans le plasma sont atteintes une et quatre heures après l'administration.

La 4-aminophénazone est alors N-acylée : la 4-formylaminophénazone et la 4-acétylaminophénazone sont excrétées lentement par voie rénale (5).

## METABOLISME DE LA NORAMIDOPYRINE



## **4.2 Interactions médicamenteuses**

+chlorpromazine : risque d'hypothermie sévère (5).

## **4.3 Incidents et accidents**

### **4.3.1 Accidents allergiques cutanés**

Certains sujets, bien qu'ils tolèrent les salicylés et autres inhibiteurs de la cyclo-oxygénase développent une hypersensibilité aux dérivés de la pyrazolone. Ont été décrits des réactions urticariennes, un oedème de Quincke ainsi que quelques cas de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson.

### **4.3.2 Atteintes hématologiques**

Le risque d'agranulocytose après consommation de dérivés de la pyrazolone est connu depuis 1934.

Malgré un isolement rapide en chambre stérile et la mise en route d'un traitement antibiotique et de transfusions sanguines, collapsus cardiovasculaires et décès surviennent dans au moins 29 % des cas.

Le risque d'apparition de cette agranulocytose est sans relation avec la quantité et la durée du traitement donc totalement imprévisible : l'accident peut se produire dans les heures, quelquefois dans les jours qui suivent l'absorption d'une dose minime, succédant à une longue période sans traitement.

Le mécanisme en est immunologique.

### **4.3.3 Atteintes bronchopulmonaires**

Comme les AINS, la noramidopyrine peut déclencher un bronchospasme chez les sujets asthmatiques sensibles à l'aspirine (même mécanisme).

#### **4.3.4 Atteintes rénales**

Comme la phénacétine et les AINS, la noramidopyrine pourrait être à l'origine d'une néphropathie lors d'un abus chronique (11).

#### **4.4 Conclusion**

Sans poursuivre d'avantage l'étude de cette substance et à la seule vue des risques que comporte sa prescription, il nous a semblé prudent de conclure à la contre-indication de la noramidopyrine au cours de la grossesse.

En effet, il existe avec l'administration de noramidopyrine un risque important d'agranulocytose, cette agranulocytose étant totalement imprévisible, indépendante de la dose ingérée et de la durée du traitement.

Elle nécessite une hospitalisation d'urgence, en chambre stérile, des transfusions sanguines et une antibiothérapie sévère ; elle peut même parfois conduire à un collapsus cardiovasculaire, suivi du décès (20 % des cas).

Il serait par conséquent peu prudent de faire courir un tel risque à une femme enceinte et à son foetus (75).

## Chapitre 5

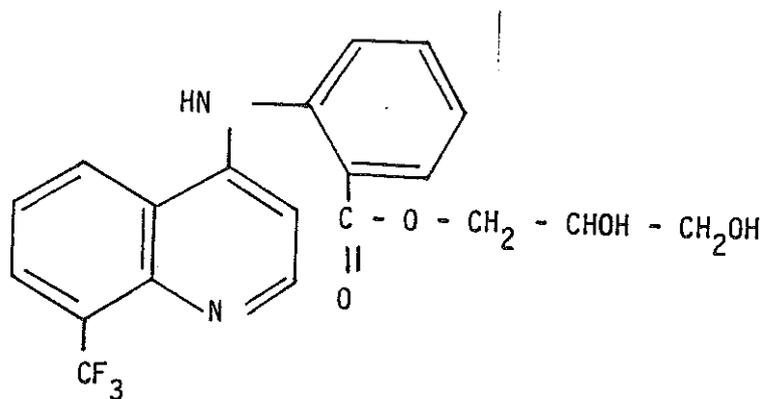
### LA FLOCTAFENINE

La floctafénine, commercialisée sous le nom d'IDARAC\* constituait après la glafénine, le deuxième dérivé de la 4-aminoquinoléine.

Mais la glafénine vient d'être retirée du marché en raison des accidents de type anaphylactique qu'elle pouvaient engendrer : ces accidents survenaient de 10 minutes à 1 heure après l'absorption d'une dose même minime, conduisaient à un oedème de la glotte ou du visage, à une dyspnée asthmatiforme puis à une lipothymie associée le plus souvent à un collapsus cardio-vasculaire.

Elle pouvait également conduire à une insuffisance rénale aiguë, mais après absorption d'une dose massive (2 à 10 grammes).

Reste donc sur le marché la floctafénine, de structure chimique et d'activité pharmacologique très proches de la glafénine.



## 5.1 Rappels pharmacologiques

### 5.1.1 Propriétés pharmacologiques

La floctafénine comme la glafénine, est considérée comme un analgésique "pur". En effet, l'action anti-inflammatoire de la molécule n'apparaît qu'à des posologies 2,5 à 5 fois supérieures aux posologies antalgiques et l'action antipyrétique ne se manifeste qu'à posologie élevée, environ 5 fois supérieure à la posologie antalgique.

Il semblerait que le mécanisme de cette action antalgique soit lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines, se manifestant in vitro à des concentrations environ 10 fois inférieures à celles de l'acide acétylsalicylique (5).

### 5.1.2 Pharmacocinétique

Par voie orale, la résorption digestive est précoce et presque totale. La floctafénine est alors rapidement hydrolysée en son métabolite actif, l'acide floctafénique (60 % de la forme circulante) dont le taux plasmatique, proportionnel à la dose administrée, atteint un maximum en 30 à 60 minutes. La floctafénine et son métabolite sont alors hydroxylés sur le noyau benzénique.

L'excrétion s'effectue en quasi-totalité sous forme de métabolites glycuconjugués, par voie biliaire (60 % de la dose administrée) et urinaire (40 %).

La demi-vie plasmatique de l'acide floctafénique est d'environ 2 heures (5).

### **5.1.3 Incidents et accidents**

Les effets adverses signalés sont de nature comparables à ceux de la glafénine et la sensibilité entre les 2 molécules est croisée : il faudra par conséquent éviter l'emploi de la floctafénine chez des sujets allergiques à la glafénine (5).

#### **5.1.3.1 Accidents de type anaphylactique**

Ces accidents surviennent de 10 à 60 minutes après l'absorption d'une dose même minime et sont caractérisés par :

- un érythème, souvent accompagné de picotements laryngés et de prurit,
- un oedème de la glotte ou du visage mais de façon non constante ; des douleurs abdominales et une dyspnée asthmatiforme,
- une lipothymie ou une perte de conscience transitoire associée à un collapsus cardio-vasculaire.

Les symptômes sont réversibles soit spontanément soit après injection d'adrénaline, de glucocorticoïdes et d'antihistaminiques, et perfusion d'un soluté macromoléculaire.

Le mécanisme de ce choc est mal connu mais étant donné la symptomatologie, il semblerait que l'origine soit immunologique (quoique les résultats des tests immunologiques soient inconstants). Il est possible que

certains cas reposent sur un mécanisme différent, lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (en particulier PGE<sub>1</sub> et PGE<sub>2</sub>) ce qui expliquerait l'analogie avec les accidents cutanés et les chocs déclenchés par l'aspirine (5).

### **5.1.3.2 Atteinte rénale**

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est un accident rare et apparaissant le plus souvent après ingestion d'une dose massive dans un but antalgique ou d'autolyse.

Cependant, des cas ont été observés après absorption de 1 ou 2 comprimés, à la suite d'un traitement de quelques jours à posologie thérapeutique, l'absence de fractionnement de la posologie quotidienne au cours du nyctémère étant un facteur favorisant (même si la dose ingérée en une seule fois ne dépasse pas la dose prescrite pour 24 heures).

Le mécanisme de cette néphropathie peut être un mécanisme toxique, vraisemblable en cas d'intoxication aiguë ou de non fractionnement de la posologie au cours du nyctémère ou bien un mécanisme lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2</sub>α entraînant l'effondrement de la filtration glomérulaire ou bien un mécanisme immuno-allergique (5).

## **5.2 Conclusion**

La floctafénine agit par inhibition des prostaglandines synthétases de même que l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle présente donc en théorie une toxicité foetale et maternelle identique à celle de l'aspirine (90).

De plus, étant donné le risque de choc anaphylactique que présente la molécule, nous pensons qu'administrer de la floctafénine à une femme enceinte serait loin d'être prudent.

Par conséquent, nous concluons à une contre-indication de la floctafénine pendant la grossesse.

***CONCLUSION :***  
**QUELLE ATTITUDE**  
**THERAPEUTIQUE ADOPTER ?**

Le paracétamol nous semble être l'analgésique le plus sûr au cours de la grossesse, de nombreux auteurs s'accordant à affirmer sa bonne tolérance et sa non-térogénicité. Il est pratiquement le seul dont l'utilisation pendant la grossesse est permise par le Vidal (16).

De plus, son efficacité analgésique et antipyrétique est tout à fait comparable à celle de l'aspirine et il ne lui manque qu'une activité anti-inflammatoire pour qu'il soit totalement substitué à l'aspirine au cours de la grossesse (75).

L'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la floctafénine sont à éviter en raison de leur action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines et ceci essentiellement au cours du premier trimestre et du troisième trimestre de la grossesse (16, 75).

L'utilisation des AINS au cours de la grossesse n'est envisageable qu'en milieu spécialisé, en évaluant le rapport bénéfices/risques au cas par cas : utilisation d'indométacine dans le traitement de l'hydramnios ou dans la menace d'accouchement prématuré, utilisation d'aspirine à faibles doses dans la prévention des accidents vasculo-rénaux de la grossesse (93).

Phénacétine et noramidopyrine sont contre-indiquées chez la femme enceinte (75).

Dans tous les cas, le médecin prescripteur comme le pharmacien doivent tenir un rôle important en ce qui concerne la prévention de l'automédication chez les femmes enceintes afin de diminuer la consommation médicamenteuse, encore trop importante chez ces femmes (90).

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. AIDEN J.W .  
Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats : Evidence that prostaglandins contribute to expulsion of foetus.  
Nature 240, 21-25, 1972.
2. ANDERSON G.G., CIDLOWSKI J.A., ABSHER P.M., HEWITT J.R.  
and DOUGLAS W.H.J.  
The effect of dexamethasone and prostaglandin  $F_2 \alpha$  on production and release of surfactant in Type II alveolar cells.  
Prostaglandins 16, 923-929, 1978.
3. ANDERSON R.J., BERL T., McDONALD K.M. and SCHRIER R.W.  
Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney.  
Journal of Clinical Investigation 56, 420-426, 1975.
4. ARCILLA R.A., THILENIUS O.G. and RANNIGER K.  
Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero.  
Journal of Pediatrics 75, 74-78, 1969.
5. BENOIST J.M.  
Les analgésiques non morphiniques. Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique.  
2ème Edition – Edts Giroud, Mathé, Meyniel,  
Expansion scientifique française – Paris – 1988, 864-891.
6. BERMAN W.Jr., GOODIN R.C., HEYMANN M.A. and RUDOLPH A.M.  
Effects of pharmacologic agents on umbilical blood flow in fetal lambs in utero.  
Biology of the Neonate 33, 225-235, 1978.

7. BLEYER, BRECKENRIDGE  
Studies on the detection of adverse drug reactions in the new-born.  
The effects of prenatal aspirin on new-born hemostasis.  
JAMA, 1970, 213, 2049-2053.
8. BODDY K. and DAWES G.S.  
Fetal breathing.  
British Medical Bulletin 31, 3-7, 1975.
9. BROMONT P., LANTZ B.  
Bases réglementaires et officielles.  
Evaluation de la sécurité d'emploi des médicaments : méthodologie expérimentale.  
Edts DOIN, 1989, 243-257.
10. BROMONT P., LANTZ B.  
Historique et définitions. Evaluation de la sécurité d'emploi des médicaments : méthodologie expérimentale.  
Edts DOIN, 1989, 233-241.
11. BROWN D.M., HARDY T.L.  
Short-term study of the effect of phenacetine, phenazone and amidopyrine on the rat kidney.  
British Journal of Pharmacology, 1968, 32, 17-24.
12. BYER A.J., TRAYLOR T.R., SEMMER J.R.  
Acetaminophen overdose in the third trimester of pregnancy.  
JAMA, 1982, 247 (22), 3114-3115.
13. CANTOR B., TYLER T., NELSON R.M. and STEIN G.H.  
Oligohydramnios and transient neonatal anuria : A possible association with the maternal use of prostaglandin synthetase inhibitors.  
Journal of Reproductive Medicine 24, 220-223, 1980.

14. CASSIN S.  
Humoral factors affecting pulmonary blood flow in the fetus and newborn infant.  
In Peckham and Heymann (Eds) Cardiovascular Sequelae of Asphyxia in the Newborn, pp 10-18 (Ross Laboratories, Columbus, Ohio 1982).
15. CASSIN S., TOD M. PHILIPS J. , FRISINGER J. JORDAN J. and GIBBS C.  
Effects of prostaglandins D<sub>2</sub> in perinatal circulations.  
American Journal of Physiology, 240, H755-H760, 1981
16. CHALES G.  
Les médicaments antirhumatismaux pendant la grossesse et la lactation.  
La revue du praticien, 1991, tome 5, n°159.
17. CHAUVELOT-MOACHON L., BROUILLET H., GIROUD J.P.  
Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique.  
2ème édition – Edts Giroud, Mathé, Meyniel  
Expansion scientifique française – Paris – 1988, 709-739.
18. CHESTER R., DUKES M., SLATER S.R. and WALPOLE A.L.  
Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of prostaglandins.  
Nature 240, 37, 1972.
19. CLYMAN R.I.  
Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their synthesis.  
Seminars in Perinatology 4, 115-125, 1980.

20. CLYMAN R.I. and HEYMANN M.A.  
Pharmacology of the ductus arteriosus.  
Pediatric Clinics of North America 28, 77-93, 1981.
21. COCEANI F. and OLLEY P.M.  
Role of prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus.  
Seminars in Perinatology 4, 109-113, 1980.
22. COLLINS E. and TURNER G.  
Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy.  
Lancet 2, 335-338, 1975.
23. CORBY D.G. and SCHULMAN I.  
The effects of antenatal drug administration on aggregation of platelets of newborn infants.  
Journal of Pediatrics 79, 307-313, 1971.
24. CSABA I.F., SÜLYÖK E. and ERTL T.  
Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome.  
Journal of Pediatrics 92, 484-488, 1978.
25. DELAVEST P.  
Contre-indications médicamenteuses chez la femme enceinte.  
La revue du praticien, 1978, 28 (11), 791-805.
26. ELEFANT E, BAVOUX F., BOYER M., BODION C., SARRUT B.  
Médicaments et grossesse : aspects théoriques et pratiques. Mises à jour en gynécologie et obstétrique.  
Collège national des gynécologues et obstétriciens français.  
Michel Tournaire – 1987, 287-346.

27. Mc ELHATTON P.R., SULLIVAN F.M., VOLANS G.N., FITZPATRICK R.  
Paracetamol poisoning in pregnancy : an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Information Service.  
Human and Experimental toxicology, 1990, 9, 147-153.
28. ERNOUF D., BOUSSA N.  
Le paracétamol, un bon antalgique ? Oui, mais...  
Le chirurgien-dentiste de France, 1990, 505, 39-40.
29. ESAKI K., OSHIO K.  
Effects of oral administration of tiaprofenic acid (RU 15060) on reproduction in the mouse.  
1980, 6, 195-204.
30. GRELLA P. and ZANOR P.  
Premature labor and indomethacin.  
Prostaglandins 16, 1007-1017, 1978.
31. HASLAM R.R., EKERT H. and GILLAM G.L.  
Hemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate.  
Journal of Pediatrics 84, 556-557, 1974.
32. HAWORTH S.G. and REID L.  
Persistent fetal circulation : newly recognized structural features.  
Journal of Pediatrics 88, 614-620, 1976.
33. HEYMANN M.A.  
Non-narcotic analgesics, use in pregnancy and fetal and perinatal effects.  
Drugs 32, 1986, suppl. 4, 164-176.

34. HEYMANN M.A. and RUDOLPH A.M.  
Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation of fetal lambs in utero.  
Circulation Research 38, 418-422, 1976.
35. HISLOP A. and REID L.  
Intra-pulmonary arterial development during fetal life – branching pattern and structure.  
Journal of Anatomy 113, 35-48, 1972.
36. ITSKOVITZ J., ABRAMOVICI H. and BRANDES J.M.  
Oligohydramnios, meconium and perinatal death concurrent with indomethacin treatment in human pregnancy.  
Journal of Reproductive Medicine 24, 137-140, 1980.
37. KITTERMANN J.A., LIGGINS G.C., CLEMENTS J.A. and TOOLEY W.H.  
Stimulation of breathing movements in fetal lambs by inhibitors of prostaglandin synthesis.  
Journal of Developmental Physiology, 1, 453-458, 1979.
38. KOHLER H.G.  
Intrauterine cardiac failure associated with premature closure of the ductus arteriosus.  
Archives of Diseases in Childhood 42, 335, 1967.
39. LABAUNE J.P.  
Pharmacocinétique : principes fondamentaux.  
2ème édition – Mason, 1988, 7-33.
40. Laboratoire BOOTS-DACOUR  
Cartilage et AINS.
41. Laboratoire BOOTS-DACOUR  
Dossier technique du flurbiprofène.

42. Laboratoire BOOTS-DACOUR  
Dossier technique de l'ibuprofène.
43. Laboratoire BOTTU  
Expertise tératologique du paracétamol.  
Dossier AMM – par J.Ch. FRIEdMANN.
44. Laboratoire BOUCHARA  
Expertise tératologique.  
Dossier AMM par BALEA T. ET MAILLET M;
45. Laboratoire CIBA-GEIGY  
Dossier technique du Diclofénac.
46. Laboratoire LEDERLE  
Dossier technique du fenbufène.
47. Laboratoire LILLY-FRANCE  
Dossier technique du fénoprofène.
48. Laboratoire MSD-CHIBRET  
Dossier technique de l'indométacine.
49. Laboratoire MSD-CHIBRET  
Dossier technique du Sulindac.
50. Laboratoire PFIZER  
Dossier technique du Piroxicam.
51. Laboratoire ROCHE  
Dossier technique du Ténoxicam.
52. Laboratoire SPECIA  
Dossier technique du Kétoprofène.

53. Laboratoire SYNTEX  
Dossier technique du Naproxène.
54. Laboratoire UPSA  
Dossier technique de l'acide niflumique.
55. Laboratoire WYETH-FRANCE  
Dossier technique de l'étodolac.
56. LARSSON K.S., BOSTROM H. and ERICSON B.  
Salicylate-induced malformations in mouse embryos.  
*Acta Paediatrica Scandinavica* 52, 36-40, 1963.
57. LEVIN D.L., RUDOLPH A.M., HEYMANN M.A. and PHIBBS R.H.  
Morphological development of the pulmonary vascular bed in fetal lambs.  
*Circulation* 53, 144-151, 1976.
58. LEVIN D.L., FIXLER D.E., MORRISS F.C. and TYSON J.  
Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors.  
*Journal of Pediatrics* 92, 478-483, 1978a.
59. LEVIN D.L., HYMAN A.I., HEYMANN M.A. and RUDOLPH A.M.  
Fetal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle. A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant.  
*Journal of Pediatrics* 92, 265-269, 1978b.
60. LEVIN D.L., MILLS L.J., PARKEY M., GARRIOTT J. and CAMPBELL W.  
Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant ewe.  
*Journal of Pediatrics* 94, 647-650, 1979a.

61. LEVIN D.L., MILLS L.J., WEINBERG A.G., PARKEY M. and MAYHEW E.  
Hemodynamic pulmonary vascular and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus. A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension and transient tricuspid insufficiency in the newborn infant.  
Circulation, 60, 360-364, 1979b.
62. LEWIS R.B. and SCHULMAN J.D.  
Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour.  
Lancet 2, 1159-1161, 1973.
63. LEWIS A.B., FREED M.D., HEYMANN M.A., ROEHL S.L. and CHEN KENSEY R.  
Side effects of therapy with prostaglandin E<sub>1</sub> in infants with critical congenital heart disease.  
Circulation 64, 893-898, 1981.
64. LOUIS T.M., CHALLIS J.R.G., ROBINSON J.S. and THORBURN G.D.  
Rapid increase of foetal corticosteroids after prostaglandin E<sub>2</sub>.  
Nature 264, 797-799, 1976.
65. LUDMIR J., MAIN D.M., LANDON M.B., GABBE S.G.  
Maternal acetaminophen overdose at 15 weeks of gestation.  
Obstetrics and Gynecology, 1986, 67 (5), 750-751.
66. MANCHESTER D., MARGOLIS H.S. and SHELDON R.E.  
Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn.  
American Journal of Obstetrics and Gynecology 126, 467-469, 1976.

67. McLAUGHLIN M.K., BRENNAN S.C. and CHEZ R.A.  
Effects of indomethacin on sheep uteroplacental circulations and sensitivity to angiotensin II.  
American Journal of Obstetrics and Gynecology 132, 430-435, 1978.
68. McNIEL J.R.  
The possible teratogenic effects of salicylates on the developing fetus :  
Brief summaries of eight suggestive cases.  
Clinical Pediatrics 12, 347-350, 1973.
69. MINERS J.O, ROBSON R.A., BIRKETT D.J.  
Paracetamol metabolism in pregnancy.  
British Journal of Clinical Pharmacology, 1986, 22, 359-362.
70. MOORE K.L  
Eléments d'embryologie humaine.  
Edt Vigot, 1989.
71. MORTON R.F., HEBEL J.R.  
Epidémiologie et biostatistique : une introduction programmée.  
Edt DOIN, 1983, 135-156.
72. MURPHY J.D., RABINOVITCH M., GOLDSTEIN J.D. and REID L.M.  
The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant.  
Journal of Pediatrics 98, 962-967, 1981.
73. NELSON M.M. and FORFAR J.O.  
Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus.  
British Medical Journal 1, 523-527, 1971.

74. NIEBYL J.R.  
Médicaments et grossesse.  
Tempo Médical, 1986, 218, 21-28.
75. NIEDERHOFF M., ZAHRADNIK H.P.  
Analgesics during pregnancy.  
The American Journal of Medicine, 1983, Novembre 14, 117-120.
76. NOVY M.J.  
Effects of indomethacin on labor, fetal oxygenation, and fetal development in rhesus monkeys.  
In Coceani and Olley (Eds) Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research (Vol 4), pp 285-300 (Raven Press. New York 1978).
77. NOVY M.J., COOK M.J. and MANAUGH L.  
Indomethacin block of normal onset of parturition in primates.  
American Journal of Obstetrics and Gynecology 118, 412-416, 1974a.
78. NOVY M.J., PIASECKI G. and JACKSON B.T.  
Effects of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> α on umbilical blood flow and fetal hemodynamics.  
Prostaglandins 5, 543-555, 1974b.
79. OLIVE G., SUREAU C.  
Utilisation des médicaments chez la femme enceinte. Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique.  
2ème édition – Edts Giroud, Mathé, Meyniel,  
Expansion scientifique française, Paris, 1988, 199-218.

80. PALMISSANO, CASSADY  
Salicylate exposure in the perinate.  
JAMA, 1969, 209, 556-558.
81. PARKS B.R., JORDAN R.L. RAWSON J.E. and DOUGLAS B.H.  
Indomethacin : studies of absorption and placental transfer.  
American Journal of Obstetrics and Gynecology 129, 464-465, 1977.
82. PHILIPPE P.  
Epidémiologie pratique.  
Edt Vigot, 1985, 70-108.
83. RABINEAU D.  
Précis d'embryologie humaine.  
Edt. Ellipses, 1989.
84. REID L.  
The pulmonary circulation : Remodelling in growth and disease.  
American Review of Respiratory Disease 119, 531-546, 1979.
85. REID L.  
The development of the pulmonary circulation.  
In Peckham and Heymann (Eds) Cardiovascular Sequelae of Asphyxia  
in the newborn, pp 2-10 (Ross Laboratories, Columbus, Ohio, 1982).
86. RICHARDS I.D.G.  
Congenital malformations and environmental influences in pregnancy.  
British Journal of Preventive and Social Medicine 23, 218-225, 1969.

87. RICHARDSON B., NATALE R. and PATRICK J.E.  
Humain fetal breathing activity during electively induced labor at term.  
American Journal of Obstetrics and Gynecology 133, 247-255, 1979.
88. ROBERTSON R.T., ALLEN H.L. and BOKELMAN D.L.  
Aspirin : Teratogenic evaluation in the dog.  
Teratology 20, 313-317, 1979.
89. RUMACK C.M., GUGGENHEIM M.A, RUMACK B.H.,  
PETERSON R.G., JOHNSON M.L., BRAITHWAITE W.R.  
Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin.  
Obstetrics and Gynecology, 1981, 58 (suppl. : 525-565).
90. SAULNIER J.L., MAURAIN C.  
Médicaments, grossesse et allaitement : aide à la prescription des  
médicaments chez la femme enceinte ou allaitant.  
Edts Frison-Roche et Sidem, 1987.
91. SAUX M.C.  
Modifications de la pharmacocinétique chez la femme enceinte.  
Pharmacocinétique, G. HOUIN, 1990, 156-163.
92. SAXEN I.  
Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy.  
International Journal of Epidemiology 4, 37-44, 1975.
93. SCHILLIGER P., BAVOUX F., ELEFANT E.  
Attention aux médicaments en fin de grossesse !  
La revue Prescrire, 1991, 11 (110), 423-429.

94. SCHWARTZ A., BROOK I, INSLER V., KOHEN F., ZOR U. and LINDNER H.R.  
Effect of flufenamic acid on uterine contractions and plasma levels of 15-keto-13, 14-hydroprostaglandin F<sub>2</sub> alpha in preterm labor.  
Gynecologic and Obstetric Investigation 9, 139-149, 1978.
95. SHAPIRO, MONSON, KAUFMAN, SISKIND, HEINONEN, SLONE  
Perinatal mortality and birth-weight in relation to aspirin taken during pregnancy.  
The lancet, 1976, June 26, 1375.
96. SHARPE G.L., LARSSON K.S. and THALME B.  
Studies on closure of the ductus arteriosus : XII. In utero effect of indomethacin and sodium salicylate in rats and rabbits.  
Prostaglandins 9, 585-596, 1975.
97. SOIFER S.J., MORIN F.C., III and HEYMANN M.A.  
Prostaglandin D<sub>2</sub> reverses induced pulmonary hypertension in the newborn lamb.  
Journal of Pediatrics 100, 458-463, 1982.
98. SLONE, HEINONEN, KAUFMAN, SISKIND, MONSON, SHAPIRO  
Aspirin and congenital malformations.  
The lancet, 1976, June 26, 1373-1375.
99. STOKES I.M.  
Paracetamol overdose in the second trimester of pregnancy. Case reports.  
British Journal of Obstetrics and Gynecology, 1984, 91, 286-288.

100. STUART M.J.  
Platelet malondialdehyde formation and indicator of platelet hyperfunction.  
Thrombo. Haemost, 1979, 42, 649-54.
101. STUART M.J., GROSS S.J., ELRAD H., GRAEBER J.  
Effects of acetylsalicylic acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis.  
The new england Journal of Medicine, 1982, 307, 909-912.
102. TUCHMANN-DUPLESSIS  
Embryologie : travaux pratiques, enseignements dirigés.  
Edt Masson, 1982.
103. TUCHMANN-DUPLESSIS H. , HISS D., MOTTOT G. and ROSNER L.  
Effects of prenatal administration of acetylsalicylic acid in rats.  
Toxicology 3, 207-211, 1975.
104. TURNER G. and COLLINS R.  
Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy.  
Lancet 2, 338-339, 1975.
105. TUVEMO T.  
Action of prostaglandins and blockers of prostaglandin synthesis on the isolated human umbilical artery.  
In Coceani and Olley (Eds) Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research (Vol 4), pp 271-274 (Raven Press, New York, 1978).

106. TUVEMO T. and STRANDBERG K.  
Effects and interactions of oxygen and prostaglandins on the tone of the isolated human umbilical artery.  
Uppsala Journal of Medical Sciences 80, 131-134, 1975.
107. VAN KETS H., THIERY M., DEROM R., VAN EGMOND H. and BAELE G.  
Perinatal hazards of chronic antenatal tocolysis with indomethacin.  
Prostaglandins 18, 893-907, 1979.
108. VANE J.R. and WILLIAMS K.I.  
Prostaglandin production contributes to the contractions of the rat isolated uterus.  
British Journal of Pharmacology 45, 146, 1972.
109. WARKANY J. and TAKACS E.  
Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning.  
American Journal of Pathology 35, 315-331, 1959.
110. WEISS H.J.  
Platelet physiology and abnormalities of platelet function.  
New England Journal of Medicine 293, 531-541, 580-588, 1975.
111. WELLER M.M., MITCHELL A.A., SHAPIRO S.  
The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects.  
The New England Journal of Medicine, 1989, 321 (24), 1639-1642.

112. WILKINSON A.R.  
Naproxen levels in preterm infants after maternal treatment.  
*Lancet* 2, 591-592, 1980.
113. WILKINSON A.R., AYNSLEY-GREEN A. and MITCHELL M.D.  
Persistent pulmonary hypertension and abnormal PGE levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen.  
*Archives of Disease in Childhood* 54, 942-945, 1979.
114. WILSON J.G. RITTER E.J., SCOTT W.J. and FRADKIN R.  
Comparative distribution and embryotoxicity of acetylsalicylic acid in pregnant rats and rhesus monkeys.  
*Toxicology and Applied Pharmacology* 41, 67-78, 1977.
115. WIQVIST N., LUNDSTROM V. and GREEN K.  
Premature labour and indomethacin.  
*Prostaglandin* 10, 515-526, 1975.
116. ZIERLER S., ROTHMAN K.  
Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy.  
*The new England Journal of Medicine*, 1985, 313, 347-352.

## Table des Matières

INTRODUCTION	11
PARTIE I : RAPPELS EMBRYOLOGIQUES ET MODALITES D'ACTION DES MEDICAMENTS SUR LES DIFFERENTS STADES DE LA GROSSESSE	14
Chapitre 1 RAPPELS EMBRYOLOGIQUES	15
1.1 L'embryogénèse	15
1.1.1 1ère semaine du développement	15
1.1.2 2ème semaine du développement	17
1.1.3 3ème semaine du développement	19
1.1.3.1 Gastrulation	19
1.1.3.2 Neurulation	21
1.1.3.3 Développement des somites	22
1.1.3.4 Développement du coelome intra- embryonnaire	22
1.1.3.5 Appareil cardio-vasculaire primitif	22
1.1.3.6 Développement des villosités choriales	23
1.2 L'organogénèse	23
1.2.1 4ème semaine du développement	23
1.2.2 5ème semaine du développement	24
1.2.3 6ème semaine du développement	24
1.2.4 7ème semaine du développement	24
1.2.5 8ème semaine du développement	24
1.3 La période foetale	25
1.3.1 De la 9ème à la 12ème semaine du développement	25

1.3.2	De la 13ème à la 16ème semaine du développement . . . . .	26
1.3.3	De la 17ème à la 20ème semaine du développement . . . . .	26
1.3.4	De la 21ème à la 25ème semaine du développement . . . . .	26
1.3.5	De la 26ème à la 29ème semaine du développement . . . . .	26
1.3.6	De la 30ème à la 34ème semaine du développement . . . . .	27
1.3.7	De la 35ème à la 38ème semaine du développement . . . . .	27
1.4	Placenta et membranes foetales . . . . .	27
1.4.1	Développement du placenta . . . . .	27
1.4.2	Structure du placenta . . . . .	28
1.4.3	Fonctions du placenta . . . . .	29

**Chapitre 2 MODALITES D'ACTION DES MEDICAMENTS SUR LES DIFFERENTS STADES DU DEVELOPPEMENT EMBRYOFOETAL 30**

2.1	A quel stade de la reproduction agissent les facteurs tératogènes ? . . . . .	30
2.1.1	Pendant la gamétogenèse . . . . .	30
2.1.2	Avant l'implantation de l'oeuf . . . . .	31
2.1.3	Pendant l'embryogénèse et l'organogénèse . . . . .	31
2.1.4	Pendant la période foetale . . . . .	32
2.1.5	Conclusion . . . . .	32
2.2	Transfert des médicaments à travers le compartiment placentaire . . . . .	33
2.2.1	Rappels des mécanismes régissant la diffusion placentaire . . . . .	33
2.2.1.1	Diffusion passive . . . . .	33
2.2.1.2	Transport actif . . . . .	33
2.2.1.3	Conclusion . . . . .	34
2.2.2	Facteurs influant sur ce transport . . . . .	34
2.2.3	Influence du métabolisme placentaire . . . . .	35
2.3	Modifications de la pharmacocinétique des médicaments . . . . .	36
2.3.1	Chez la mère . . . . .	36

2.3.1.1	Résorption	36
2.3.1.2	Distribution	37
2.3.1.3	Métabolisme maternel	39
2.3.1.4	Excrétion rénale	39
2.3.2	Chez le fœtus	40

**PARTIE II : ETUDE TOXICOLOGIQUE DES MEDICAMENTS  
SUR LA REPRODUCTION 41**

<b>Chapitre 1</b>	<b>EXPERIMENTATION ANIMALE</b>	<b>42</b>
1.1	Principes et concepts	42
1.1.1	Choix de l'animal	43
1.1.2	Choix des doses, voies et durées d'administration	45
1.2	Etudes de fertilité et de fécondité : segment I	46
1.3	Etude d'embryotoxicité ou de tératologie : segment II	48
1.4	Etude de périnatalité : segment III	50

<b>Chapitre 2</b>	<b>DONNEES CLINIQUES</b>	<b>52</b>
2.1	Les études de cas isolés	52
2.2	Les études épidémiologiques	53
2.2.1	Les études rétrospectives	54
2.2.2	Les études prospectives	55

**PARTIE III : TOXICITE DES ANALGESIQUES PERIPHERIQUES  
SUR L'UNITE FOETO-MATERNELLE 59**

<b>Chapitre 1</b>	<b>L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE ET LES ANTI- INFLAMMATOIRES NON STERODIENS (AINS)</b>	<b>63</b>
1.1	Rappels pharmacologiques	63
1.1.1	Propriétés pharmacologiques	64
1.1.1.1	Propriété antalgique	64
1.1.1.2	Propriété anti-inflammatoire	64
1.1.1.3	Propriété antipyrétique	64

1.1.1.4	Effet anti-agrégant plaquettaire et anti-vitamine K .....	64
1.1.1.5	Autres propriétés .....	65
1.1.2	Mécanisme d'action des AINS .....	65
1.1.3	Interactions médicamenteuses .....	67
1.1.4	Incidents et accidents .....	67
1.1.4.1	Toxicité digestive .....	67
1.1.4.2	Toxicité rénale .....	68
1.1.4.3	Toxicité hépatique .....	69
1.1.4.4	Effets cutanés .....	69
1.1.4.5	Toxicité hématologique .....	69
1.1.4.6	Effets bronchopulmonaires .....	70
1.1.4.7	Effets sur le système nerveux et les organes sensoriels .....	70
1.2	Expérimentation animale .....	71
1.2.1	AINS indoliques et dérivés .....	71
1.2.1.1	Indométacine .....	71
1.2.1.2	Sulindac .....	72
1.2.2	AINS Aryl Carboxyliques .....	72
1.2.2.1	Acide tiaprofénique .....	72
1.2.2.2	Alminoprofène .....	73
1.2.2.3	Diclofénac .....	73
1.2.2.4	Etodolac .....	73
1.2.2.5	Fenbufène .....	73
1.2.2.6	Fénoprofène .....	74
1.2.2.7	Flurbiprofène .....	74
1.2.2.8	Ibuprofène .....	75
1.2.2.9	kétoprofène .....	75
1.2.2.10	Naproxène .....	75
1.2.3	AINS dérivés oxicams .....	76
1.2.3.1	Piroxicam .....	76

1.2.3.2	Ténoxycam .....	78
1.2.4	AINS fénamates : acide niflumique .....	79
1.3	Enquêtes épidémiologiques .....	79
1.3.1	Généralités .....	79
1.3.1.1	Passage placentaire et pharmacocinétique .	79
1.3.1.2	Administration pendant la grossesse .....	81
1.3.1.3	Effets foetaux et périnataux .....	82
1.3.2	Acide salicylique et malformations congénitales .	91
1.3.3	Acide acétylsalicylique et taux de mortalité périnatale d'une part et poids de naissance d'autre part .....	95
1.3.4	Acide acétylsalicylique pendant le 1er trimestre de la grossesse et malformations cardiaques congénitales .....	97
1.3.5	Acide acétylsalicylique et hémostasie maternelle et néo-natale .....	105
1.3.6	Conclusion .....	113
Chapitre 2	LE PARACETAMOL .....	115
2.1	Rappels pharmacologiques .....	115
2.1.1	Propriétés pharmacologiques .....	115
2.1.1.1	Action antalgique .....	115
2.1.1.2	Action antipyrétique .....	116
2.1.2	Pharmacocinétique .....	116
2.1.2.1	Résorption – biodisponibilité .....	116
2.1.2.2	Distribution .....	116
2.1.2.3	Métabolisme – Elimination .....	116
2.1.3	Interactions médicamenteuses .....	120
2.1.4	Incidents et accidents .....	120
2.2	Expérimentation animale .....	121
2.3	Enquêtes épidémiologiques .....	122

2.3.1 Généralités : Métabolisme du paracétamol pendant la grossesse . . . . .	122
2.3.2 Etude de cas de surdosage au paracétamol à différents stades de la grossesse . . . . .	126
2.3.3 Etude de 2 cas de surdosage au paracétamol pendant le second trimestre de la grossesse . .	130
2.3.3.1 Premier cas . . . . .	130
2.3.3.2 Deuxième cas . . . . .	134
2.3.4 Etude d'un cas de surdosage au paracétamol pendant le 3ème trimestre de la grossesse . . . .	136
2.3.5 Conclusion . . . . .	139
Chapitre 3 LA PHENACETINE . . . . .	142
3.1 Rappels pharmacologiques . . . . .	142
3.1.1 Propriétés pharmacologiques . . . . .	142
3.1.2 Pharmacocinétique . . . . .	143
3.2 Incidents et accidents . . . . .	145
3.2.1 Accidents hématologiques . . . . .	145
3.2.2 Accidents rénaux . . . . .	145
3.3 Conclusion . . . . .	146
Chapitre 4 LA NORAMIDOPYRINE . . . . .	147
4.1 Rappels pharmacologiques . . . . .	147
4.1.1 Propriétés pharmacologiques . . . . .	147
4.1.2 Pharmacocinétique . . . . .	148
4.2 Interactions médicamenteuses . . . . .	150
4.3 Incidents et accidents . . . . .	150
4.3.1 Accidents allergiques cutanés . . . . .	150
4.3.2 Atteintes hématologiques . . . . .	150
4.3.3 Atteintes bronchopulmonaires . . . . .	150
4.3.4 Atteintes rénales . . . . .	151
4.4 Conclusion . . . . .	151

Chapitre 5 LA FLOCTAFENINE	152
5.1 Rappels pharmacologiques	153
5.1.1 Propriétés pharmacologiques	153
5.1.2 Pharmacocinétique	153
5.1.3 Incidents et accidents	154
5.1.3.1 Accidents de type anaphylactique	154
5.1.3.2 Atteinte rénale	155
5.2 Conclusion	155
 CONCLUSION : QUELLE ATTITUDE THERAPEUTIQUE ADOPTER ?	 157
 BIBLIOGRAPHIE	 159
 TABLE DES MATIERES	 177

## Figures

Figure 1.1: Le blastocyste au 6ème jour .....	16
Figure 1.2: Le blastocyte au 8ème jour .....	17
Figure 1.3: Le blastocyte à la fin de la 2ème semaine .....	18
Figure 1.4: Embryon humain au 15-16ème jour, vu par sa face dorsale .....	19
Figure 1.5: Vue générale des migrations cellulaires lors de la gastrulation .....	20
Figure 1.6: Premier stade : le canal chordal .....	21
Figure 1.7: Région ombilicale .....	22
Figure 1.8: Organisation générale du "disque placentaire" ....	28

## **RESUME**

La consommation médicamenteuse pendant la grossesse est encore de nos jours, très importante et beaucoup de ces médicaments sont pris en dehors de toute prescription médicale.

Parmi ces substances, les analgésiques périphériques constituent la classe thérapeutique la plus sollicitée, c'est pourquoi nous avons souhaité rapporter les résultats expérimentaux sur la toxicité foeto-maternelle ainsi que les conclusions des enquêtes épidémiologiques concernant les analgésiques périphériques.

Le paracétamol semble être l'analgésique qui apporte la plus grande sécurité au cours de la grossesse ; par contre, l'acide acétylsalicylique et tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter, particulièrement au cours des premier et troisième trimestres, en raison de leur action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines.

Il en est de même pour la floctafénine. La phénacétine et la noramidopyrine sont contre-indiquées chez la femme enceinte.

## **MOTS-CLES**

- Analgésiques périphériques
- Grossesse