

## Médicaments en situation d'urgence et grossesse

*E. ELEFANT<sup>1</sup>, D. BEGHIN<sup>1</sup>, C. VAUZELLE<sup>1</sup>, MP COURNOT<sup>1</sup>*

### Points essentiels

- Presque tous les médicaments passent le placenta.
- Les risques en cours de grossesse sont différents en fonction du terme.
- Le risque malformatif concerne les deux premiers mois de grossesse après la conception.
- Le risque fœtal concerne les 7 derniers mois de grossesse et se traduit par des atteintes histologiques et fonctionnelles.
- Les médicaments dangereux en cours de grossesse sont peu nombreux.
- Dans la population générale 2 à 3 % des enfants naissent malformés.
- Le bénéfice thérapeutique doit être pris en compte dans le schéma décisionnel.
- Les posologies doivent être efficaces en cours de grossesse.
- Le nouveau-né a des facultés d'épuration des médicaments immatures.

La prise en charge thérapeutique d'une femme enceinte génère classiquement du désarroi, en particulier dans des situations d'urgence où la prise de décision doit être rapide et les moyens de valider les choix thérapeutiques souvent méconnus.

Dans bon nombre de cas, la prudence, toujours légitime chez une femme enceinte, prend le pas, et parfois de façon excessive, face aux besoins présentés par la patiente. Certaines femmes enceintes ne bénéficient donc pas d'une prise

1. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) – Hôpital Trousseau, 26, av. du Dr Netter, 75571 Paris cedex 12. Tél./Fax : 01 43 41 26 22. E-mail : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)  
Correspondance : [elisabeth.elefant@trs.aphp.fr](mailto:elisabeth.elefant@trs.aphp.fr).

en charge aussi performante que les adultes confrontés aux mêmes contextes pathologiques, ce qui peut constituer une perte de chances préjudiciable à la mère mais aussi parfois à son fœtus (1).

Avant d'aborder rapidement quelques classes pharmacothérapeutiques utilisées en situation d'urgence en cours de grossesse, un certain nombre de notions permettent de définir les points directeurs de la prescription chez la femme enceinte.

Le placenta, interface tissulaire entre le sang maternel et fœtal, n'est pas un obstacle au passage des médicaments vers le fœtus. En effet, il s'agit d'une simple zone d'échange, dont la surface augmente et l'épaisseur diminue au fur et à mesure de la grossesse, et qui est dépourvue de moyens histologiques ou enzymatiques majeurs pour filtrer le passage des molécules circulantes vers le fœtus. La plupart des médicaments pris par la mère ont donc la possibilité de franchir le placenta, essentiellement par diffusion passive, à l'exception de quelques molécules, soit en raison de leur poids moléculaire trop élevé (insuline, héparines, interférons, anatoxines...), soit du fait de la présence de transporteurs à la surface du placenta (en particulier de transporteurs d'efflux) (2).

Tout au long de la grossesse, des phénomènes complexes touchent le produit de conception. On les répartit classiquement en 2 parties : la période embryonnaire (2 premiers mois après la conception) et la période fœtale (les 7 mois suivants). Une agression pharmacologique (ou autre) pendant ces deux phases auront des conséquences distinctes sur le futur individu.

Le risque tératogène résulte d'une modification de l'organogenèse et se manifeste par une (ou plusieurs) malformations congénitales chez le fœtus. La période critique pendant laquelle ce risque existe potentiellement se situe dans les deux premiers mois qui suivent la conception. Dans la population générale, un risque de malformation concerne environ 2 à 3 % des naissances (3), le risque « zéro » n'existe donc pas. Ce message est important à faire passer aux patientes, autant sur le plan humain que médico-légal. Si une substance tératogène est administrée pendant la période critique de mise en place des organes concernés, soit le risque malformatif de base est augmenté, soit la survenue d'un type spécifique de malformations est accrue par rapport à la population non exposée. Enfin, il est nécessaire de souligner, qu'aucun agent tératogène connu dans l'espèce humaine à ce jour ne provoque des malformations dans 100 % des cas. Une des substances les plus tératogènes connues à ce jour (l'isotrétinoïne) entraînerait au plus 25 % de malformations (4).

La période fœtale fait suite à l'organogenèse et se termine à l'accouchement. Cette longue phase permet au fœtus, une fois l'organogenèse terminée, de croître et de mûrir les organes mis en place précédemment, à la fois sur le plan histologique mais surtout fonctionnel (SNC, reins, poumons...). La prise de certains produits pendant cette période gestationnelle peut se traduire, non pas par des malformations, mais par une toxicité tissulaire (foetotoxicité) générant des troubles fonctionnels réversibles ou non (oligoamnios, anomalie des mouvements

actifs...). Nous en verrons un exemple plus loin avec les AINS. A la naissance, le nouveau-né de mère recevant un traitement devra éliminer seul la fraction médicamenteuse qui a franchi le placenta. En raison, entre autres, de capacités métaboliques encore limitées, même chez des nouveau-nés à terme, l'imprégnation pharmacologique néonatale peut être plus prolongée que chez un adulte, provoquant une symptomatologie néonatale correspondant au profil pharmacologique du traitement maternel. Ceci s'observe par exemple avec les benzodiazépines ou les neuroleptiques administrés avant l'accouchement (cf. plus bas). Parfois, la naissance constitue pour l'enfant une rupture d'apport d'un traitement reçu chroniquement par le truchement de la mère pendant la grossesse. Ceci peut induire un syndrome d'arrêt ou un syndrome de sevrage néonatal, comme chez l'adulte qui interrompt brutalement un traitement chronique. Le délai de survenue de ces signes dépend de la demi-vie l'élimination des médicaments.

Peu de médicaments présentent un danger tel qu'ils sont formellement à proscrire en cours de grossesse (5). Pour d'autres, la décision thérapeutique peut pencher vers une prescription en toute connaissance des risques connus pour l'enfant, considérant, en l'absence d'alternative plus sûre, que le bénéfice maternel est indiscutable.

Nous aborderons ci-dessous quelques situations pathologiques rencontrées en situation d'urgence et les outils thérapeutiques disponibles pour les prendre en charge en cours de grossesse.

## 1. Douleur et inflammation

La symptomatologie douloureuse en cours de grossesse nécessite dans un premier temps la mise en évidence d'une étiologie claire de façon à pouvoir la prendre en charge de façon adéquate.

Si un antalgique est nécessaire, plusieurs options se présentent.

Le paracétamol représente l'antalgique de palier 1 utilisable tout au long de la grossesse selon le schéma posologique usuel de l'adulte (6). Les données récentes sur ses éventuelles conséquences sur les organes génitaux de fœtus masculins n'ont pas lieu d'être pris en compte à ce jour en raison de biais méthodologiques très importants que ces études comprennent (7, 8).

Ensuite, viennent les antalgiques de palier 2 (codéine et tramadol). En raison d'un recul d'usage et de données publiées plus étoffées pour la codéine, elle sera le palier 2 de choix en cours de grossesse devant le tramadol que l'on réservera aux situations où la codéine ne convient pas (9). Compte tenu de leurs propriétés morphino-mimétiques, on veillera à ce que les patientes reçoivent, en particulier en fin de grossesse, les posologies usuelles (10).

Si cet arsenal échoue, l'utilisation de morphine est envisageable quel que soit l'âge gestationnel. La prise chronique peut conduire à des effets néonataux à type

d'imprégnation du nouveau-né ou de sevrages. Ceci est à prendre en compte et doit être envisagé avec l'équipe obstétrico-pédiatrique qui prendra le nouveau-né en charge à la naissance, mais ne justifie pas de principe de proscrire cet antalgique chez la femme enceinte.

En ce qui concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'état des connaissances nécessite de faire une distinction très nette entre la première partie de la grossesse (jusqu'à 24 SA, c'est-à-dire la fin du 5<sup>e</sup> mois de grossesse) et au-delà. En effet, si un risque de fausse couche spontanée a été évoqué, aucun effet tératogène n'est attribué à ces molécules (au sein desquelles on inclue les inhibiteurs de Cox<sub>2</sub> et l'aspirine à une posologie journalière de 500 mg ou plus). En revanche, tous ces produits, en raison d'un mécanisme d'action commun (inhibition de synthèse des prostaglandines), ont une toxicité sur certains tissus fœtaux (foetotoxicité) : constriction partielle ou complète du canal artériel pendant la vie fœtale (avec éventuellement hypertension artérielle pulmonaire à la naissance) dont la gravité augmente avec l'âge gestationnel (insuffisance cardiaque droite, voire mort fœtale) et insuffisance rénale fœtale (avec oligoamnios, voire anamnios, et mort *in utero*) et/ou néonatale transitoire ou définitive (11). On ne peut exclure l'apparition d'atteintes fœtales rénales pour des prises d'AINS avant 24 SA. En conséquence, l'administration de tout AINS est formellement contre-indiquée après 24 SA, quelle que soit l'indication et la voie d'administration (parentérale ou non), même en prise ponctuelle (12). Avant 24 SA, on évitera dans la mesure du possible leur prescription, en particulier chronique.

Une alternative tout à fait envisageable aux AINS en cours de grossesse repose sur les corticoïdes. Quels qu'ils soient, et quel que soit leur mode d'administration, ils sont utilisables en cours de grossesse. On préférera, en raison de leur métabolisme et de l'expérience clinique, la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) ou la méthylprednisolone (Solumédrol®) chez la femme enceinte (13). Leur potentiel tératogène a fait l'objet de nombreuses publications et aucune augmentation du risque global des malformations n'est retenue avec ces médicaments (14). L'apparition de fentes faciales (fentes labio-narinales ou palatines) a été évoquée et reste tout à fait marginale (15). En cas de prise prolongée jusqu'à l'accouchement, si aucune insuffisance surrénalienne aiguë néonatale n'a été observée avec une corticothérapie maternelle chronique à dose modérée, un léger retard de croissance intra-utérin est possible et un bilan néonatal est tout de même préconisé (poids, diurèse, glycémie) (16).

Les mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote – MEOPA (Kalinox®, Entonox®, Oxynox®) peuvent être utilisés en cours de grossesse, à n'importe quel terme. En effet, les données cliniques pour le protoxyde d'azote sont suffisamment volumineuses pour qu'un risque soit écarté à ce jour (études nombreuses et recul d'utilisation en anesthésie générale chez la femme enceinte) et il n'y a aucune arrière-pensée avec l'oxygène (17).

## 2. Crise d'asthme

La prise en charge de l'asthme doit reposer en cours de grossesse sur un maintien de l'équilibre thérapeutique de façon à éviter une hypoxie chronique ou aiguë, délétères pour le fœtus.

Comme nous venons de le voir, la corticothérapie est tout à fait utilisable, quel que soit l'âge gestationnel et la voie d'administration (parentérale, orale ou inhalée).

Les bêta-mimétiques d'action brève par voie inhalée sont également utilisables en cours de grossesse, en particulier le salbutamol et la terbutaline (en 1<sup>re</sup> intention), suivies par le fénotérol (Bronchodual®) en 2<sup>e</sup> intention. En effet, les données sont un peu moins nombreuses pour le dernier que pour les deux premiers. Ceci étant, leur absorption systémique est très faible par cette voie d'administration, exposant ainsi très peu le fœtus. Ce n'est plus le cas lors d'administrations par voie IV, SC ou orales. Des effets tachycardisants fœtaux sont observés parallèlement à ceux de la mère, et des perturbations de la glycémie (hypo- ou hyperglycémies) ont été décrites chez des nouveaux-nés de mère traitée avant l'accouchement (18). Un certain nombre de patientes asthmatiques voient leur pathologie se détériorer en cours de grossesse en raison de l'arrêt d'un traitement chronique efficace, en raison d'une crainte due à leur commercialisation récente. C'est le cas de certains bêta-mimé-tiques inhalés d'action lente (salmétérol-Sérévent®, ou formétérol-Foradil®). Or, les publications concernant ces deux molécules permettent d'être rassurant sur le plan malformatif et leur passage systémique faible est également un élément intéressant à prendre en compte pour l'innocuité fœtale (19). Leur maintien pendant la grossesse en cas d'efficacité avérée chez une patiente est donc souhaitable et leur suspension lors de la découverte d'une grossesse un geste hasardeux, voire délétère pour la mère et le fœtus. Pour les autres bêta-mimé-tiques d'action lente administrés par voie orale (terbutaline LP-Bricanyl®LP et bambutérol-Oxéol®), des effets secondaires superposables à ceux de l'adulte traité ne peuvent être écartés chez le nouveau-né. En conséquence, ils seront utilisés en dernier ressort après ceux qui disposent d'une présentation inhalée.

D'autres anti-asthmatiques sont utilisables en cas de besoin chez la femme enceinte : l'ipratropium (Atrovent®), l'acide cromoglicique (Lomudal®) et le montelukast (Singulair®). Pour ces trois molécules, le recul d'utilisation chez la femme enceinte et/ou leur pharmacocinétique, autorisent leur prescription quel que soit le terme de la grossesse en cas de besoin.

## 3. Infection urinaire basse

Les recommandations actuelles sur la prise en charge de l'infection urinaire basse en cours de grossesse préconisent systématiquement un prélèvement urinaire en vue d'un ECBU avec antibiogramme avant toute mise sous traitement.

Avant le résultat de cet examen, une antibiothérapie dite probabiliste peut être entamée. Elle reposera sur la prescription de nitrofurantoïne (Furadantine®) ou de céfixime (Oroken®) (20). En cas de résistance, on pourra changer d'antibiotique et utiliser une bêta-lactamine (amoxicilline...), une quinolone (norfloxacine-Noroxine® ou ciprofloxacine-Ciflox®) ou du cotrimoxazole (Bactrim®) à partir de 10 SA. En effet, les données cliniques actuelles pour ces quinolones établissent que chez le fœtus elles sont dénuées des effets ostéo-articulaires observés en prescription pédiatrique. Par ailleurs, à ce jour, les effectifs de femmes enceintes exposées à ces molécules en cours de grossesse sont très importants (plus de 700 patientes au 1<sup>er</sup> trimestre avec la ciprofloxacine par exemple) et dépourvue d'effet tératogène (21-25). Pour le cotrimoxazole, on dispose d'un recul d'utilisation assez important (dans l'infection urinaire et la prévention d'infections opportunistes) sans inquiétude particulière, mais 2 études cas-témoins on retrouvé une possibilité d'apparition d'anomalies de fermeture du tube neural et de cardiopathies avec le triméthoprim en début de grossesse (composant du cotrimoxazole) (26, 27). Si ceci reste à confirmer, la prescription de Bactrim® pendant les 10 premières semaines d'aménorrhée mérite d'être évitée dans la mesure du possible. En revanche, au-delà de ce terme son administration est tout à fait envisageable.

#### 4. Gastralgies et reflux gastro-œsophagien

Au sein de chaque sous-groupe pharmacothérapeutique, les molécules suivantes, pour des motifs qui reposent soit sur un recul d'utilisation, sur des publications et/ou sur leur pharmacocinétique, peuvent être utilisées sans arrière-pensée quel que soit le terme de la grossesse en cas de gastralgies ou de reflux, lorsque le diagnostic est établi : diméticone (Polysilane®) ou argile (Smecta®) pour les pansements gastro-intestinaux, alginates (Gaviscon®), sels d'aluminium (Maalox®) pour les anti-acides, ranitidine (Raniplex®) pour les anti-H<sub>2</sub> (28) et oméprazole (Mopral®) et ésoméprazole (Inexium®) pour les IPP (29).

#### 5. Nausées, vomissements

Dans le cadre de nausées/vomissements d'intensité modérées en cours de grossesse, les antiémétiques utilisables, par ordre décroissant de choix, sont la doxylamine (Donormyl®), puis le métoprolamide (Pimpéran®), et ensuite la métopimazine (Vogalène®) et la dompéridone (Motilium®) (30). En cas de vomissements incoercibles, la chlorpromazine (Largactil®) et le sulpiride (Dogmatil®) sont utilisables devant l'ondansétron (Zophren®) (31).

Quelques remarques méritent d'être soulignées dans ce chapitre. La doxylamine n'a pas d'indication officielle dans les nausées et vomissements en France, mais seulement l'insomnie légère. Cependant, cet antihistaminique anti-H<sub>1</sub> a fait l'objet de publications colligeant un effectif extrêmement important de grossesses

exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, sans apparition de malformations et avec une efficacité dans cette indication. À ce titre une spécialité à visée anti-émétique pour la femme enceinte a été mise sur le marché au Canada (32).

En ce qui concerne les 3 anti-émétiques « classiques » (métoclopramide, métopimazine, dompéridone), malgré une habitude de prescription ancienne et vraisemblablement importante en cours de grossesse, les publications qui permettent d'établir leur efficacité et leur innocuité en début de grossesse sont parcellaires. Ceci explique leur hiérarchisation (33). Enfin, chlorpromazine et sulpiride, deux neuroleptiques, sont utilisés dans les nausées et vomissements gravidiques sévères de longue date hors AMM (34). Cependant compte tenu d'une certaine efficacité et de leur innocuité en début de grossesse, leur usage peut être précieux dans des situations cliniques qui peuvent être délétères pour la mère et le fœtus.

## 6. États d'agitation

Ces états ont des étiologies diverses : psychiatriques (attaques de panique, accès maniaques, bouffée délirantes...) ou toxiques (alcool, sevrage...). Leur prise en charge médicamenteuse doit donc être orientée par l'étiologie, et repose principalement soit sur l'administration (per os ou IV) de benzodiazépines ou de neuroleptiques.

D'une manière générale pour les benzodiazépines, le taux global de malformations est identique à celui de la population générale, et aucun effet malformatif spécifique n'est retenu dans l'espèce humaine (35, 36). Leur passage placentaire est documenté pour un bon nombre d'entre elles, et les concentrations plasmatiques ainsi que leur temps d'élimination est équivalent voire supérieur chez le nouveau-né à ceux de la mère (37). Ceci peut conduire en cas d'administration avant l'accouchement, et de façon dose-dépendante, à une imprégnation du nouveau-né qui présentera des signes réversibles à type d'hypotonie et de difficultés de succion (avec mauvaise courbe pondérale) et, à fortes doses, d'une éventuelle hypothermie, dépression respiratoire et apnée. À distance de la naissance, le nouveau-né peut également présenter un syndrome de sevrage aux benzodiazépines, même si la mère recevait de faibles doses. La symptomatologie néonatale reposera principalement sur une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations (38). Ces effets sont réversibles, mais méritent d'être surveillés, ce qui justifie une liaison avec la maternité prenant en charge la mère et l'enfant.

De principe toutes les benzodiazépines utilisées dans le cadre de l'urgence chez l'adulte peuvent être utilisées chez la femme enceinte, per os ou par voie injectable. L'optique étant, en dépit de manifestations néonatales éventuelles, d'obtenir une bonne réponse maternelle, les posologies seront donc efficaces, y compris avant l'accouchement, de manière à atteindre ce but dans les meilleurs délais, et éventuellement de diminuer les posologies dès que possible ou prendre le relais par un traitement de fond.

Ce raisonnement vaut pour les neuroleptiques classiquement administrés dans le cadre des urgences. Les mieux connus en cours de grossesse sont actuellement la chlorpromazine (Largactil®), l'halopéridol (Haldol®) et l'olanzapine (Zyprexa®) (39). En deuxième intention (en raison de données moins importantes), on pourra utiliser la loxapine (Loxapac®) ou la cyamémazine (Tercian®). Si les données cliniques actuelles permettent de considérer qu'il n'y a aucun effet malformatif particulier retrouvé avec ces molécules, des effets néonataux sont possibles si la mère est traitée jusqu'à l'accouchement, en particulier avec des posologies journalières fortes : effets atropiniques (hypertonie, trémulations, distension abdominale), extrapyramidaux (mouvements anormaux) ou sédatifs (34). La durée de ces signes dépend de la demi-vie d'élimination des molécules (et de leurs métabolites actifs). Enfin, des manifestations d'hypotension maternelle induites par l'injection de certains neuroleptiques seront surveillées.

Pour conclure, en toute circonstance en cours de grossesse, urgence ou pas, la prescription est le fruit d'une démarche qui s'appuie sur des éléments objectifs permettant d'apprécier la balance bénéfique/risque adapté à l'âge gestationnel.

Les répercussions éventuelles sur le fœtus ou le nouveau-né du traitement maternel sont souvent difficiles à assumer tant du point de vue du prescripteur que des parents, ce qui renforce l'impérieuse nécessité de suivre un arbre décisionnel thérapeutique irréprochable en cours de grossesse. En effet, une mise à plat claire des besoins thérapeutiques de chaque patiente, l'exclusion d'alternatives plus sûres et la réalité d'une perte de chance en cas de mauvaise prise en charge maternelle sont les éléments-clés du raisonnement. L'appréciation des risques liés à chaque option thérapeutique est un exercice en soi, qui peut être difficile et long, en particulier en situation d'urgence. C'est la raison pour laquelle le recours à un service spécialisé comme le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) peut permettre au prescripteur d'avoir un éclairage plus rapide et complet de ses possibilités de traitement. Le CRAT informe les professionnels de santé sur les risques de divers types d'agents en cours de grossesse et d'allaitement (médicaments, radiations, vaccins...) et élabore des stratégies thérapeutiques. Accessible tous les jours au téléphone (01 43 41 26 22), il a mis en ligne un site internet (<http://www.lecrat.org>) en accès libre. Ceci permet aux prescripteurs d'évaluer les risques et de trouver des alternatives en fonction des différentes problématiques thérapeutiques soulevées en cours de grossesse et l'allaitement.

## Bibliographie

1. Goldkind S.F., Sahin L., Galauresi B. Enrolling pregnant women in research-lessons from the H1N1 influenza pandemic. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2241-3.
2. Elefant E., Beghin D. Le passage transplacentaire des médicaments. *Bull Acad Natle Méd.* 2009 ; 193 (5) : 1043-57.
3. De Vigan C., Khoshnood B., Lhomme A., Vodovar V., Goujard J., Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 (cahier 1) : 8-16.



4. Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M. et al. Retinoic acid embryopathy. *New Engl J Med* 1985 ; 313 (14) : 837-41.
5. Elefant E., Vauzelle C., Cournot M.P., Beghin D. Médicaments et grossesse. *Med Therap* 2010 ; 16 (3) : 223-30.
6. Scialli A.R., Ang R., Breitmeyer J., Royal M.A. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2010 ; 30 : 495-507.
7. Kristensen D.M., Hass U., Lesné L. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 235-44.
8. Jensen M.S., Rebordosa C., Thulstrup A.M. et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010 ; 21 : 779-85.
9. Aselton P., Jick H., Milunsky A. et al. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 451-5.
10. Khan K., Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 ; 76 : F59-60.
11. Koren G., Florescu A., Moldocan C., Boskovic R., Moretti M.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 824-9.
12. AFSSAPS. <http://www.afssaps.fr/content/download/17228/206702/version/1/file/lp-090227-grossesse-ains.pdf>.
13. Beitins I.Z., Bayard F., Ances I.G., Kowarski A., Migeon C.J. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972 ; 81 (5) : 936-45.
14. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003 ; 40 : 624-8.
15. Carmicheal S.L., Shaw G.M., Ma C., Werle M.M., Rasmussen S.A., Lammer E.J. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 197 : 585.e1-7.
16. Ng P.C., Wong G.W., Lam C.W. et al. Effect of multiple courses of antenatal corticosteroids on pituitary-adrenal function in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 ; 80 : F213-6.
17. Ebi K.L., Rice S. Reproductive and developmental toxicity of anesthetics in humans. In : Rice S.A., Fish K.J. *Anesthetic Toxicity*. New York, Raven Press 1994 : 175-97.
18. Gemelli M., De Luca F., Manganaro R. et al. Transient electrocardiographic changes suggesting myocardial ischaemia in newborn infants following tocolysis with beta-sympathomimetics. *Eur J Pediatr* 1990 ; 149 : 730-3.
19. Källén B., Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 383-8.
20. Caron F. Prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte : ce qui a changé. À propos des recommandations 2008 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). *Presse Med.* 2010 ; 39 : 42-8.
21. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., Dudley J.A., Dyer S.M., Gideon P.S., Hall K.S., Kaltenbach L.A., Ray W.A. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 ; 23 : 18-28.
22. Loebstein R., Addis A., Ho E., Andreou R., Sage S., Donnenfeld A.E., Schick B., Bonati M., Moretti M., Lalkin A., Pastuszak A., Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ; 42 : 1336-9.

23. Schaefer C., Amoura-Elefant E., Vial T., Ornoy A., Garbis H., Robert E., Rodriguez-Pinilla E., Pexieder T., Prapas N., Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 ; 69 : 83-9.
24. Berkovitch M., Pastuszak A., Gazarian M., Lewis M., Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994 ; 84 : 535-8.
25. Bomford J.A.L., Ledger J.C., O'Keefe B.J., Reiter C. Ciprofloxacin use during pregnancy. *Drugs* 1993 ; 45 suppl. (3) : 461-2.
26. Hernández-Díaz S., Werler M.M., Walker A.M., Mitchell A.A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000 ; 343 : 1608-14.
27. Hernández-Díaz S., Werler M.M., Walker A.M., Mitchell A.A. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001 May 15 ; 153 : 961-8.
28. Matok I., Gorodischer R., Koren G., Sheiner E., Wiznitzer A., Uziel E., Levy A. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2010 Jan ; 50 (1) : 81-7.
29. Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009 ; 104 (6) :1541-5 ; quiz 1540-6.
30. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 803-14.
31. Einarson A., Maltepe C., Navioz Y., Kennedy D., Tan M.P., Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004 ; 111 : 940-3.
32. Ornstein M., Einarson A., Koren G. Bendectin/Diclectin for morning sickness: a Canadian follow-up of an American tragedy. *Reprod Toxicol* 1995 ; 9 : 1-6.
33. Matok I., Gorodischer R., Koren G., Sheiner E., Wiznitzer A., Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2528-35.
34. Einarson A., Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract.* 2009 May ; 15 : 183-92.
35. Ornoy A., Arnon J., Shechtman S., Moerman L., Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol.* 1998 Sep-Oct ; 12 : 511-5.
36. Wikner B.N., Stiller C.O., Bergman U., Asker C., Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Nov ; 16 : 1203-10.
37. Bavoux F., Lanfranchi C., Olive G., Asensi D., Dulac O., Francoual C., Huault G., Olivier C., Seilantantz M., Castot A., Medernach C., Benzaken C., Efthymiou M.L. Grossesse et psychotropes : effets indésirables chez le nouveau-né. *Thérapie.* 1981 ; 36 : 305-12.
38. Swortfiguer D., Cissoko H., Giraudeau B., Jonville-Béra A.P., Bensouda L., Autret-Leca E. Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. *Arch Pediatr.* 2005 Sep ; 12 : 1327-31.
39. McKenna K., Koren G., Tetelbaum M., Wilton L., Shakir S., Diav-Citrin O., Levinson A., Zipursky R.B., Einarson A. Pregnancy outcome of women using atypical anti-psychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2005 Apr ; 66 : 444-9.