

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2021

THÈSE 2021/TOU3/2029

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LOUSTEAU CYRIELLE

**MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE OPHTALMIQUE ET GROSSESSE :
ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIES D'OFFICINE EN OCCITANIE**

Date de soutenance

Le 9 juin 2021

Directeur de thèse : Mme DAMASE-MICHEL Christine

JURY

Président : **Mme GANDIA Peggy**, Professeur de Pharmacologie à l'Université Paul Sabatier
Toulouse III

Directeur de thèse : **Mme DAMASE-MICHEL Christine**, Responsable de l'unité de
renseignements : médicaments, reproduction, grossesse et allaitement – MCU-PH

2^{ème} assesseur : **Mme RIBERE Denise**, Docteur en pharmacie

LISTE DES ENSEIGNANTS



PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

REMERCIEMENTS

A mon chéri Thibaut,

Tu as toujours cru en moi et tu m'as toujours encouragé dans cette voie qu'est la pharmacie. Tu m'as soutenu pendant ces deux premières années de médecine qui ont été très compliquées et pendant toutes ces études de pharmacie tu as toujours été là. Tu es mon pilier, ma force et ma moitié. J'ai de la chance de t'avoir dans ma vie. Je suis si fier de toi, de l'homme que tu es devenu. Tu as toi aussi trouvé ta voie et je ne regretterai jamais de t'avoir encouragé à continuer tes études pour te reconvertir dans la mécanique. De te voir t'épanouir me rend la plus heureuse des femmes. Tu me combles de bonheur chaque jour. Je sais que tu seras un mari et un père formidable pour nos futurs enfants. Tellement de belles choses à vivre nous attendent. Je t'aime pour toujours mon cœur.

A ma petite sœur Audrey,

Tu m'as toujours considéré comme un modèle, un exemple et je me devais de ne pas te décevoir afin de te prouver qu'on peut y arriver. Je suis tellement heureuse que tu aies réussi un de tes rêves : être kiné. Tu ne peux pas savoir comme je suis fière de toi, tu es partie en Espagne faire tes études, tu as laissé ta famille et tes amis. Tu n'as jamais rien lâché et maintenant tu es kiné. Tu le mérites tellement. Je sais que c'est grâce à papi Marcel que tu as choisi cette voie et elle est faite pour toi. Il serait si fier de toi là où il est. Tu seras pour toujours mon acolyte de la danse et ma seconde moitié. Je t'aime fort ma poupée.

A mes parents Annick et Jean-Pierre,

Depuis toute petite vous m'avez toujours dit que quand on se donne les moyens on peut y arriver. Vous m'avez toujours aidé pendant toutes ces années d'école et je n'aurais jamais eu autant de réussite dans les études sans vous. Merci pour tout, pour vos sacrifices pendant ces deux études de médecine qui ont été très dures. Je sais que vous avez eu des doutes mais je voulais tellement vous prouver que vous pouviez avoir confiance en moi et que je pouvais y arriver. Merci pour tout l'amour que vous m'apportez depuis ma naissance. Vous êtes les meilleurs parents du monde pour Audrey et moi. Je vous aime fort.

A ma famille,

A ma mamie, Christiane qui est contente d'avoir deux de ces petits enfants dans le secteur médical : une pharmacienne et une kiné. On peut bien la chouchouter comme ça. Je sais qu'avec papi Joseph vous avez toujours cru en nous. Une forte pensée pour mon papi Joseph et pour mes grands-parents paternels Jeannette et Marcel qui sont partis beaucoup trop tôt. Je sais qu'ils doivent être fiers de nous de là où ils sont, ils me manquent beaucoup et j'aurais aimé qu'ils soient là pour cette occasion.

A mon oncle et ma tante Jean-Loup et Marie-Christine, à mes cousins Maeva et Gaëtan, et leurs conjoints Alexandre et Marie-Astrid. Je suis tellement heureuse de la venue de vos deux princesses Danaé et Léana depuis maintenant plus de 18 mois, elles nous combleront de bonheur et de belles choses nous attendent avec elles.

A mes beaux-parents Corinne et Didier, à mon beau-frère Guillaume

A mes meilleures amies Justine et Zoé,

Justine tu es ma meilleure amie d'enfance, depuis la petite section de maternelle on se connaît. Même si on ne se voyait pas tout le temps depuis ton déménagement, on a toujours gardé contact et on a toujours suivi tout ce qui se passait dans nos vies. Je suis heureuse que

cette si belle amitié continue à perdurer et je sais que de belles années encore nous attendent. Je t'aime fort ma Juju.

Ma Zouzou, vous avons vécu tellement de beaux souvenirs ensemble : notre passion commune de la danse, nos délires en rentrant à pied du collège et toutes nos soirées. Merci d'être toujours là pour moi et tu sais que je serai toujours là pour toi moi aussi. Tu es une amie en or et je suis fière de la personne que tu es devenue. Je vois que ton métier te passionne et je te souhaite que du bonheur, de l'amour et beaucoup de beaux projets dans ta vie future. Je t'aime fort ma meilleure amie, mon muffin, ma Zouzou.

A mon binôme Anna,

Pendant nos études de pharmacie tu as été le meilleur binôme que l'on puisse avoir. Je me souviens encore du moment où l'on s'est mis ensemble, on ne se connaissait même pas et pourtant je pense que c'était le destin. Une très belle amitié est née et je ne pensais pas qu'elle serait aussi forte. On aura eu de bons délires quand même pendant ces TP, on ne les oubliera jamais. Tu as ta vie à Paris et moi à Toulouse mais je sais qu'on continuera toujours à se voir et à se donner des nouvelles. Je t'aime ma Anna.

A mes amies,

Zoé, Anaïs, Maëva, Inès et Marie-France, nous nous connaissons depuis le collège cela fait plus de 14 ans, Kristen et Laura depuis le lycée. Vous être vraiment des amies en or et notre amitié n'a fait que se renforcer depuis toutes ces années. J'aime tellement tous ces bons moments que l'on passe ensemble et je sais que ça va durer pour de très nombreuses années. Je sais qu'on sera toujours là pour toutes les petites et grandes étapes de nos vies. Je vous aime fort les filles.

A ma team pharma,

Ces études de pharmacie n'auraient pas été les mêmes sans vous. On a vécu tellement de belles choses, toutes ces soirées pharma, ces galas, ces « pimps burger ». Une véritable famille « tié la famille » est née (merci ma Eva pour cette citation). Je sais que notre amitié perdurera pendant de nombreuses années et que l'on gardera toujours contact les uns avec les autres. Je vous aime fort ma Sabrina (Tuturle), ma Eva, ma Sandrine, ma Ali, mon Nico et mon Chris.

A mes amies de la danse,

Merci à Guylène, ma prof de danse mais bien plus que ça ma maman de la danse, de m'avoir transmis son amour et sa passion de la danse. Tes cours de danse m'ont tellement fait du bien pendant ces études de pharmacie. Ils étaient pour moi une échappatoire et chaque cours était une touche de bonheur dans ma vie.

Merci à mes amies danseuses ma Chloé, ma Sandra, ma Sylvie, ma Steph, ma Jenny et sans oublier ma sœurlette Audrey avec qui je partage cette passion de la danse depuis toute petite.

A la pharmacie Ribère,

Merci à vous les filles de m'avoir si bien accueillie à la pharmacie et de m'avoir si bien transmis vos connaissances et vos expériences pendant toutes mes années d'études. Vous êtes bien plus que d'anciennes collègues pour moi mais de vraies amies : ma Anne, ma Ariellou, ma Chantal, ma Laurianne, Aurélie, Isabelle et sans oublier Mme Ribère.

A mes juges,

Directeur de Thèse : Mme Damase-Michel Christine,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté ce rôle de directeur de thèse et de m'avoir permis de réaliser ma thèse sur ce thème de la grossesse qui me tenait à cœur.

Pendant ces deux années, vous m'avez soutenue et vous m'avez fait confiance afin de réaliser ce beau projet. Merci de m'avoir transmis vos connaissances et votre passion pour ce métier.

Présidente du jury : Mme Gandia Peggy,

Je vous remercie d'avoir accepté ce rôle de présidente du jury.

2^{ème} assesseur : Mme Ribère Denise,

Merci Mme Ribère d'avoir accepté d'être présente dans le jury de ma thèse. Ceci me tenait tellement à cœur car c'est grâce à vous que j'ai voulu faire ce métier de pharmacien d'officine. Pendant toutes ces années d'études, vous m'avez transmis toutes vos connaissances et votre passion pour ce métier. Je n'aurais jamais été la même pharmacienne sans vous et je ne vous en remercierais jamais assez.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES FIGURES	18
LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION.....	20
I ^{ère} PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR L'ŒIL ET LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES	22
I. Anatomie et physiologie de l'œil	22
II. Les systèmes qui contrôlent l'œil.....	25
A. Le système nerveux orthosympathique	25
C. Le système nerveux parasymphathique.....	26
III. Physiopathologie	27
A. Les infections de l'oeil	27
1. Conjonctivite bactérienne.....	28
2. Conjonctivite virale	28
3. Conjonctivite allergique	29
B. L'inflammation.....	29
1. Chalazion.....	30
2. Orgelet.....	30
3. Blépharite	31
4. Uvéite	31
5. Kératites	31
C. Les allergies.....	32
D. Le glaucome à angle ouvert.....	33
E. Les examens de l'oeil	36
II ^{ème} PARTIE : LES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS AU NIVEAU DE L'ŒIL	38
I. Formes galéniques et présentation	38
A. Formes galéniques.....	38
1. Les suspensions	39
2. Les émulsions.....	40
3. Les solutions.....	40
4. Les pommades.....	40
5. Les gels.....	40

B.	Présentations.....	41
1.	Multidoses	41
2.	Unidoses	42
3.	Le système ABAK	42
II.	Propriétés des collyres.....	43
A.	La stérilité.....	43
B.	Le pH et isotonie	43
C.	L'osmolarité	44
D.	Viscosité.....	44
E.	Taille des particules.....	45
F.	Innocuité.....	45
III.	Administration d'un collyre : fiche technique.....	45
IV.	Pharmacocinétique des médicaments d'ophtalmologie	48
A.	Pénétration des principes actifs au niveau de l'œil	48
1.	L'absorption	49
2.	La distribution	52
3.	Le métabolisme	53
4.	L'élimination.....	53
B.	Devenir du médicament après administration oculaire	54
1.	Les collyres	54
2.	Les pommades ophtalmiques	56
V.	Données de la littérature sur le risque des médicaments à visée ophtalmologique pendant la grossesse	57
A.	Méthode.....	57
B.	Antibiotiques	58
1.	Fluoroquinolones.....	58
a.	Ofloxaciné	58
1.	Expériences chez l'animal	58
2.	Données humaines	59
3.	Pharmacocinétique	64
4.	Conclusion	64
b.	Norfloxaciné	65
1.	Expériences chez l'animal	65
2.	Données humaines	65
3.	Pharmacocinétique	70
4.	Conclusion	70
c.	Ciprofloxacine	71

1.	Expériences chez l'animal	71
2.	Données humaines	72
3.	Pharmacocinétique	77
4.	Conclusion	77
2.	Macrolides	78
a.	Azithromycine	78
1.	Expériences chez l'animal	78
2.	Données humaines	78
3.	Pharmacocinétique	84
4.	Conclusion	84
3.	Aminosides	85
a.	Tobramycine	85
1.	Expériences chez l'animal	85
2.	Données humaines	86
3.	Pharmacocinétique	88
4.	Conclusion	89
b.	Néomycine	89
1.	Expériences chez l'animal	89
2.	Données humaines	90
3.	Pharmacocinétique	91
4.	Conclusion	93
c.	Polymyxine B	94
1.	Expériences chez l'animal	94
2.	Données humaines	94
3.	Pharmacocinétique	96
4.	Conclusion	97
d.	Gentamicine	98
1.	Expériences chez l'animal	98
2.	Données humaines	98
3.	Pharmacocinétique	101
4.	Conclusion	101
4.	Tétracyclines	102
a.	Chlortétracycline	102
1.	Expériences chez l'animal	102
2.	Données humaines	102
3.	Pharmacocinétique	107
4.	Conclusion	107

5.	Acide fusidique	108
1.	Expériences chez l'animal	108
2.	Données humaines	108
3.	Pharmacocinétique	108
4.	Conclusion	108
6.	Rifamycine	109
1.	Expériences chez l'animal	109
2.	Données humaines	109
3.	Pharmacocinétique	109
4.	Conclusion	110
C.	Anti-inflammatoires	110
1.	Corticoïdes	110
a.	Triamcinolone acétonide	110
1.	Expériences chez l'animal	110
2.	Données humaines	111
3.	Pharmacocinétique	116
4.	Conclusion	116
b.	Hydrocortisone	117
1.	Expériences chez l'animal	117
2.	Données humaines	117
3.	Pharmacocinétique	122
4.	Conclusion	122
c.	Déxaméthasone.....	123
1.	Expériences chez l'animal	123
2.	Données humaines	124
3.	Pharmacocinétique	130
4.	Conclusion	133
d.	Fluorométholone.....	134
1.	Expériences chez l'animal	134
2.	Données humaines	134
3.	Pharmacocinétique	134
4.	Conclusion	134
2.	AINS.....	135
a.	Indométacine	135
1.	Expériences chez l'animal	135
2.	Données humaines	136
3.	Pharmacocinétique	144

4.	Conclusion	144
b.	Diclofénac.....	145
1.	Expériences chez l'animal	145
2.	Données humaines	145
3.	Pharmacocinétique	151
4.	Conclusion	151
c.	Kétorolac	152
1.	Expériences chez l'animal	152
2.	Données humaines	152
3.	Pharmacocinétique	155
4.	Conclusion	155
d.	Acide salicylique	155
1.	Expériences chez l'animal	155
2.	Données humaines	156
3.	Pharmacocinétique	159
4.	Conclusion	159
e.	Flurbiprofène	159
1.	Expériences chez l'animal	159
2.	Données humaines	160
3.	Pharmacocinétique	162
4.	Conclusion	162
f.	Bromfénac	163
1.	Expériences chez l'animal	163
2.	Données humaines	163
3.	Pharmacocinétique	163
4.	Conclusion	164
D.	Antiviraux.....	164
1.	Ganciclovir	164
1.	Expériences chez l'animal	164
2.	Données humaines	165
3.	Pharmacocinétique	168
4.	Conclusion	168
2.	Trifluridine	168
1.	Expériences chez l'animal	168
2.	Données humaines	169
3.	Pharmacocinétique	169
4.	Conclusion	169

E.	Antiseptiques	170
1.	Acide borique	170
1.	Expériences chez l'animal	170
2.	Données humaines	170
3.	Pharmacocinétique	172
4.	Conclusion	172
2.	Povidone iodée	172
1.	Expériences chez l'animal	172
2.	Données humaines	172
3.	Pharmacocinétique	178
4.	Conclusion	178
3.	Héxamidine	178
1.	Expériences chez l'animal	178
2.	Données humaines	178
3.	Pharmacocinétique	179
4.	Conclusion	179
4.	Picloxydine	179
1.	Expériences chez l'animal	179
2.	Données humaines	179
3.	Pharmacocinétique	180
4.	Conclusion	180
F.	Anti-glaucomeux	180
1.	Sympathomimétiques	180
a.	Apraclonidine	180
1.	Expériences chez l'animal	180
2.	Données humaines	181
3.	Pharmacocinétique	181
4.	Conclusion	181
b.	Brimonidine	182
1.	Expériences chez l'animal	182
2.	Données humaines	183
3.	Pharmacocinétique	184
4.	Conclusion	185
2.	Parasympathomimétiques	186
a.	Pilocarpine	186
1.	Expériences chez l'animal	186
2.	Données humaines	186

3.	Pharmacocinétique	186
4.	Conclusion	187
b.	Carbachol.....	187
1.	Expériences chez l'animal	187
2.	Données humaines	187
3.	Pharmacocinétique	187
4.	Conclusion	188
c.	Acétylcholine.....	188
1.	Expériences chez l'animal	188
2.	Données humaines	188
3.	Pharmacocinétique	188
4.	Conclusion	189
3.	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	190
a.	Dorzolamide	190
1.	Expériences chez l'animal	190
2.	Données humaines	191
3.	Pharmacocinétique	192
4.	Conclusion	192
b.	Brinzolamide	193
1.	Expériences chez l'animal	193
2.	Données humaines	193
3.	Pharmacocinétique	194
4.	Conclusion	195
4.	Béta-bloquants.....	196
a.	Timolol	196
1.	Expériences chez l'animal	196
2.	Données humaines	197
3.	Pharmacocinétique	199
4.	Conclusion	203
b.	Bétaxolol.....	204
1.	Expériences chez l'animal	204
2.	Données humaines	204
3.	Pharmacocinétique	207
4.	Conclusion	207
c.	Lévobunolol.....	208
1.	Expériences chez l'animal	208
2.	Données humaines	208

3.	Pharmacocinétique	208
4.	Conclusion	208
d.	Cartéolol	209
1.	Expériences chez l'animal	209
2.	Données humaines	209
3.	Pharmacocinétique	210
4.	Conclusion	210
5.	Analogues de prostaglandines	211
a.	Latanoprost	211
1.	Expériences chez l'animal	211
2.	Données humaines	212
3.	Pharmacocinétique	213
4.	Conclusion	214
b.	Bimatoprost	214
1.	Expériences chez l'animal	214
2.	Données humaines	215
3.	Pharmacocinétique	215
4.	Conclusion	216
c.	Travoprost.....	217
1.	Expériences chez l'animal	217
2.	Données humaines	217
3.	Pharmacocinétique	218
4.	Conclusion	219
G.	Mydriatiques et cycloplégiques.....	219
1.	Anticholinergiques	219
a.	Atropine	219
1.	Expériences chez l'animal	219
2.	Données humaines	220
3.	Pharmacocinétique	222
4.	Conclusion	222
b.	Cyclopentolate	223
1.	Expériences chez l'animal	223
2.	Données humaines	223
3.	Pharmacocinétique	224
4.	Conclusion	224
c.	Tropicamide.....	224
1.	Expériences chez l'animal	224

2.	Données humaines	224
3.	Pharmacocinétique	225
4.	Conclusion	226
2.	Sympathomimétiques (antiglaucomeux exclus)	227
a.	Phényléphrine	227
1.	Expériences chez l'animal	227
2.	Données humaines	227
3.	Pharmacocinétique	230
4.	Conclusion	231
H.	Décongestionnants et anti-allergiques.....	232
1.	Sympathomimétiques utilisés comme décongestionnants	232
a.	Naphazoline	232
1.	Expériences chez l'animal	232
2.	Données humaines	232
3.	Pharmacocinétique	234
4.	Conclusion	234
2.	Anti-histaminiques H1	234
a.	Olopatadine.....	234
1.	Expériences chez l'animal	234
2.	Données humaines	235
3.	Pharmacocinétique	235
4.	Conclusion	235
b.	Epinastine	236
1.	Expériences chez l'animal	236
2.	Données humaines	236
3.	Pharmacocinétique	237
4.	Conclusion	237
c.	Lévocabastine	237
1.	Expériences chez l'animal	237
2.	Données humaines	238
3.	Pharmacocinétique	239
4.	Conclusion	239
d.	Azélastine	240
1.	Expériences chez l'animal	240
2.	Données humaines	240
3.	Pharmacocinétique	240
4.	Conclusion	241

3.	Anti-dégranulants mastocytaires	241
a.	Cromoglicique acide	241
1.	Expériences chez l'animal	241
2.	Données humaines	241
3.	Pharmacocinétique	242
4.	Conclusion	242
b.	Spaglumique acide.....	243
1.	Expériences chez l'animal	243
2.	Données humaines	243
3.	Pharmacocinétique	243
4.	Conclusion	243
4.	Anti-histaminiques H1 + Anti-dégranulants mastocytaires	244
a.	Kétotifène	244
1.	Expériences chez l'animal	244
2.	Données humaines	244
3.	Pharmacocinétique	244
4.	Conclusion	244
5.	Autres anti-allergiques = cromones.....	245
a.	Nédocromil	245
1.	Expériences chez l'animal	245
2.	Données humaines	245
3.	Pharmacocinétique	247
4.	Conclusion	247
I.	Anesthésiques locaux	248
1.	Lidocaïne	248
1.	Expériences chez l'animal	248
2.	Données humaines	249
3.	Pharmacocinétique	250
4.	Conclusion	251
III ^{ème} PARTIE : ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIES D'OFFICINE SUR LES MÉDICAMENTS D'OPHTALMOLOGIE ET LA GROSSESSE.....		252
I.	Contexte	252
II.	Matériel et méthodes	253
III.	Résultats : description population, analyses comparatives	255
A.	Analyse de la population :.....	255
B.	Formations.....	257
C.	Expériences « au comptoir »	258

1.	Demande d'autorisation de prendre un médicament d'ophtalmologie pendant la grossesse avec ordonnance	258
2.	Demande d'autorisation de prendre un médicament d'ophtalmologie pendant la grossesse sans ordonnance	259
D.	Connaissance d'un risque potentiel des collyres pendant la grossesse	260
E.	Quelques situations réelles :	260
1.	Question 1 :	260
a.	Délivreriez-vous l'Indocollyre® (Indométacine) ?	261
b.	Délivreriez-vous l'Allergodil® (Azélastine) ?	263
2.	Question 2 :	265
3.	Question 3 :	265
4.	Question 4 :	268
a.	Délivreriez-vous le Mydriaticum ?	268
b.	Délivreriez-vous la Néosynéphrine ?	270
5.	Question 5 :	272
6.	Question 6 :	275
IV.	Discussion	278
V.	Conclusion de l'enquête	281
	PROPOSITIONS DE CONDUITE A TENIR DANS LES SITUATIONS CLINIQUES DE L'ENQUÊTE.....	282
	CONCLUSION	284
	BIBLIOGRAPHIE	285
	ANNEXE 1 : TABLEAU CONCLUSION DES MÉDICAMENTS	298
	ANNEXE 2 : FICHE RÉSUMÉE	327
	ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE	332
	SERMENT DE GALIEN	335

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma anatomique de l'œil.....	p22
Figure 2 : Structure de la cornée.....	p24
Figure 3 : Appareil lacrymal et circulation du liquide lacrymal.....	p24
Figure 4 : Rôle de l'acétylcholine dans le système nerveux périphérique.....	p27
Figure 5 : Physiopathologie du GPAO.....	p33
Figure 6 : Fonctionnement de l'anhydrase carbonique.....	p34
Figure 7 : Administration d'une goutte de collyre.....	p46
Figure 8 : Administration d'un gel ou d'une pommade ophtalmique.....	p47
Figure 9 : Schéma de l'œil.....	p48
Figure 10 : Représentation schématique des limites de poids moléculaires des différents tissus formant les barrières oculaires.....	p49
Figure 11 : Passage d'un principe actif par voie paracellulaire ou par voie transcellulaire.....	p50
Figure 12 : Schéma de la distribution d'une goutte de collyre.....	p55
Figure 13 : Système de classification de la FDA.....	p58
Figure 14 : Documents ou sources d'informations consultés pour répondre au questionnaire.....	p277

LISTE DES ABRÉVIATIONS

« VO » : Voie orale

« SC » : Sous-cutanée

« IV » : Intraveineuse

« IM » : Intramusculaire

« (Ø Voie oculaire) » : Absence de voie oculaire

« RCP » : Résumé des Caractéristiques du Produit

« CRAT » : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

« PK » : Pharmacocinétique

« PD » : Pharmacodynamie

INTRODUCTION

Les médicaments d'ophtalmologie constituent une classe de médicaments à part entière ; ils se présentent le plus souvent sous la forme de collyre ou de pommade ophtalmique. La pénétration des médicaments à visée oculaire implique la prise en compte de nombreux paramètres liés à la spécificité de la voie ophtalmique, comme les barrières anatomiques de l'œil, la solubilité, la taille moléculaire et la concentration du collyre. La voie oculaire est une voie d'administration locale mais nous ne savons pas si un passage systémique est possible. Nous voulons donc connaître la quantité réellement absorbée au niveau de l'œil.

La délivrance de médicaments au cours de la grossesse est souvent une source d'inquiétude pour la patiente et pour les professionnels de santé. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est une source d'informations prépondérante pour les professionnels de santé, mais qui reste relativement restrictive. Pendant la grossesse, un médicament administré par voie oculaire peut avoir un effet sur le fœtus et sur la femme enceinte. Les professionnels de santé doivent considérer les effets indésirables des traitements ainsi que leurs potentiels effets tératogènes.

Dans la première partie de ma thèse, j'ai voulu faire des rappels sur l'anatomie et la physiologie de l'œil avec les systèmes qui le contrôlent afin de mieux comprendre cette voie oculaire. Puis j'ai évoqué les différentes pathologies de l'œil et certains médicaments d'ophtalmologie qui pourraient être administrés à la femme enceinte.

Dans la seconde partie de ma thèse je me suis concentrée sur les médicaments d'ophtalmologie en évoquant les propriétés des collyres ainsi que leurs formes galéniques afin d'optimiser au maximum la pénétration oculaire. Nous verrons par ailleurs la pharmacologie de ces médicaments avec la quantité réellement absorbée

par l'œil. A la fin de cette partie, j'ai évoqué les médicaments d'ophtalmologie qui peuvent concerner la femme enceinte et dont les propriétés peuvent avoir un effet néfaste sur le fœtus. Le but est de savoir s'ils peuvent être administrés pendant la grossesse. Pour cela, j'ai réuni les études menées chez les animaux et chez l'homme avec ces médicaments d'ophtalmologie. De plus j'ai calculé pour toutes les spécialités vendues en pharmacie la quantité réellement absorbée au niveau de l'œil afin de voir si cette quantité était négligeable ou non.

Dans la troisième partie de ma thèse, j'ai réalisé une enquête auprès des préparateurs et des pharmaciens d'officine d'Occitanie en leur proposant plusieurs situations de délivrance à la pharmacie. Elles concernent des médicaments d'ophtalmologie délivrés avec ou sans ordonnance à des femmes enceintes. La question est de savoir si on peut délivrer tous ces médicaments pendant la grossesse ou si certains d'entre eux peuvent avoir un effet tératogène ou foetotoxique. L'objectif de ma thèse sera de répondre à toutes ces questions en ayant une vue d'ensemble sur toutes les études et les documents qui ont été recensés sur ces médicaments d'ophtalmologie.

I^{ère} PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR L'ŒIL ET LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES

I. Anatomie et physiologie de l'œil

La vision est l'une des fonctions sensorielles fondamentales qui renseigne sur la forme, sur la couleur, sur la mobilité de l'environnement. (1)

L'œil humain est un organe pair, sphérique et symétrique de 23 à 24 mm de diamètre. Il comprend la sclérotique, la cornée, l'iris, le corps ciliaire, la choroïde et la rétine. A l'intérieur de l'œil se trouvent d'une part, l'humeur aqueuse qui est placée entre la cornée et le cristallin, et d'autre part, le corps vitré qui se situe entre le cristallin et la rétine. (Figure 1)

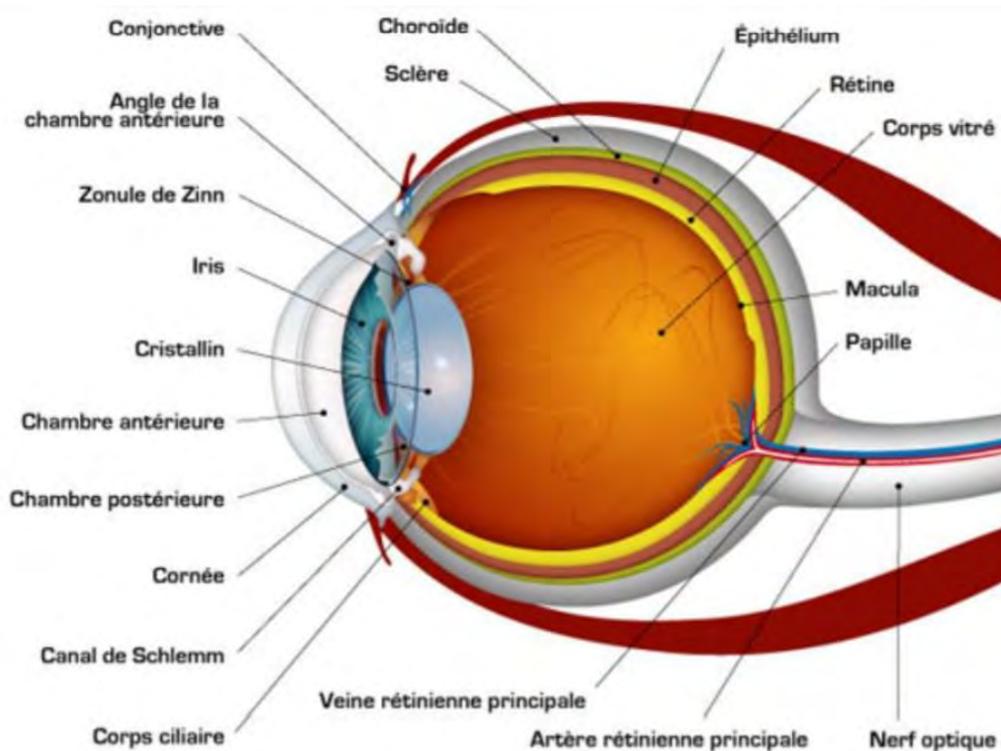


Figure 1 : Schéma anatomique de l'œil (CHU Poitiers) (2)

Légende³

Choroïde : couche sombre très richement vascularisée.

Cornée : membrane transparente par laquelle entre la lumière.

Corps ciliaire : partie de la choroïde qui intervient dans l'accommodation et la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Cristallin : lentille déformable permettant la mise au point de l'image sur la rétine, non innervé, non vascularisé.

Humeur aqueuse : liquide limpide qui maintient la pression oculaire.

Humeur vitrée : liquide visqueux qui maintient la consistance de l'œil.

Iris : diaphragme dont l'ouverture centrale, la **pupille**, varie afin de réguler la quantité de lumière pénétrant dans l'œil.

Rétine : membrane photosensible tapissée de cellules nerveuses réceptrices (cônes et bâtonnets).

Sclère ou sclérotique : membrane blanche et opaque, très résistante, de structure, qui forme le « blanc » de l'œil », coque protectrice.

Trabéculum : tissu assurant la filtration et la résorption de l'humeur aqueuse.

La cornée et la conjonctive nous intéressent particulièrement car ce sont elles qui sont en contact avec les collyres.

La conjonctive est une muqueuse transparente qui forme la jonction entre les paupières et la cornée. Elle comporte deux feuillets : l'un tapisse la face interne des paupières et l'autre correspond à la surface du blanc de l'œil, la zone de jonction des deux feuillets constitue les culs de sacs conjonctivaux. Elle est richement vascularisée et pourra devenir rouge en cas d'irritation. (3)

La coque cornéo-sclérale (cornée + sclère) forme la paroi de l'œil et lui donne sa rigidité, son élasticité et sa résistance. Elle comporte la cornée en avant, la sclérotique (ou sclère) en arrière. (Figure 1)

La cornée est un segment de sphère transparente. Elle n'est pas vascularisée mais est richement innervée par les terminaisons des nerfs ciliaires, voie sensitive du réflexe cornéen.

Elle est composée de trois tissus superposés :

- L'épithélium antérieur stratifié non kératinisé avec sa membrane basale surmontant la membrane de Bowman très adhérente au parenchyme.
- Le stroma ou parenchyme, tissu collagène paucicellulaire.
- L'endothélium postérieur unicellulaire, limité vers le parenchyme par la membrane de Descemet. (4)

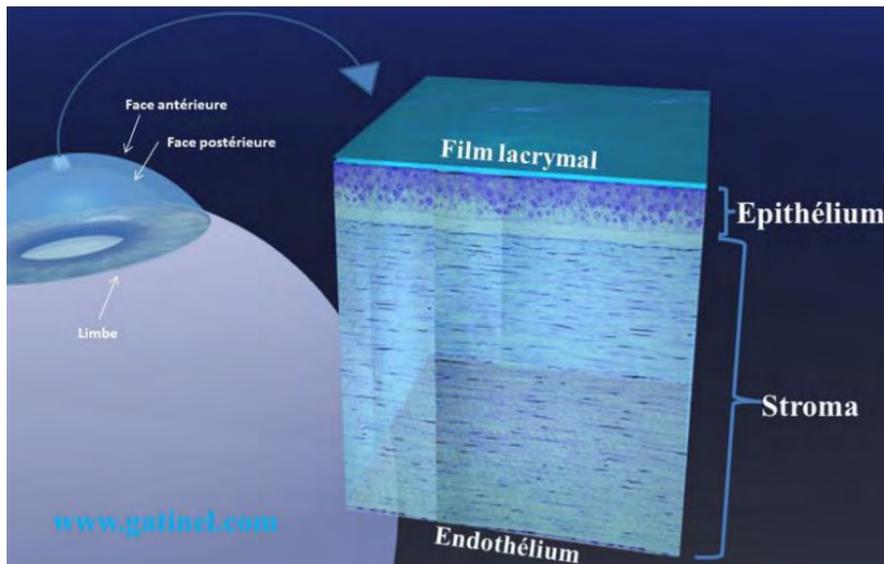


Figure 2 : Structure de la cornée

La glande lacrymale se trouve dans l'angle externe supérieur de l'œil et sécrète les larmes ce qui permet d'humidifier continuellement la surface de la cornée avant de s'écouler par le canal lacrymal.

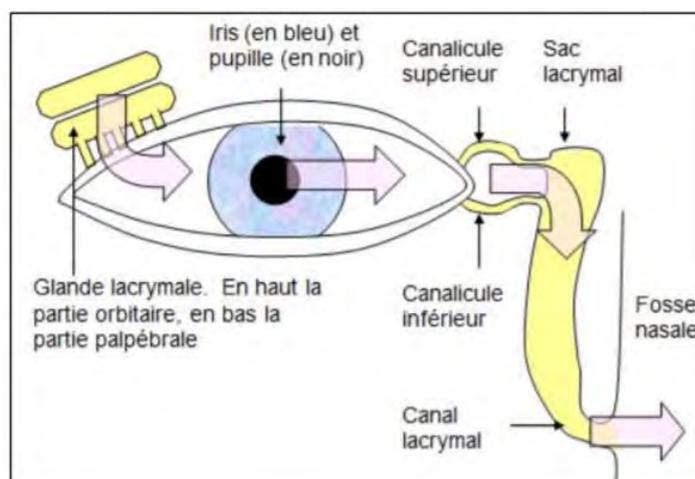


Figure 3 : Appareil lacrymal et circulation du liquide lacrymal (Georges Dolisi) (3)

L'œil est en permanence recouvert d'un film lacrymal d'environ $8\mu\text{m}$ d'épaisseur. Celui-ci permet le maintien de l'humidification de l'œil et est une protection contre les agents extérieurs avec un rôle nettoyant. Ce film est structuré et comporte une couche extérieure lipidique qui stabilise la couche aqueuse sous-jacente et retarde son évaporation. Cette couche lipidique disparaît rapidement si l'œil est irrigué avec une solution saline ou avec un médicament, résultant en une évaporation 10 fois plus rapide du film lacrymal. La phase interne aqueuse des larmes est la plus importante avec une épaisseur moyenne de $7\mu\text{m}$. Cette couche est en soi instable et commence à disparaître depuis le centre entre deux clignements des yeux.

II. Les systèmes qui contrôlent l'œil

L'œil est contrôlé par le système nerveux autonome qui est divisé en deux composantes aux fonctions antagonistes : le système nerveux orthosympathique ou sympathique et le système nerveux parasympathique. Ils sont responsables des fonctions involontaires de l'œil.

A. Le système nerveux orthosympathique

Dans le **système nerveux orthosympathique** le neuromédiateur des neurones pré-ganglionnaires (ceux situés dans la moelle épinière) est l'acétylcholine, tandis que celui des neurones post-ganglionnaires (ceux situés dans les chaînes de ganglions) est en général la noradrénaline. Dans l'œil, les récepteurs adrénergiques (α et β) interviennent selon plusieurs modalités dans la régulation de la pression intra-oculaire et agissent globalement dans le sens d'une diminution. Cette stimulation provoque une dilatation de la pupille (mydriase) qui est responsable d'un blocage de la sécrétion de l'humeur aqueuse au niveau du canal de Schlemm. Ce qui explique le plus souvent l'augmentation de la tension intra-oculaire. (5)

Les agents alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine (Néosynéphrine Faure 2,5%, 5% et 10%®) qui par son action sympathomimétique va stimuler le système orthosympathique et va avoir sur la pupille un effet similaire à celui de l'adrénaline. Elle va dilater la pupille (mydriase) en contractant le muscle dilatateur de la pupille mais sans paralyser l'œil.

Dans l'exemple du glaucome :

Les collyres β -bloquants par antagonisme compétitif au niveau des récepteurs β -adrénergiques de l'épithélium ciliaire diminuent la pression intra-oculaire.

Les collyres agonistes du système orthosympathique appelés aussi les sympathomimétiques, qui sont des agonistes des récepteurs α_2 adrénergiques, provoquent une diminution significative de la production d'humeur aqueuse et donc une diminution de la pression intra-oculaire.

C. Le système nerveux parasymphathique

Dans le **système nerveux parasymphathique** le neuromédiateur des neurones pré-ganglionnaires et des neurones post-ganglionnaires est l'acétylcholine. Cette stimulation provoque la contraction et la fermeture de la pupille (myosis). Il y a une augmentation de l'écoulement de l'humeur aqueuse et donc une diminution de la tension intra-oculaire.

Dans l'exemple du glaucome, les collyres myotique (parasymphathomimétiques) représentés par la pilocarpine miment l'acétylcholine et ont une action parasymphathomimétique directe en stimulant la fermeture de la pupille par constriction du sphincter irien. En stimulant le myosis, ils augmentent l'écoulement de l'humeur aqueuse et donc entraînent une diminution de la tension intra-oculaire.

Le mécanisme d'accommodation de l'œil dépend du système parasymphathique médié au niveau synaptique par l'acétylcholine. Le principe pharmacologique des collyres

mydriatiques et cycloplégiques est une inhibition de l'action cholinergique sur les muscles irien et ciliaire et donc de provoquer une dilatation de la pupille = mydriase.

Le carbachol (Miostat®) est un médicament utilisé en chirurgie oculaire. C'est un agent parasymphomimétique qui induit un myosis par une action cholinergique sur les terminaisons du neurone moteur du sphincter irien. Les agents cholinergiques puissants produisent une constriction de l'iris et du corps ciliaire conduisant à une diminution de la pression intra-oculaire.

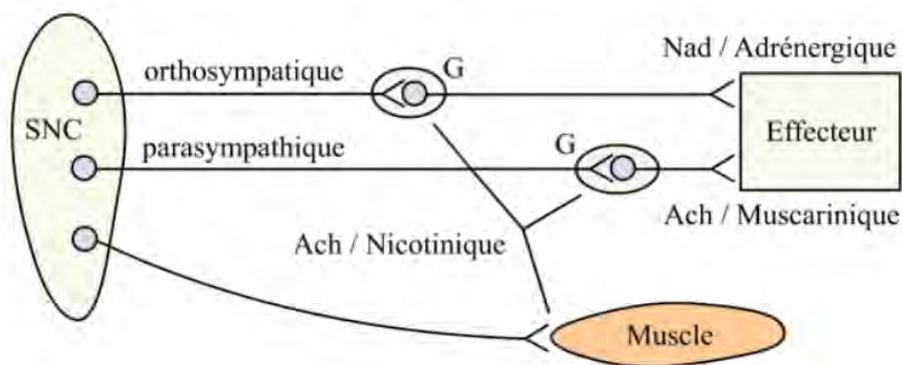


Figure 4 : Rôle de l'acétylcholine dans le système nerveux périphérique. Au niveau de chaque synapse sont indiqués le neurotransmetteur et le récepteur impliqués. Ach : Acétylcholine, G : Ganglions, Nad : Noradrénaline, SNC : Système nerveux central. (5)

III. Physiopathologie

Pour l'élaboration de ma thèse j'ai choisi de faire un rappel très bref et schématique sur certaines pathologies de l'œil dans lesquels certaines classes de médicaments peuvent avoir un impact pendant la grossesse.

A. Les infections de l'œil

Le traitement de référence dans le cas des infections au niveau de l'œil sont les antibiotiques. La bonne utilisation des antibiotiques est un enjeu majeur en

ophtalmologie en termes de prévention de l'émergence des résistances bactériennes.

(6)

La conjonctivite correspond à une inflammation de la conjonctive, muqueuse qui recouvre la sclère et la face postérieure des paupières.

La présentation clinique caractéristique des conjonctivites est constituée de signes conjonctivaux (rougeur, œdème, sécrétions) et éventuellement de signes palpébraux (rougeur, œdème).

Les conjonctives sont souvent bilatérales, non douloureuses, et il n'y a pas de baisse de l'acuité visuelle). La gêne fonctionnelle est variable et associe prurit, sensation de grains de sables, larmoiement. Les cils sont généralement agglutinés le matin par les sécrétions, ce qui peut rendre difficile l'ouverture palpébrale.

Selon les étiologies, les sécrétions peuvent être séreuses, muqueuses, muco-purulentes, purulentes, muco-hémorragiques, à fausses membranes.

Les mesures d'hygiène sont indispensables pour limiter au mieux la contagion : lavage antiseptique des mains avant et après chaque contact avec les yeux, lavage oculo-palpébral le matin par un collyre antiseptique. (3)

Il existe plusieurs étiologies pour les conjonctivites :

1. Conjonctivite bactérienne

Il existe des sécrétions muco-purulentes, collant les paupières le matin. (7) Elles sont très contagieuses et nécessitent des mesures d'hygiène manuelle rigoureuse. Le traitement repose sur l'instillation de collyres antibiotiques, plusieurs fois par jour associée à un lavage oculaire et des mesures d'hygiène manuelle rigoureuses.

2. Conjonctivite virale

Elles sont très fréquentes et contagieuses. Elles représentent environ 15% des conjonctivites et sont dominées par les adénovirus. La conjonctivite virale est souvent

bilatérale en deux temps. D'évolution favorable le plus souvent, elle peut évoluer vers une kerato-conjonctivite. La kérato-conjonctivite correspond à l'inflammation conjointe de la conjonctive et de la cornée au niveau de l'œil. Elle peut aboutir à une cécité temporaire tant que la maladie n'est pas soignée.

Les conjonctivites à adénovirus font appel aux collyres antiseptiques ou antibiotiques en cas de surinfections. En présence d'une inflammation majeure, des corticoïdes locaux peuvent être prescrits. La prophylaxie repose sur l'hygiène des mains et la stérilisation des instruments d'examen.

Les conjonctivites herpétiques associent collyres et pommades antiviraux. Les collyres corticoïdes sont formellement contre-indiqués. (1)

3. Conjonctivite allergique

Saisonnaire ou per-annuelle, elle nécessite parfois un bilan allergologique et un traitement de fond pendant la durée d'exposition à l'allergène. (7) Elles sont toujours bilatérales et sont récidivantes. Un terrain atopique (eczéma...) ou un contexte allergique sont fréquemment retrouvés. Cliniquement l'œdème peut dominer : chémosis, bouffissure palpébrale. Les sécrétions sont claires. Le traitement est fondé sur l'éviction de l'allergène, la désensibilisation si possible et l'instillation de collyres inhibant la dégranulation des mastocytes. La corticothérapie locale est efficace.

B. L'inflammation

La majeure partie des affections de la surface oculaire présente une composante inflammatoire. Cette inflammation peut être la cause primaire des lésions ou être secondaire à une infection, un traumatisme physique ou chimique. Il est donc nécessaire de traiter très tôt cette composante inflammatoire afin d'éviter des conséquences néfastes sur la vue. Les thérapeutiques anti-inflammatoires de la

surface oculaire comprennent les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les immunosuppresseurs. (6)

1. Chalazion

Le chalazion est la pathologie palpébrale la plus fréquente et est souvent confondue avec l'orgelet. Il se caractérise par la formation d'un kyste (zone de gonflement d'un tissu contenant du liquide) au niveau de la paupière. Ce kyste n'est généralement pas douloureux, mais peut prendre un certain temps à s'estomper. Ce kyste, caractéristique du chalazion, peut s'apparenter à un petit nodule local mais son développement (sous la forme d'un gonflement) peut s'étendre peu à peu à l'ensemble de la paupière.

Dans la majorité des cas, la formation d'un tel kyste n'entraîne pas de troubles de la vision. Mais la vision peut se voir dégradée dans le cadre d'un gonflement très important, entraînant une pression sur l'œil. Pendant la formation du kyste, une sensation gênante et inconfortable peut alors être ressentie.

Dans la plupart des cas, la guérison de la pathologie ainsi que la réduction de symptômes associés se fait de façon spontanée, rapide et sans traitement.

Dans le cadre d'une infection du kyste, ce dernier peut alors s'avérer rouge, douloureux et chaud. Il faudra donc consulter afin de traiter le site au plus tôt et ainsi limiter la propagation des effets à d'autres tissus. Le traitement d'une infection d'origine bactérienne associe localement antibiotique et anti-inflammatoire stéroïdien pendant quinze jours.

2. Orgelet

Un orgelet est une infection bénigne qui se forme en quelques jours en bordure de la paupière. Un petit bouton rouge et douloureux apparaît à la base des cils et se

remplit de pus. Les paupières sont gonflées localement à l'endroit de l'orgelet et une douleur à la paupière près de la racine des cils apparaît en 24 à 48 heures.

Un orgelet n'est pas dommageable pour l'œil et n'est pas contagieux.

3. Blépharite

La blépharite est une inflammation de la paupière. Souvent chronique, elle se reconnaît par la présence de croûtes et de squames au bord libre. Par ailleurs, les paupières sont souvent érythémateuses et œdématiées. L'origine peut être bactérienne : le traitement se fera donc par antibiothérapie locale. (1)

4. Uvéite

L'uvéite est une atteinte inflammatoire du corps ciliaire et de l'iris. Les principaux signes d'uvéites sont une diminution du diamètre de la pupille (myosis) avec une douleur intense, un œil rouge et une sensation pénible produite par la lumière (photophobie) habituellement bien supportée par un individu normal.

5. Kératites

C'est une atteinte inflammatoire avec ulcération de la cornée qui peut donner de fortes douleurs. Les causes en sont variées : traumatisme, projection de produits dans l'œil, irritation liée au port de lentilles de contact, infection, corps étranger, exposition solaire...

Une infection a lieu si une bactérie a pénétré la cornée. Avec les lentilles à port permanent, les ulcères cornéens sont assez nombreux. Les symptômes sont assez stéréotypés : douleurs, rougeur, larmoiement, sensation de corps étranger, sensibilité à la lumière, vision trouble. Un ulcère cornéen est une affaire sérieuse pour la vision de l'œil. Certaines bactéries sont extrêmement agressives et peuvent perforer la cornée et provoquer une infection interne et généralisée de l'œil (endophtalmie).

En cas de projection de produit dans l'œil, un rinçage prolongé de l'œil au sérum physiologique ou à défaut à l'eau est nécessaire pendant au moins 15 minutes. Si un seul œil est touché, pencher la tête du côté de l'œil qui est atteint afin de ne pas contaminer l'autre œil. Un avis ophtalmologique est le plus souvent nécessaire.

C. Les allergies

Les phénomènes oculaires allergiques sont très fréquents au sein de la population et sont parfois difficiles à traiter car les allergènes en cause se retrouvent dans l'environnement des patients. Les symptômes sont très variés : yeux rouges, gonflement, démangeaison, larmoiement, parfois accompagnés d'une sensation de piquûre ou de brûlure. Une personne souffrant d'allergies oculaires a l'impression d'avoir du sable coincé entre l'œil et la paupière. La vue peut aussi être temporairement floue. Ces symptômes sont parfois accompagnés d'un écoulement ou de démangeaisons nasales, d'éternuements, d'une toux ou de maux de tête.

La prise en charge thérapeutique des allergies oculaires doit être adaptée à la sévérité de l'affection et en collaboration avec un allergologue dans certains cas.

Le but est donc de déterminer l'allergène mis en cause et de l'éliminer de l'environnement du patient. Cependant il n'est pas toujours possible ni facile. Lorsque l'éviction ou l'évitement ne sont pas ou plus possibles, les moyens symptomatiques sont dans ces cas-là utilisés. Les solutions de lavages oculaires sans conservateurs prennent tout leur intérêt dans les manifestations oculaires allergiques. Leur instillation pluriquotidienne permet un lavage des culs-de-sac conjonctivaux, éliminant allergènes et médiateurs de l'allergie. Leur limite est la nécessité d'instillations répétées, ce qui n'est pas toujours facile à réaliser dans la vie quotidienne. (6)

D. Le glaucome à angle ouvert

Le glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) est une neuropathie optique lente et progressive résultant d'un défaut de perméabilité du trabéculum, treillis de fibres situées dans l'angle entre l'iris et la cornée, qui filtre l'humeur aqueuse avant son écoulement dans le canal de Schlemm. Ce qui entraîne donc une perturbation de l'excrétion de l'humeur aqueuse et une augmentation de la pression intra-oculaire. Il est caractérisé le plus souvent par une hypertonie oculaire et, de façon constante, par une excavation papillaire et une altération du champ visuel. (8)

L'hypertonie intra-oculaire (> 21 mmHg) dans le glaucome chronique à angle ouvert est le facteur le plus important du glaucome mais dans 20 à 30% des cas la pression intra-oculaire est statistiquement normale : c'est le glaucome à pression normale (GPN). L'hypertonie (lorsqu'elle existe) est le résultat d'un fonctionnement anormal du filtre trabéculaire (microscopique), qui augmente la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Dans le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), les capacités de filtration du trabéculum sont altérées par une dégénérescence progressive liée à l'âge et sous la dépendance de facteurs génétiques. (Figure 5)

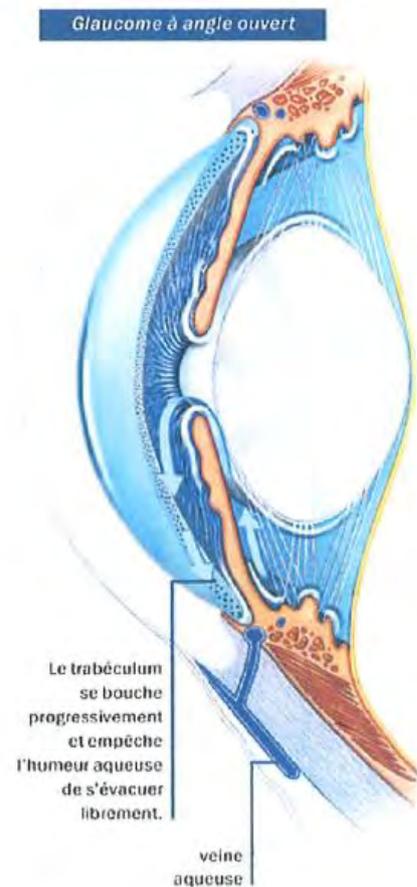


Figure 5 : Physiopathologie du GPAO

La myopie est un facteur favorisant le développement précoce du glaucome chronique.

(1) Les collyres mis sur le marché pour le glaucome ont pour but de diminuer la

pression intra-oculaire par différents mécanismes d'actions : en favorisant l'évacuation de l'humeur aqueuse (prostaglandines, parasymphomimétiques, symphomimétique agonistes alpha et bêta sous forme de collyres) et/ou en réduisant la synthèse de ce liquide biologique (bêta-bloquants et symphomimétiques agonistes alpha-2 sélectifs sous forme de collyres, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sous forme de collyre ou par voie orale). (9)

Les collyres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique réduisent la sécrétion d'humeur aqueuse par le corps ciliaire. En effet, l'anhydrase carbonique favorise, au niveau du corps ciliaire, la production de protons, qui participent aux flux sodique trans-épithélial à l'origine du flux d'eau qui forme l'essentiel de l'humeur aqueuse.

Deux médicaments sont disponibles : le brinzolamide (Azopt®) et le dorzolamide (Trusopt®).

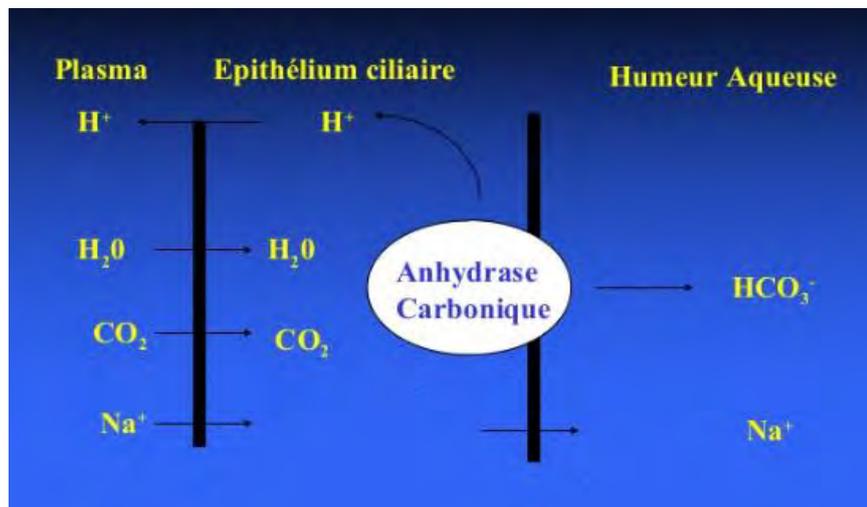


Figure 6 : Fonctionnement de l'anhydrase carbonique

Les collyres analogues des prostaglandines favorisent l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéo-sclérale qui draine habituellement 20% du volume aqueux (80% par la voie trabéculaire). Deux médicaments sont disponibles dans le traitement médical du glaucome : le latanoprost (Xalatan 0,005%®) et le travoprost (Travatan

0,004%®). **Les collyres analogues des prostamides** qui sont structurellement apparentées aux prostaglandines, abaissent la pression intra-oculaire en facilitant l'évacuation de l'humeur aqueuse à la fois par la voie trabéculaire et par la voie uvéo-sclérale. Le bimatoprost (Lumigan 0,03%®) est le seul produit actuellement disponible en collyre.

Les collyres β -bloquant diminuent la sécrétion d'humeur aqueuse en modulant l'activité de l'adényl-cyclase, enzyme présente dans le corps ciliaire importante dans la production d'humeur aqueuse. Ce sont les médicaments de référence du traitement médical du glaucome chronique à angle ouvert.

Plusieurs médicaments sont disponibles : le lévobunolol (Bétagan®), le bétaxolol (Bétoptic®), le cartéolol (Cartéol®) et le timolol (Geltim®, Ophtim®, Timabak®, Timocomod®, Timoptol®).

Les collyres agonistes du système orthosympathique = les α_2 agonistes provoquent une diminution significative de la production d'humeur aqueuse en modulant l'activité de l'adényl-cyclase, enzyme présente dans le corps ciliaire importante dans la production d'humeur aqueuse. Deux médicaments sont disponibles : l'apraclonidine et la brimonidine (Alphagan®).

Les collyres myotiques : Ces médicaments, en stimulant le myosis, augmentent l'écoulement de l'humeur aqueuse, suite à la désobstruction de l'accès au canal de Schlemm par le redéploiement de l'iris. Le seul médicament disponible est la pilocarpine (Pilocarpine Faure®).

Le glaucome est une maladie chronique et progressive du nerf optique qui est relativement peu fréquente chez les femmes en âge de procréer. Sa prise en charge constitue toutefois un véritable défi. Bien que la pression intra-oculaire diminue

pendant la grossesse, de nombreuses patientes atteintes de glaucome continuent à avoir besoin d'un traitement.

E. Les examens de l'œil

L'examen du fond d'œil permet d'observer les structures de l'œil situées en arrière du cristallin, et particulièrement la rétine grâce à un ophtalmoscope. C'est un examen indolore, réalisé par un ophtalmologiste avec des instruments d'optique (lentilles, microscope, etc.)

Afin de mieux voir le fond de l'œil, il faut dilater les pupilles à l'aide d'un collyre mydriatique car celles-ci se contractent lorsqu'elles sont exposées à la lumière (=myosis). Une fois les pupilles complètement dilatées (soit 20 à 45 minutes après l'instillation du produit), l'examen lui-même peut débuter. Il dure 5 à 10 minutes. (10) Le temps pendant lequel les pupilles restent dilatées est de l'ordre de quelques heures. Cette situation provoque une vision floue et entraîne un éblouissement lorsque l'on regarde une lumière. Il est temporaire mais il rend dangereuse la conduite de véhicule ou la manipulation de machines.

Le fond d'œil peut être prescrit pour détecter une éventuelle atteinte de la rétine, liée par exemple à :

- une myopie,
- un diabète (on parle alors de "rétinopathie diabétique"),
- une hypertension artérielle,
- une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)...

Cet examen permet aussi de suivre l'évolution de ces maladies, et d'évaluer l'efficacité des traitements entrepris.

Les collyres mydriatiques et cycloplégiques sont souvent utilisés par les ophtalmologues pour des examens du fond de l'œil ou avant une opération chirurgicale oculaire.

Les collyres mydriatiques utilisés en ophtalmologie pour obtenir une dilatation pupillaire sont :

– les agents anticholinergiques et antimuscariniques représentés par les collyres atropiniques et dérivés : atropine, cyclopentolate et tropicamide.

En pratique, les deux collyres les plus utilisés sont l'atropine (Atropine®) et le cyclopentolate (Skiacol®). Classiquement on considère que l'atropine est le cycloplégique de référence.

Les recommandations d'utilisation de l'Atropine 1%® (à partir de 5 ans) sont une posologie de deux gouttes par jour dans les deux yeux pendant cinq jours.

Le chlorhydrate de cyclopentolate à 0,5% (Skiacol®) commercialisé en France est très fréquemment utilisé en raison de sa rapidité d'action et de son délai de rémanence court d'environ dix à vingt-quatre heures. Il est utilisable à partir de l'âge d'un an (AMM) et est contre indiqué en cas d'antécédent de crise convulsive. Le protocole de référence est de trois instillations à 0, 5 et 10 minutes avec une mesure de la réfraction entre la 45ème et la 60ème minute après la première goutte.

Le tropicamide (Mydriaticum®) a surtout une action mydriatique. L'efficacité maximale sur l'accommodation est comprise entre 30 et 45 minutes après l'instillation. Le délai de rémanence est de quatre à six heures. Le protocole inscrit dans le Vidal est de quatre à six instillations à cinq minutes d'intervalle avec un examen réfractif trente minutes après la dernière instillation.

– Les agents alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine (Néosynéphrine Faure 2,5%, 5% et 10%®).

La posologie recommandée est une instillation dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15-20 minutes, sans dépasser trois instillations. (biblio HAS)

– Une association fixe de ces deux types de collyre. (biblio HAS)

Il existe également le carbachol (Miostat®) un parasymphomimétique utilisé en chirurgie oculaire qui induit un myosis.

II^{ème} PARTIE : LES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS AU NIVEAU DE L'ŒIL

I. Formes galéniques et présentation

A. Formes galéniques

La galénique est l'art de préparer un principe actif sous une forme qui permet son utilisation comme un médicament. Ceci concerne principalement la modification d'un principe actif en une forme absorbable par le tissu cible, mais la galénique peut aussi être requise pour diminuer la toxicité et/ou les effets indésirables d'un produit ou modifier sa vitesse d'élimination (c'est le cas des systèmes à libération contrôlée).

Pour cibler des tissus de la surface oculaire, les préparations galéniques vont avoir pour but selon l'indication :

- d'améliorer le temps de résidence à la surface de l'œil
- de favoriser l'absorption pas les tissus de la surface oculaire
- d'améliorer l'acceptabilité oculaire
- de réduire la fréquence d'administration
- de limiter les effets indésirables d'un principe actif ou de l'un des produits de dégradation.

Les préparations à usage ophtalmique sont des préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur la globe oculaire et/ou les conjonctives ou à être introduites dans le sac conjonctival.

La galénique des principes actifs utilisés en ophtalmologie joue un rôle prépondérant et est choisie selon l'indication.

On distingue plusieurs formes galéniques pour l'administration oculaire : les collyres, les pommades ophtalmiques, les gels ophtalmiques et les inserts ophtalmiques.

Les collyres sont des solutions, suspensions et émulsions stériles contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses. (11)

1. Les suspensions

Les suspensions (ex : Azopt®) sont constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans une phase dispersante liquide. Elles sont facilement redispersées par agitation du flacon. Pour les suspensions, la Pharmacopée impose une limite à la taille des particules : elle est le plus souvent inférieure à 25 µm et ne doit en aucun cas excéder 90 µm afin de préserver une bonne solubilisation.

L'avantage est une durée de rétention longue de la partie solide. En revanche, elle expose à une irritation cornéenne peu tolérable et à la précipitation de la substance active. Il est nécessaire d'agiter le flacon au risque de n'instiller que l'excipient surnageant. La taille des particules est un paramètre très important à prendre en compte car elle peut affecter l'acceptabilité oculaire de la préparation. Elle est le plus souvent inférieure à 25 µm et ne doit en aucun cas excéder 90 µm. Pour les suspensions, la Pharmacopée ajoute une limite à la taille des particules.

2. Les émulsions

Les émulsions sont constituées par la dispersion d'un liquide sous formes de globules dans un autre liquide non miscible. Elles sont facilement re-dispersées par agitation.

3. Les solutions

Les solutions (ex : Timoptol®, Travatan®), sont des formes aqueuses qui améliorent l'acceptabilité oculaire grâce à des agents tensioactifs responsables d'une meilleure solubilité. Les solutions ophtalmiques doivent être limpides et en l'absence de particules.

4. Les pommades

Les pommades ophtalmiques sont des préparations semi-solides stériles destinées à être appliquées sur la conjonctive, contenant un ou plusieurs principe(s) actif(s) dissous ou dispersés dans un excipient approprié. Les excipients couramment rencontrés sont la vaseline et la paraffine liquide. Les préparations doivent avoir un aspect homogène.

5. Les gels

Les gels ophtalmiques sont des préparations solides ou semi-solides stériles, de taille et de forme appropriées, destinées à être insérées dans le sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil. Ils sont en général constitués d'un réservoir de principe(s) actif(s) encastré(s) dans une matrice entourée d'une membrane de contrôle de débit. Le principe actif est libéré progressivement pendant une durée donnée.

Par le flou visuel et les problèmes de conservation qu'elles engendrent, les pommades sont délaissées au profit des gels (ex : Geltim®) alliant une libération prolongée à un meilleur confort.

B. Présentations

Quelle que soit la durée d'un traitement avec une préparation ophtalmique, la présence d'eau dans celle-ci la rend très sensible aux contaminations microbiennes tant bactériennes que fongiques. Cela est, bien sûr, d'autant plus vrai si l'on utilise le même flacon ou le même tube pendant plusieurs jours et que le conditionnement n'a pas été conçu pour empêcher toute pénétration d'air ou de toute autre substance après son ouverture. Les préparations ophtalmiques sont généralement stériles mais cela ne suffit pas pour éviter une contamination microbienne au cours de leur usage lors d'un traitement supérieur à une seule administration avec le même conditionnement. (12)

1. Multidoses

De ce fait, un grand nombre de préparations ophtalmiques contiennent des conservateurs : ce sont les préparations multidoses.

La Pharmacopée recommande donc que les collyres contiennent un agent antimicrobien (conservateur) pour éviter la prolifération ou limiter la contamination microbienne qui, après ouverture du flacon, pourrait être la cause d'un risque d'infection pour le malade et d'une détérioration de la préparation.

Les conservateurs assurent la stérilité de la solution vis-à-vis des bactéries et champignons mais ils doivent être inoffensifs pour la cornée et la conjonctive.

De plus, pour diminuer tout risque de contamination, même en présence de conservateurs dont l'efficacité n'est jamais absolue, les fabricants de produits ophtalmiques ont systématiquement limité la durée d'utilisation de ces produits à 15 ou 30 jours après leur ouverture.

2. Unidoses

Il existe aussi des conditionnements unidoses qui ne contiennent pas de conservateurs antimicrobiens. Par conséquent, après chaque utilisation des unidoses, il faudra les jeter car elles sont à usage unique.

3. Le système ABAK

Mais de façon générale, tous les produits à usage unique, dans le domaine de la santé comme dans les autres, comportent un coût écologique élevé. En la matière, les flacons multidoses sont largement préférables, car générant beaucoup moins de déchets. Néanmoins, l'instillation répétée de tous ces conservateurs n'a pas eu uniquement les effets escomptés mais s'est révélée au cours des années délétère pour la surface oculaire. L'industrie pharmaceutique a donc cherché de nouvelles alternatives pour supprimer l'usage des conservateurs ; les unidoses à usage unique étaient une évidence, un flacon multidose sans conservateurs beaucoup moins.

Le Laboratoire Théa a pu apporter une réponse après 10 ans de recherche avec le premier flacon multidose sans conservateur : le flacon ABAK. (13)

Le premier système ABAK breveté (1989) effectuait la purification du collyre par l'adsorption du conservateur sur un tampon poreux au moment de la délivrance de chaque goutte. Bien qu'ingénieux, ce système présentait une limitation de développement majeure : le tampon poreux pouvait également adsorber partiellement certains principes actifs, tel que le timolol. Toutes les formulations ne pouvaient donc pas bénéficier du système ABAK. Une évolution décisive, consistant à supprimer le conservateur de la formulation, a permis d'étendre l'utilisation du système ABAK à la quasi-totalité des collyres dont la viscosité était compatible avec l'utilisation d'une membrane antimicrobienne à 0.2μ de porosité qui protège le collyre de la contamination par des micro-organismes dont la taille varie de 1 à 10 microns

Le flacon ABAK® nouvelle génération se présente sous la forme d'un flacon flexible et ergonomique conçu pour être utilisé de manière semblable aux collyres multidoses usuels, tout en gardant son principe de distribution exclusif breveté de collyre non conservé. Le flacon ABAK permet un traitement jusqu'à 8 semaines après ouverture. Un flacon ABAK contient 300 gouttes, soit 150 instillations pour 2 yeux, soit l'équivalent de 150 unidoses. Pour illustrer l'intérêt écologique de l'Abak : Si tous les substitus lacrymaux étaient prescrits en ABAK, il y aurait 25 fois moins de transports routiers qu'avec un marché exclusivement en unidoses.

II. Propriétés des collyres

Un collyre est composé d'un principe actif, de conservateurs et d'agents adjuvants. Ces derniers ont pour rôle d'ajuster le collyre aux tissus oculaires par :

- L'osmolarité (chlorure de sodium, mannitol...)
- Le pH (acide borique, dérivés phosphatés, acétate ou citrate de sodium...)
- La viscosité (carboxyméthylcellulose, méthylcellulose...)
- La solubilité (chlorure de benzalkonium...)
- La stabilité (acétate disodique...)

Il doit respecter certaines contraintes car l'œil est un organe fragile.

A. La stérilité

Les collyres sont des solutions ou des suspensions **stériles**, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'instillation oculaire.

La stérilité de toutes les formes ophtalmiques est une obligation. Elle assure la sécurité microbiologique de la préparation et le maintien de la stabilité du principe actif.

B. Le pH et isotonie

Il est conseillé d'ajuster les collyres à une tonicité équivalente à celle du liquide lacrymal car les muqueuses oculaires sont sensibles aux variations de pression

osmotique. Le pH d'un collyre influence bien sûr le confort à l'instillation mais aussi l'activité du produit (pénétration, solubilisation) et sa stabilité.

Le pH physiologique moyen des larmes se situe autour de 7,5 (14). Il est extrêmement variable et influencé par de multiples facteurs tels que la sécrétion lacrymale, les sécrétions des cellules à mucus, le métabolisme conjonctival, et les variations de concentration en CO₂ (liées aux échanges avec l'air ambiant) (15). Les larmes ont un pouvoir tampon faible, mais toutefois suffisant pour abaisser ou augmenter le pH lorsque de petites quantités de solution modérément acide (pH > 3,5) ou modérément basique (pH < 10,5) sont instillées. De plus, le larmolement réflexe induit par ces solutions irritantes entraîne la rapide dilution des ions H⁺ et OH⁻ en excès et contribue ainsi en grande partie à la normalisation rapide du pH (de l'ordre de 20 minutes) (16). Ces deux mécanismes (effet tampon et dilution par le larmolement réflexe) permettent théoriquement de favoriser un pH compatible avec l'activité et la stabilité du produit plutôt que de se limiter au pH physiologique lors de la mise au point d'un collyre.

C. L'osmolarité

Les collyres doivent également respecter l'osmolarité physiologique des larmes (0,93% NaCl). Une solution est tolérée si la concentration en sel est comprise entre 0,7 et 1,4%. (11)

Si l'osmolarité du collyre est différente de celle des larmes, alors il y aura un inconfort et une irritation c'est-à-dire une augmentation de la sécrétion lacrymale et une augmentation de la fréquence des clignements afin d'évacuer le produit non toléré. L'osmolarité est rétablie une ou deux minutes après l'instillation.

D. Viscosité

La viscosité permet d'avoir une bonne couverture de la surface oculaire, elle influence le temps de résidence du collyre dans le film lacrymal (rémanence) et les modifications

optiques induites par son instillation (17,18). Lorsque la viscosité augmente, la capacité du fluide à s'écouler diminue. Par conséquent, une viscosité importante améliore la rémanence et l'effet couvrant du collyre, mais risque d'entraîner un flou visuel et peut occasionner des dépôts en séchant. Les collyres doivent donc trouver le meilleur compromis entre efficacité clinique, préservation optique, acceptabilité oculaire et éviter les effets indésirables.

E. Taille des particules

La taille des particules est un paramètre très important à prendre en compte car elle peut affecter l'acceptabilité oculaire de la préparation. Les solutions ophtalmiques doivent être limpides et en l'absence de particules. Pour les suspensions, la Pharmacopée impose une limite à la taille des particules : elle est le plus souvent inférieure à 25 μm et ne doit en aucun cas excéder 90 μm afin de préserver une bonne solubilisation. (3)

F. Innocuité

Un collyre se doit d'avoir la meilleure efficacité possible tout en préservant l'acceptabilité de l'œil et en évitant les problèmes d'irritations locales : sensation de brûlure oculaire ou de picotement se prolongeant plus de 10 minutes après l'instillation, des rougeurs oculaires et des douleurs oculaires.

III. Administration d'un collyre : fiche technique

Avant l'administration :

- Pratiquer l'hygiène des mains avec une solution hydroalcoolique et préserver l'antisepsie lors de l'administration.
- Enlever les lentilles : préférer porter des lunettes.
- Vérifier si les deux yeux doivent être traités ou seulement un seul.

- L'œil doit être propre. Nettoyer l'œil avec du sérum physiologique. Un lavage oculaire permet de nettoyer la surface à traiter et de renforcer l'efficacité du traitement. (19)

L'administration :

- Cas des collyres, gouttes :

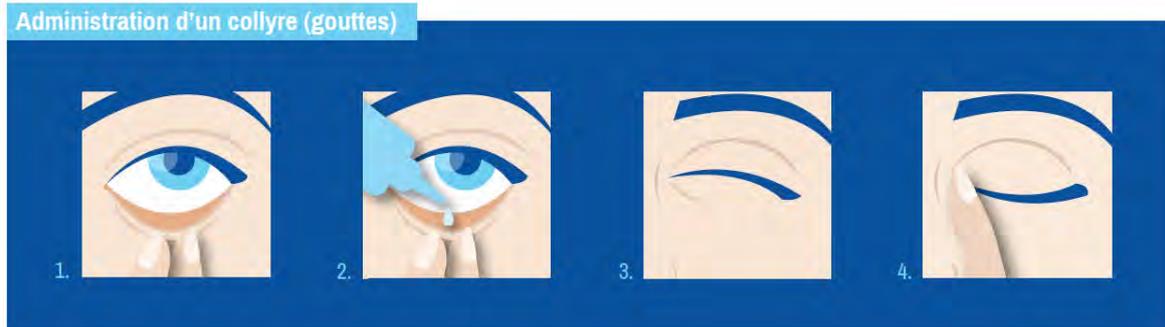


Figure 7 : Administration d'une goutte de collyre

1. Tendre légèrement la paupière inférieure entre l'index et le pouce vers l'avant pour créer une petite poche.
2. Instiller le collyre dans le cul-de-sac conjonctival (au centre et à l'intérieur de la paupière inférieure) en évitant de toucher le globe oculaire, les paupières ou les cils avec l'embout.
3. Relâcher et fermer doucement la paupière puis faire voyager le globe oculaire en gardant la paupière fermée afin de bien répartir le collyre.
4. Comprimer le canal lacrymal durant 30 secondes à l'aide de son doigt.

- Cas des pommades et gels ophtalmiques :

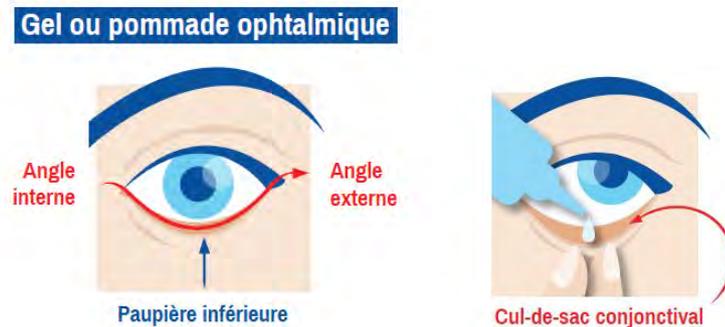


Figure 8 : Administration d'un gel ou d'une pommade ophtalmique

1. Déposer un petit ruban de pommade (quantité égale à un grain de riz environ) depuis le bord du sac conjonctival vers l'angle externe de l'œil.
2. Masser ensuite doucement la paupière inférieure afin d'étaler la pommade.

A retenir :

- Pour la forme unidose, jeter l'unidose après chaque utilisation car elle ne contient pas de conservateurs.
- Respecter un intervalle d'au moins 15 minutes entre chaque collyre et espacer d'au moins 5 minutes l'instillation de 2 gouttes du même collyre. Garder l'œil fermé pendant 1 minute afin d'optimiser la durée de contact.
- Pour augmenter l'absorption du médicament par la cornée, la concentration du médicament dans le film lacrymal peut être augmentée en bloquant manuellement les conduits lacrymonasaux ou en penchant la tête en arrière pour réduire le drainage.
- Au contraire si l'on veut limiter les effets indésirables systémiques, comprimer le canthus interne de l'œil pendant 1 minute.

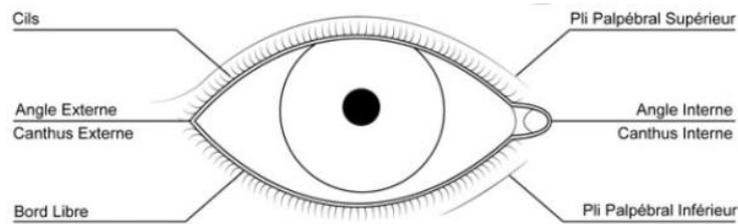


Figure 9 : Schéma de l'œil

- Ne pas hésiter à mettre une seconde goutte de collyre si on n'est pas sûr que la première ait été bien mise. Vu que 80% de la goutte est éliminée par le conduit nasolacrimal, si deux gouttes sont instillées au lieu d'une seule les risques de surdosages sont très faibles. (Syndicat national des ophtalmologistes de France)

Une autre technique efficace pour augmenter la pénétration consiste à administrer une série de solutions ophtalmiques à des intervalles réguliers de 10 minutes. Il a été cependant constaté que dans différentes formulations de médicaments sont administrées sous forme de goutte en succession rapide, les médicaments appliqués en premier lieu sont dilués et ne parviennent plus au seuil thérapeutique désirable. (6)

IV. Pharmacocinétique des médicaments d'ophtalmologie

A. Pénétration des principes actifs au niveau de l'œil

Les pathologies de la surface oculaire sont dans la majorité des cas accessibles à des traitements topiques. Cependant, la biodisponibilité du principe actif dépend de sa structure physico-chimique et les doses et cinétiques de libération thérapeutique relèvent de leurs mécanismes d'action. Les barrières oculaires de surface s'opposent à la pénétration passive de la majorité des composés.

La pharmacocinétique d'un collyre comprend comme tout médicament : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'une molécule suite à son instillation dans l'œil. (3)

1. L'absorption

L'absorption permet la pénétration du principe actif à travers la cornée, la conjonctive et sclérotique.

La cornée est une barrière majeure à la pénétration oculaire des principes actifs instillés mais est aussi le site principal de l'absorption des médicaments administrés par voie topique. La cornée forme une structure « sandwich » lipide (épithélium)/eau (stroma)/lipide (endothélium), constituant un obstacle à la pénétration de molécules hydrophiles (épithélium) ou hydrophobes (stroma). La barrière épithéliale constitue 90% de la résistance à la pénétration des molécules de poids moléculaire supérieur à 500 D : celle-ci est due à la présence de jonctions serrées au niveau des cellules épithéliales de la cornée. Ce poids moléculaire limite est différent en fonction des barrières et tissus de la surface oculaire. (6)

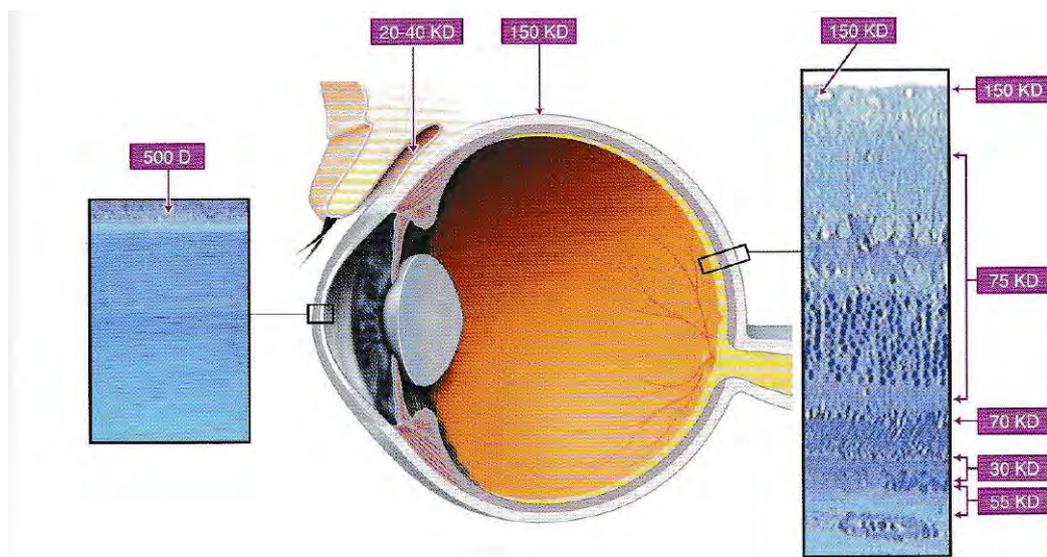


Figure 10 : Représentation schématique des limites de poids moléculaires des différents tissus formant les barrières oculaires.

La figure 10 donne les poids moléculaires limites pour la pénétration de molécules à travers les barrières et tissus de la surface oculaire. Les unités sont exprimées en daltons et kilodaltons : une protéine de 500 daltons pèse 500 g/mol.

Les principes actifs (PA) utilisés pour le traitement des pathologies de la surface oculaire sont principalement administrés par voie topique et la première étape, celle de leur absorption, est fortement dépendante de leur formulation.

Pour pénétrer dans la chambre antérieure, le médicament doit passer les trois barrières constituant la cornée : l'épithélium, le stroma et l'endothélium.

L'épithélium est formé de jonctions serrées : c'est la barrière la plus difficile à franchir.

Dans l'épithélium, le transport des molécules est transcellulaire (le médicament doit traverser les cellules elles-mêmes, c'est-à-dire la membrane cytoplasmique) ou paracellulaire (le médicament passe à travers l'espace intercellulaire).

En raison du caractère lipophile de ce tissu, la plupart des substances actives suivent un passage transcellulaire. Seuls les médicaments hydrophiles effectueront le passage de façon paracellulaire, malgré la capacité limitée de cette voie de transport.

(3)

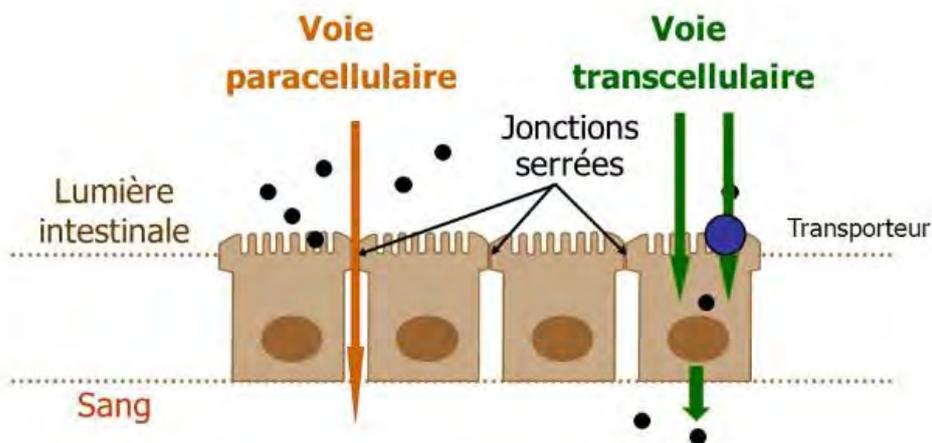


Figure 11 : Passage d'un principe actif par voie paracellulaire ou par voie transcellulaire. (20)

Ainsi, l'épithélium sain présente une barrière à la pénétration des molécules hydrophiles. L'exemple type est la fluorescéine qui est une molécule anionique. Sa pénétration est très limitée dans le cas d'un épithélium sain ; mais en présence d'une érosion cornéenne, la fluorescéine pénètre plus facilement et permet la coloration de la lésion. Par ailleurs, la surface épithéliale présente des charges négatives favorisant l'interaction avec des molécules cationiques.

Les médicaments lipophiles par contre peuvent facilement pénétrer l'épithélium, car sa barrière est composée de membranes phospholipidiques. La membrane plasmique de l'épithélium constitue plus des deux tiers de la masse totale de la membrane plasmique cornéenne et par conséquent, l'épithélium est le lieu de stockage le plus important pour les molécules lipophiles.

Pour pouvoir pénétrer dans la cornée de manière efficace, un médicament doit donc posséder des propriétés à la fois hydrophiles et lipophiles.

La répartition au sein de l'œil des molécules en fonction de leur caractère lipophile et/ou hydrophile est défini par le coefficient de partition. La représentation du coefficient de partition en fonction de la perméabilité cornéenne a l'aspect d'une parabole. Les molécules dont le coefficient de partition tombe près de l'apex, c'est-à-dire la parabole, sont facilement transférées à travers la cornée ; celles qui ont un coefficient de partition trop faible ne pénètrent pas bien à travers la barrière épithéliale externe. Celles qui ont un coefficient de partition trop grand ont tendance à rester dans l'épithélium et puis sont réparties dans la chambre antérieure lentement, ce qui entraîne un niveau dans l'humeur aqueuse faible mais prolongé.

Ainsi les molécules qui, en solution à un pH physiologique, se présentent sous forme de bases ou d'acides faibles peuvent pénétrer à travers les couches de la cornée.

Les autres molécules capables de pénétrer les couches cornéennes sont les molécules amphiphiles c'est-à-dire composées d'une tête hydrophile et hydrophobe. En dehors de ces deux catégories de PA qu'il est possible de formuler en solution sans conservateurs, la formulation des PA absorbés par voie transcornéenne requiert l'ajout d'excipients qui stabilisent la barrière cornéenne tels que les adjuvants. (6)

Le stroma est composé de 78 % d'eau et l'endothélium est constitué d'une monocouche de cellules ce qui facilite donc la pénétration des médicaments hydrophiles dans les deux autres couches.

La conjonctive et la sclérotique, absentes de jonctions serrées, sont plus perméables aux médicaments hydrophiles que l'épithélium de la cornée. (3)

2. La distribution

Le principe actif est ensuite distribué au niveau des structures tissulaires de proximité telles que l'iris, le corps ciliaire, le cristallin et le vitré.

Le tissu de l'iris est bien vascularisé, et sa grande surface lui permet d'absorber rapidement les principes actifs de l'humeur aqueuse.

La pénétration dans le corps ciliaire est au contraire très lente, ce qui constitue une difficulté thérapeutique car ce dernier représente un tissu cible important du traitement hypotenseur local. L'accumulation dans le cristallin est faible elle aussi, en raison de la structure fibreuse de cet organe.

Le corps vitré occupe 80% du volume oculaire, mais il ne reçoit que peu de substances actives en provenance de l'humeur aqueuse. Cela s'explique principalement par sa consistance gélatineuse, qui est associée à une vitesse de diffusion peu élevée.

Au niveau rétinien, les barrières sont plus sélectives et laissent passer uniquement les petites molécules. A l'état physiologique, peu de médicaments traversent la barrière hémato-rétinienne, des capillaires vers le vitré.

En principe, trois processus peuvent faire obstacle à cette distribution : la fixation active du médicament à la mélanine de l'iris et du corps ciliaire, la fixation à des protéines de l'humeur aqueuse, et l'élimination rapide due à la vitesse élevée du renouvellement de l'humeur aqueuse, dont le flux (du corps ciliaire vers la chambre antérieure de l'œil) s'oppose à celui du médicament.

3. Le métabolisme

Le métabolisme joue un rôle important dans l'élimination des médicaments et de leurs métabolites qui sont parfois toxiques mais l'œil est un organe qui métabolise faiblement.

Les enzymes métaboliques ont été récemment étudiés pour permettre la conception de « promédicaments » ou (prodrogue), qui sont des molécules converties en forme active après leur pénétration dans les tissus. Il s'agit le plus souvent d'enzymes de biotransformation. Ces processus de transformation se déroulent avant tout dans l'épithélium et l'endothélium de la cornée, dans le corps ciliaire et dans la rétine.

D'autres médicaments une fois dans l'œil, subissent quant à eux de manière prévisible une transformation par les enzymes en forme inactive, ceci permettant de diminuer les effets indésirables associés avec la forme de base.

4. L'élimination

Après diffusion et métabolisme, l'élimination du principe actif se fait essentiellement par voie systémique, par passage de la barrière hémato-oculaire au niveau de l'uvée antérieure, mais elle est aussi déterminée par le renouvellement de l'humeur aqueuse. Une fois déposé sur la cornée, le collyre est entraîné par les larmes vers les fosses nasales, et il peut être éliminé par le canal de Schlemm ou par les vaisseaux sanguins. Des instillations trop fréquentes peuvent donc prédisposer au passage systémique (effets indésirables, aggravation de la pathologie...).

Même si la pénétration du principe actif paraît faible, elle peut être suffisante pour avoir une action thérapeutique. Ainsi, quelle que soit la nature des affections oculaires (superficielles ou profondes), leur traitement est principalement réalisé par administration locale. De plus, de nombreux principes administrés en collyre n'ont pas à être absorbés, il ne leur est demandé qu'une action de surface.

B. Devenir du médicament après administration oculaire

1. Les collyres

Quand une goutte de 50 μ l est instillée, 80% sont éliminés par le conduit nasolacrimal et 10% sont rejetés sur la peau par le clignement de l'œil. L'excès du volume évacué sur la joue peut provoquer certains effets indésirables comme de l'hyper pigmentation cutanée induite par exemple par les prostaglandines. (6)

Ainsi, seul 10% du volume instillé reste à la surface de l'œil pendant un temps variant de 2 à 6 minutes. C'est pendant cette durée qu'une fraction faible (entre 2 et 10%) de la concentration en PA est finalement absorbée (Figure 12).

De faibles biodisponibilités conjuguées à une évacuation systémique importante obligent à des concentrations élevées en principe actif avec un risque important d'effets indésirables généraux.

Les instillations rapprochées accélèrent le wash-out lacrymal. Ainsi une goutte délivrée 30 secondes après une autre chasse 45% du volume de la première.

L'augmentation du volume de la goutte, contrairement à l'intuition première, n'améliore pas la pénétration du PA dans les tissus oculaires, mais augmente son absorption systémique. Une fois drainée par le conduit nasolacrimal, la goutte sera en effet généralement absorbée par la muqueuse nasale ou avalée (Figure 12).

A titre d'exemple, 2 gouttes de timolol 0,5% correspondent à une concentration plasmatique de 5 ng/ml, utilisée en cardiologie. Les effets systémiques des

bétabloquants pourraient être de bloquer l'action de l'adrénaline (et d'autres hormones apparentées) par l'intermédiaire des récepteurs β sur le cœur, les vaisseaux et les bronches : bradycardie, hypotension, crise d'asthme (bronchospasme)...

Pour les médicaments ayant des effets secondaires systémiques, tels que les bétabloquants, on tente de réduire leur absorption systémique mais il est impossible de diminuer le volume d'une goutte administrée par effet de gravité à partir d'un flacon en dessous de 25 μl (qui est trois fois le volume du liquide lacrymal). Certains dispositifs adaptés peuvent permettre d'instiller des gouttes de 2 à 5 μl .

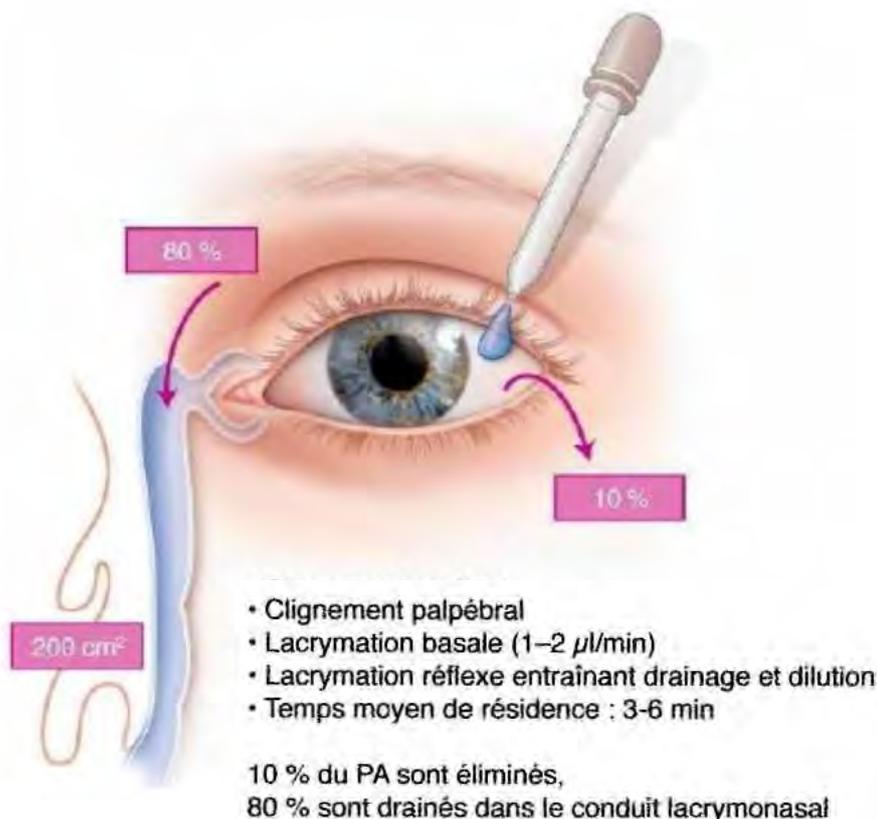


Figure 12 : Schéma de la distribution d'une goutte de collyre

Le temps de contact naturel d'une goutte est limité : la sécrétion lacrymale basale, de 1 à 2,2 $\mu\text{l}/\text{min}$ à chez l'homme, permet un wash-out total du film lacrymal en 5 minutes. Il décroît avec l'âge et est augmenté en particulier par des formulations irritantes (pH < 3,5 ou > 10,5). La concentration de médicaments disponible dans les larmes pour

une absorption transcornéenne est inversement proportionnelle au flux lacrymal, à cause de la dilution du médicament d'une part et de l'évacuation du médicament par le conduit lacrymonasal d'autre part. Ainsi, le flux et le volume des larmes influencent l'absorption du médicament par le segment antérieur de l'œil.

Le médicament appliqué est soumis à une dilution constante mais aussi à une évacuation accrue hors du cul de sac conjonctival. Le cul de sac conjonctival peut contenir environ 10 μ l de liquide au total, ce qui représente environ 20% du volume d'une goutte de collyre. Le flux du drainage lacrymonasal est, entre autre, cent fois plus élevé que celui de l'absorption cornéenne. Par conséquent, le médicament ne reste dans le cul de sac conjonctival que pendant trois à cinq minutes, et une petite quantité de la dose pénètre réellement dans la cornée. (2)

Convertisseur : 1 goutte = 50 μ L = 0,05 ml = 0,05g = 50 mg

2. Les pommades ophtalmiques

L'objectif clinique principal pour un véhicule à base de pommade est d'augmenter le temps de contact oculaire de l'application médicamenteuse. Le temps de contact oculaire est environ 2 fois plus long en cas de clignement des yeux et 4 fois plus long dans l'œil non clignant par rapport à une solution saline. Les pommades sont retenues plus longtemps dans le cul-de-sac conjonctival parce que les grosses molécules de la pommade ne peuvent pas être éliminées facilement dans le système de drainage lacrymal. (21)

Une application de pommade équivaut à un grain de blé = 0,05g

V. Données de la littérature sur le risque des médicaments à visée ophtalmologique pendant la grossesse

A. Méthode

J'ai classé les médicaments d'ophtalmologie en fonction de leur DCI (Dénomination Commune Internationale) et en fonction de leur mode d'action. Grâce à cette classification par DCI, le médicament peut être retrouvé quelle que soit sa marque. Pour chaque médicament d'ophtalmologie, j'ai réuni les études menées chez les animaux et chez l'homme en m'aidant du système Reprotox. J'ai également calculé pour chaque nom de marque la quantité réellement absorbée de principe actif au niveau de l'œil.

Pour réaliser mes conclusions j'ai réuni et j'ai confronté sous forme de tableaux le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de tous les médicaments qui est le document de référence pour la délivrance ou non d'un médicament, toutes les études menées sur les animaux et chez l'homme sur Reprotox, la pharmacocinétique et les informations sur les risques des médicaments pendant la grossesse recensées dans le CRAT (le Centre de Référence sur les agents Tératogènes). Toutes ces données ont été classées en fonction de la présence d'un effet néfaste (colonne des « - ») ou non (colonne des « + ») pendant la grossesse. En fonction du remplissage de ce tableau découlera ma conclusion. Le RCP étant le document de référence lors de la délivrance à l'officine, si un des médicaments est noté comme « contre indiqué » pendant la grossesse, ma réponse pour la délivrance de ce médicament pendant la grossesse sera automatiquement non.

Différents systèmes de classification regroupent les médicaments suivant des catégories au regard du risque fœtal inhérent à leur emploi. Ces classifications sont basées sur l'expérience humaine et parfois sur les résultats de l'expérimentation

animale. La Food and Drug Administration (FDA) est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Elle est responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments avant leur commercialisation. (22) Les médicaments sont donc classés en cinq catégories.

Catégorie	Description
A	Des études contrôlées menées chez la femme enceinte n'ont pas permis de déceler de risques pour le fœtus lors d'une exposition au premier trimestre, et il n'y a pas de preuve de risque lors des autres trimestres. La possibilité d'effets nocifs pour le fœtus semble faible.
B	Les études animales n'ont pas montré de risques pour le fœtus et il n'y a pas d'études contrôlées menées chez la femme enceinte, ou les études animales ont montré des effets néfastes pour le fœtus, mais ces effets n'ont pas été confirmés lors d'études contrôlées chez la femme enceinte au premier trimestre, et il n'y a pas de preuve de risque lors des autres trimestres.
C	Les études animales ont montré des risques pour le fœtus mais aucune étude contrôlée chez la femme enceinte n'est disponible, ou aucune étude contrôlée chez l'animal ou chez la femme enceinte n'est disponible. Le médicament ne devrait être administré que si les bienfaits attendus justifient les risques pour le fœtus.
D	Il existe des preuves d'un risque fœtal chez l'humain, mais les bienfaits attendus peuvent rendre l'utilisation du médicament acceptable malgré ces risques (p. ex., lors de situations mettant la vie en danger, ou lors de maladies graves pour lesquelles aucun autre traitement plus sécuritaire ne peut être utilisé).
X	Les études animales ou humaines ont montré des anomalies fœtales ou il existe des preuves d'un risque chez l'humain, ou les deux, et ces risques sont nettement supérieurs aux bienfaits. Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient tomber enceintes.

Figure 13 : Système de classification de la FDA

B. Antibiotiques

1. Fluoroquinolones

a. Ofloxacin

1. Expériences chez l'animal

L'ofloxacin n'a pas donné de preuve de tératogénicité lorsqu'elle a été administrée par voie orale pendant la période d'organogenèse à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 810 mg/kg, ou à des lapines gravides à des doses allant jusqu'à 160 mg/kg. Dans une étude de toxicité périnatale et postnatale chez le rat, utilisant des doses allant jusqu'à 360 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé. (23)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(24)	1989	HELEN GIAMARELLOU, M.D., ELIAS KOLOKMHAS, M.D., GEORGE PETRIKKOS, M.D., JOHN GAZEM, .D., DIONISSIOS ARAVANTINOS, M.D., PAUL SFIKAKIS, M.D. Athens, Greece	Non précisé	60 20 exposées à l'oxloxacin 20 exposées à la ciprofloxacine 20 exposées à la péfloxacine	20 Les fœtus étaient atteints de bêta-thalassémie majeure. L'arrêt de la grossesse a été provoqué par une amniocentèse et une instillation de prostaglandines. Les échantillons du sérum maternel et du liquide amniotique étaient obtenus avant la perfusion de prostaglandines et après deux doses de 400 mg d'ofloxacine par voie IV toutes les 12 heures.	Entre la 19 ^{ème} et la 25 ^{ème} semaine de grossesse	L'ofloxacine pénètre le placenta de manière adéquate et est concentré dans le liquide amniotique
(25)	1991	Yoav Peled, Shmuel Friedman,	Case report	1	1	Une femme de 36 ans a	Le suivi échographique des mesures et de la structure des os

		Moshe Hod, and Paul Merlob				été traitée avec 200 mg 2x/jour d'ofloxacin pendant 6 jours au cours de la 19e semaine de gestation.	longs du fœtus n'a révélé aucune anomalie. L'examen physique du nouveau-né et les radiographies de la poitrine et des os longs étaient normaux.
(26)	1996	Christof Schaefer, Elisabeth Amoura-Elefant, Thierry Vial, Asher Ornoy, Hanneke Garbis, Elisabeth Robert, Elvira Rodriguez-Pinilla, Tomas Pexieder, Nikos Prapas, Paul Merlob	Etude prospective de suivi	549 exposées aux quinolones	93 exposées à l'ofloxacin 200-400 mg d'ofloxacin pendant 5 à 10 jours	509 pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse 22 après le 1 ^{er} trimestre de grossesse 18 pas d'information sur la période exposée	La présente étude ne révèle aucun effet indésirable clair (toxicité fœtale et néonatale, y compris des anomalies congénitales) dû à l'exposition in utero aux quinolones.
(27)	2014	Stephanie Padberg, Evelin Wacker, Reinhard Meister, Mary Panse, Corinna Weber-	Etude cas-témoins	4745 949 exposées aux quinolones	170 exposées à l'ofloxacin	1 ^{er} trimestre de grossesse 100 mg/jour, 400 mg/jour ou posologie inconnue	Notre étude n'a pas détecté de risque accru d'avortement spontané ou de malformations congénitales majeures après l'exposition aux fluoroquinolones.

		Schoendorfer, Marc Oppermann, Christof Schaefer		3796 non exposées			
(28)	1998	L. V. Wilton, G. L. Pearce, R. M. Martin, F. J. Mackay, R. D. Mann	Etudes de cohortes observationnelles non interventionnelles	2511	831 exposées à un médicament 10 exposées à l'ofloxacin	1 ^{er} trimestre de grossesse	8 grossesses ont abouti à la naissance de nourrissons nés à terme et normaux. (1 avortement légal et 1 spontané).
(29)	2017	Flory T. Muanda MD, Odile Sheehy MSc; Anick Bérard PhD	Etude de cohorte prospective (1998-2008) au Québec	139 938 15 469 exposées à un médicament 124 469 non exposées	782 exposées aux quinolones 6 ofloxacin	1 ^{er} trimestre de grossesse	1 enfant a présenté une anomalie congénitale avec l'exposition à l'ofloxacin. Les quinolones sont liées à des malformations spécifiques d'organes
(30)	2018	You Jung Shin, June Seek Choi, Jin Hoon Chung, Jung Yeol Han, Hyun Kyong Ahn and Hyun Mee Ryu	Etude prospective (2001-2014)	143 33 exposées à l'ofloxacin 110 témoins	33 exposées à l'ofloxacin	1 ^{er} trimestre de grossesse	Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe exposé et le groupe témoin en ce qui concerne l'âge gestationnel ou la longueur des os longs du fœtus à l'échographie. Les avortements spontanés se sont produits sans différence significative. Aucune différence significative n'a été constatée entre le groupe exposé et le groupe témoin en ce qui concerne les mortinaissances ou

							les principales anomalies congénitales.
(31)	2004	Hana Polachek, Gershon Holcberg, Gadi Sapir, Marina Tsadkin-Tamir, Joseph Polachek, Miriam Katz, Zvi Ben-Zvi	Non précisé	Les cotylédons placentaires isolés de 18 placentas humains normaux à terme ont été perfusés 6 exposés à l'ofloxacine 6 exposés à la ciprofloxacine 6 exposés à la lévofloxacine	6 exposés à l'ofloxacine	Non précisée	L'ofloxacine a traversé le placenta et est passé du compartiment maternel au compartiment fœtal.
(32)	1996	L.V.Wilton, G.L.Pearce & R.D.mann	Prescriptions et formulaires verts envoyés aux femmes enceintes	307 exposées à un antibiotique	10 exposées à l'ofloxacine	1 ^{er} trimestre de grossesse	Sur les 10 grossesses, 8 grossesses se sont déroulées normalement et tous les bébés étaient en bonne santé (1 avortement spontané et 1 interruption de la grossesse)

(33)	1998	Loebstein R, Addis A, Ho E et al	Etude exposées-non exposées	400 200 exposées aux fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine) 200 contrôles	200 exposées aux fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine)	1 ^{er} trimestre de grossesse	L'utilisation de fluoroquinolones pendant l'embryogenèse n'est pas associée à un risque accru de malformations majeures. Aucun dysfonctionnement musculo-squelettique cliniquement significatif n'a été observé chez les enfants exposés aux fluoroquinolones in utero. Le taux plus élevé d'avortements thérapeutiques observé chez les femmes exposées aux quinolones par rapport à celui des témoins peut être secondaire à la perception erronée d'un risque majeur lié à l'utilisation de quinolones pendant la grossesse.
(34)	2019	Selin Acar, Elif Keskin-Arslan, Hilal Erol-Coskun, Tijen Kaya-Temiz, Yusuf Cem Kaplan	Etude de cohorte exposées-non exposées	162 413 2821 exposées aux fluoroquinolones 159 592 contrôles	2821 exposées aux fluoroquinolones	1 ^{er} trimestre de grossesse	L'exposition aux fluoroquinolones n'a pas été associée à une augmentation significative des malformations majeures et des issues de grossesse défavorables, si ce n'est une diminution significative du taux de naissance vivante et une augmentation du taux d'interruption volontaire de grossesse, qui pourraient être les indicateurs d'un risque tératogène mal perçu.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Ofloxacin (Exocine® collyre)	0,3% 15mg dans 5ml	2 gouttes 4x/jour	0,15mg d'ofloxacin administrée dans une goutte $X 8 = 1,2 \text{ mg}$ d'ofloxacin maximum administré/jour	$1,2\text{mg} \times 0,1 = 0,12 \text{ mg}$ d'ofloxacin absorbé/jour $1,2\text{mg} \times 0,9 = 1,08\text{mg}$ d'ofloxacin maximum absorbé/jour	2,16 mg d'ofloxacin maximum absorbé/jour

L'ofloxacin existe aussi en comprimé (voir orale) dosée à 200 mg c'est-à-dire 1333 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

L'ofloxacin est indiquée dans le traitement antibactérien local des infections oculaires sévères : conjonctivites sévères ; kératites et ulcères cornéens.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : L'utilisation de l'ofloxacin en collyre est possible quel que soit le terme de la grossesse en raison de l'exposition systémique négligeable par cette voie.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1,08mg d'ofloxacin maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 200mg → 1333 plus dosé que dans une goutte de collyre).</p>	<p>RCP : L'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

b. Norfloxacine

1. Expériences chez l'animal

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez aucune des espèces animales testées (rat, lapin, souris, singe) avec une dose de norfloxacine 6 à 50 fois supérieure à la dose humaine (400 mg deux fois par jour). Cependant elle a produit une perte embryonnaire chez le singe lorsqu'elle a été administrée à des doses 10 fois supérieures à la dose maximale humaine. (35)

La norfloxacine a provoqué une toxicité embryo-fœtale et une toxicité maternelle lorsqu'elle a été administrée par voie orale à des lapins à raison de 100 mg/kg/jour. (36)Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez des singes qui ont reçu de la norfloxacine par gavage nasogastrique quel que soit le niveau de la dose (0, 50, 100, 150 ou 200/300 mg/kg/jour). La toxicité maternelle et une augmentation significative de la létalité embryonnaire sont apparues après l'administration de doses de 200/300 mg/kg/jour. (37)

La norfloxacine a causé certaines malformations et anomalies fœtales chez le rat avec des doses de 1000 et 2000mg/kg/jour par voie orale. (38)

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez les espèces animales testées (rat, lapin, souris, singe) à des doses 6 à 50 fois supérieures à la dose journalière maximale pour l'homme (en mg/kg). (39)

La norfloxacine par voie orale a été signalée comme étant embryolétale mais non tératogène lorsqu'elle est administrée à des macaques cynomolgus enceintes avant le 36^{ème} jour de gestation à des doses $>$ ou $=$ 200 mg/kg/jour. (40)

Dans des cultures cellulaires chez le rat, la norfloxacine a été classée comme embryotoxique faible. (41)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(42)	1994	Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G	Programme Motherisk à Toronto de 1989 à 1992 Etude exposées-non exposées	38 exposées aux quinolones Groupe témoin	38 exposées à la norfloxacine ou la ciprofloxacine	35 femmes au 1 ^{er} trimestre de grossesse	L'utilisation des nouvelles quinolones au cours du premier trimestre de la grossesse ne semble pas associée à un risque accru de malformations ou de problèmes musculo-squelettiques ; cependant, un suivi plus long et une imagerie par résonance magnétique des articulations peuvent être justifiés pour exclure des dommages subtils au niveau du cartilage et des os.

(33)	1998	Loebstein R, Addis A, Ho E et al	Etude exposées- non exposées	400 200 exposées aux fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine) 200 contrôles	200 exposées aux fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine)	1 ^{er} trimestre de grossesse	L'utilisation de fluoroquinolones pendant l'embryogenèse n'est pas associée à un risque accru de malformations majeures. Aucun dysfonctionnement musculo-squelettique cliniquement significatif n'a été observé chez les enfants exposés aux fluoroquinolones in utero. Le taux plus élevé d'avortements thérapeutiques observé chez les femmes exposées aux quinolones par rapport à celui des témoins peut être secondaire à la perception erronée d'un risque majeur lié à l'utilisation de quinolones pendant la grossesse.
(43)	1996	Christof Schaefer, Elisabeth Amoura-Elefant, Thierry Vial, Asher Ornoy, Hanneke Garbis, Elisabeth Robert, Elvira Rodriguez-Pinilla, Tomas Pexieder, Nikos Prapas, Paul Merlob	Etude prospective de suivi	549 exposées aux quinolones	318 exposées à la norfloxacine 400-800 mg de norfloxacine pendant 5 à 10 jours	509 pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse 22 après le 1 ^{er} trimestre de grossesse 18 pas d'information	La présente étude ne révèle aucun effet indésirable clair (toxicité fœtale et néonatale, y compris des anomalies congénitales) dû à l'exposition in utero aux quinolones.

						sur la période exposée	
(44)	2014	Stephanie Padberg, Evelin Wacker, Reinhard Meister, Mary Panse, Corinna Weber-Schoendorfer, Marc Oppermann, Christof Schaefer	Etude cas-témoins	4745 949 exposées aux quinolones 3796 non exposées	97 exposées à la norfloxacine	1 ^{er} trimestre de grossesse Posologie inconnue	Notre étude n'a pas détecté de risque accru d'avortement spontané ou de malformations congénitales majeures après l'exposition aux fluoroquinolones.
(28)	1998	L. V. Wilton, G. L. Pearce, R. M. Martin, F. J. Mackay, R. D. Mann	Etudes de cohortes observationnelles non interventionnelles	2511	831 exposées à un médicament 13 exposées à la norfloxacine	1 ^{er} trimestre de grossesse	8 grossesses ont abouti à la naissance de nourrissons nés à terme et normaux. (2 avortements légaux et 2 spontanés).
(32)	1996	L.V.Wilton, G.L.Pearce & R.D.mann	Prescriptions et formulaires verts envoyés aux femmes enceintes	307 exposées à un antibiotique	13 exposées à la norfloxacine	1 ^{er} trimestre de grossesse	Sur les 13 grossesses, 8 grossesses se sont déroulées normalement et tous les bébés étaient en bonne santé (2 avortements spontanés et 2 interruptions de la grossesse, 1 grossesse non connue)
(34)	2019	Selin Acar, Elif Keskin-Arslan, Hilal Erol-Coskun, Tijen Kaya-Temiz, Yusuf Cem Kaplan	Etude de cohorte exposées-non exposées	162 413 2821 exposées aux fluoroquinolones	2821 exposées aux fluoroquinolones	1 ^{er} trimestre de grossesse	L'exposition aux fluoroquinolones n'a pas été associée à une augmentation significative des malformations majeures et des issues de grossesse

				159 592 contôles			défavorables, si ce n'est une diminution significative du taux de naissance vivante et une augmentation du taux d'interruption volontaire de grossesse, qui pourraient être les indicateurs d'un risque tératogène mal perçu.
(45)	1999	William Connell and Ashley Miller	Etude prospective et observationnelle	38	38 exposées à la norfloxacine ou à la ciprofloxacine	1 ^{er} trimestre de grossesse Femmes traitées pour infections urinaires	Cette étude n'a pas montré d'augmentation du risque de malformations ou de troubles musculo-squelettiques dûes à l'exposition à la norfloxacine ou à la ciprofloxacine.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Norfloxacine (Chibroxine® collyre)	0,3% 300mg dans 100ml	1 à 2 gouttes 4x/jour	0,15mg de norfloxacine administrée dans une goutte $X 8 = 1,2 \text{ mg de norfloxacine maximum administré/jour}$	$1,2\text{mg} \times 0,1 = 0,12 \text{ mg de norfloxacine absorbé/jour}$ $1,2\text{mg} \times 0,9 = 1,08 \text{ mg de norfloxacine maximum absorbé/jour}$	2,16 mg de norfloxacine maximum absorbé/jour

La norfloxacine existe aussi en comprimé (voir orale) dosée à 400 mg c'est-à-dire 2666 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

La norfloxacine est indiquée dans le traitement antibactérien local des infections oculaires sévères : conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Compte-tenu des faibles doses administrées, l'utilisation de ce collyre peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin.</p> <p>CRAT : L'utilisation de la norfloxacine en collyre est possible quel que soit le terme de la grossesse en raison de l'exposition systémique négligeable par cette voie.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (sauf dans 1 étude avec de fortes doses par VO). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1,08 mg de norfloxacine maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 400 mg → 2666 plus dosé que dans une goutte de collyre).</p>		<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

c. Ciprofloxacine

1. Expériences chez l'animal

Dans des cultures cellulaires chez le rat, la ciprofloxacine a été classée comme embryotoxique faible. (41) Des singes en gestation ont toléré la ciprofloxacine par voie orale jusqu'à la dose la plus élevée de 200 mg/kg et jusqu'à 25 mg/kg par voie parentérale. (46)

Des doses orales de ciprofloxacine allant jusqu'à 100 mg/kg chez des rats et des souris n'ont révélé aucun signe de dommage pour le fœtus. Chez les lapines, des doses orales de ciprofloxacine de 30 et 100 mg/kg ont produit une toxicité maternelle entraînant une perte de poids chez la mère et une augmentation de l'incidence des avortements, mais aucune tératogénicité n'a été observée. Après l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 20 mg/kg, aucune toxicité maternelle n'a été observée et aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'a été constatée. (47)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(24)	1989	HELEN GIAMARELLOU, M.D., ELIAS KOLOKMHAS, M.D., GEORGE PETRIKKOS, M.D., JOHN GAZEM, .D., DIONISSIOS ARAVANTINOS, M.D., PAUL SFIKAKIS, M.D. Athens, Greece	Non précisé	60 20 exposées à la ciprofloxacine 20 exposées à l'oxloxacine 20 exposées à la péfloxacine	20 Les fœtus étaient atteints de bêta-thalassémie majeure. L'arrêt de la grossesse a été provoquée par une amniocentèse et une instillation de prostaglandines. Les échantillons du sérum maternel et du liquide amniotique étaient obtenus avant la perfusion de prostaglandines et après deux doses de 200 mg de ciprofloxacine par voie IV toutes les 12 heures.	Entre la 19 ^{ème} et la 25 ^{ème} semaine de grossesse	La ciprofloxacine pénètre le placenta de manière adéquate et est concentrée dans le liquide amniotique
(48)	1994	Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G	Programme Motherisk à Toronto de 1989 à 1992 Etude exposées-non exposées	38 exposées aux quinolones Groupe témoin	38 exposées à la norfloxacine ou la ciprofloxacine	35 femmes au 1 ^{er} trimestre de grossesse	L'utilisation des nouvelles quinolones au cours du premier trimestre de la grossesse ne semble pas associée à un risque accru de malformations ou de problèmes musculo-

							squelettiques ; cependant, un suivi plus long et une imagerie par résonance magnétique des articulations peuvent être justifiés pour exclure des dommages subtils au niveau du cartilage et des os.
(49)	1995	Parvaiz Ahmad Koul, Javed Iqbal Wani, Abdul Wahid	Non précisé	7	7 200 mg 2x/jour de ciprofloxacine par voie IV les premiers jours, puis est passé à 500 mg 2x/jour par VO le 4 ^{ème} ou le 5 ^{ème} jour. Le médicament a été poursuivi pendant 2 semaines dans chaque cas, la dose étant réduite de moitié après 8 jours.	2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de la grossesse Les femmes enceintes présentaient une fièvre entérique multidrugrésistante (MDREF)	Les patientes ont été suivies par des visites obstétricales hebdomadaires et une évaluation échographique régulière. Toutes les grossesses ont été portées à terme et les bébés sont nés en bonne santé et spontanément. Aucune anomalie congénitale n'a été constatée.
(32)	1996	L.V.Wilton, G.L.Pearce & R.D.mann	Prescriptions et formulaires verts envoyés aux femmes enceintes	307 exposées à un antibiotique	9 exposées à la ciprofloxacine	1 ^{er} trimestre de grossesse	Sur les 9 grossesses, 5 grossesses se sont déroulées normalement et tous les bébés étaient en bonne santé (1 grossesse ectopique, 1 avortement spontané et 1 interruption de la grossesse)

(50)	1997	H. Ludlam, T. G. Wreghitt, S. Thornton, B. J. Thomson, N. J. Bishop, S. Coomber and J. Cunniffe	Case report	1	1 500 mg/jour par VO pendant 3 semaines	Entre la 16 ^{ème} et la 28 ^{ème} semaine de grossesse	Une césarienne a donc été pratiquée à la 32 ^{ème} semaine de gestation d'un enfant sain
(28)	1998	L. V. Wilton, G. L. Pearce, R. M. Martin, F. J. Mackay, R. D. Mann	Etudes de cohortes observationnelles non interventionnelles	2511	831 exposées à un médicament 9 exposées à la ciprofloxacine	1 ^{er} trimestre de grossesse	5 grossesses ont abouti à la naissance de nourrissons nés à terme et normaux. (1 grossesse ectopique, 2 avortements légaux et 1 spontané).
(43)	1996	Christof Schaefer, Elisabeth Amoura-Elefant, Thierry Vial, Asher Ornoy, Hanneke Garbis, Elisabeth Robert, Elvira Rodriguez-Pinilla, Tomas Pexieder, Nikos Prapas, Paul Merlob	Etude prospective de suivi	549 exposées aux quinolones	70 exposées à la ciprofloxacine 500-1000 mg (-2000) de ciprofloxacine pendant 5 à 10 jours	509 pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse 22 après le 1 ^{er} trimestre de grossesse 18 pas d'information sur la période exposée	La présente étude ne révèle aucun effet indésirable clair (toxicité fœtale et néonatale, y compris des anomalies congénitales) dû à l'exposition in utero aux quinolones.

(31)	2004	Hana Polachek, Gershon Holcberg, Gadi Sapir, Marina Tsadkin-Tamir, Joseph Polachek, Miriam Katz, Zvi Ben-Zvi	Non précisé	<p>Les cotylédons placentaires isolés de 18 placentas humains normaux à terme ont été perfusés</p> <p>6 exposés à l'ofloxacin</p> <p>6 exposés à la ciprofloxacine</p> <p>6 exposés à la lévofloxacine</p>	6 exposés à la ciprofloxacine	Non précisée	La ciprofloxacine a traversé le placenta et est passée du compartiment maternel au compartiment fœtal.
(33)	1998	Loebstein R, Addis A, Ho E et al	Etude exposées-non exposées	<p>400</p> <p>200 exposées aux fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine)</p> <p>200 contrôles</p>	200 exposées aux fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine)	1 ^{er} trimestre de grossesse	L'utilisation de fluoroquinolones pendant l'embryogenèse n'est pas associée à un risque accru de malformations majeures. Aucun dysfonctionnement musculo-squelettique cliniquement significatif n'a été observé chez les enfants exposés aux fluoroquinolones in utero. Le taux plus élevé d'avortements thérapeutiques observé chez

							les femmes exposées aux quinolones par rapport à celui des témoins peut être secondaire à la perception erronée d'un risque majeur lié à l'utilisation de quinolones pendant la grossesse.
--	--	--	--	--	--	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux
Ciprofloxacine (Ciloxan® collyre)	0,3% 300mg dans 100ml	1 à 2 gouttes toutes les 2h	0,15mg de ciprofloxacine administrée dans une goutte X 24 = 3,6 mg de ciprofloxacine maximum administré/jour	3,6mg x 0,1 = 0,36 mg de ciprofloxacine absorbé/jour 3,6mg x 0,9 = 3,24mg de ciprofloxacine maximum absorbé/jour	6,48 mg de ciprofloxacine maximum absorbé/jour
(Ciloxan pommade)	0,3% 300mg dans 100g	2 à 3 applications/jour	0,15mg de ciprofloxacine administrée dans une application X3 = 0,45 mg de ciprofloxacine maximum administré/jour	0,45mg x 0,1 = 0,045 mg de ciprofloxacine absorbé/jour 0,45mg x 0,9 = 0,405mg de ciprofloxacine maximum absorbé/jour	0,81 mg de ciprofloxacine maximum absorbé/jour

La ciprofloxacine existe aussi en comprimé (voir orale) dosée à 250 et 500 mg c'est-à-dire entre 1666 et 3333 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

La ciprofloxacine est indiquée dans le traitement antibactérien local des infections oculaires sévères : conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : L'exposition systémique à la ciprofloxacine après une utilisation topique est faible. Collyre → Ces taux correspondent au 1/1000 des taux sériques après administration d'un comprimé de ciprofloxacine à 500 mg</p> <p>CRAT : L'utilisation de la ciprofloxacine en collyre est possible quel que soit le terme de la grossesse en raison de l'exposition systémique négligeable par cette voie. La ciprofloxacine est la fluoroquinolone de 1^{ère} intention.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. 	<p>RCP : Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Ciloxan® pendant la grossesse, sauf si le bénéfice thérapeutique attendu est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

<p>- Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. PK : 3,24mg de ciprofloxacine maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 250 et 500mg → entre 1666 et 3333 plus dosé que dans une goutte de collyre).</p>		
--	--	--

2. Macrolides

a. Azithromycine

1. Expériences chez l'animal

Chez des moutons en gestation, l'azithromycine par voie intraveineuse (IV) n'a montré aucune preuve de lésion ou de toxicité fœtale. (51)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(32)	1996	L.V.Wilton, G.L. Pearce & R.D. Mann	Prescriptions et formulaires verts envoyés aux femmes enceintes	307	12	1 ^{er} trimestre de grossesse	Aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales, ni d'anomalies cardiaques en particulier, n'a été constatée chez les femmes qui avaient respecté l'ordonnance d'azithromycine. Aucune anomalie congénitale n'a été observée chez les nourrissons de dix mères sur douze traitées à l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse
(52)	1998	L. V. Wilton, G. L. Pearce, R. M. Martin, F. J. Mackay, R. D. Mann	Etude de cohortes observationnelles non interventionnelle	2511	29	1 ^{er} trimestre de grossesse	La proportion de nourrissons vivants présentant une anomalie congénitale et nés de mères exposées aux médicaments nouvellement commercialisés au cours du premier trimestre était similaire au pourcentage d'anomalies estimées par l'Office des statistiques nationales.
(53)	1998	Eun-Kyoung Choi and Hyunjoo Pai	Case reports	1	1 à 19 semaines de grossesse : 1 ^{er} jour 1g, 2 ^{ème} et 3 ^{ème} jour 500 mg	2 ^{ème} trimestre de grossesse	Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nourrissons de 2 femmes traitées par azithromycine au cours du

					1 à 24 semaines de grossesse : 1 ^{er} jour 500 mg q.d, 250 mg q.d le 2 ^{ème} et 3 ^{ème} jour		deuxième trimestre de la grossesse
(54)	2003	Patrick S. Ramsey, MD, Megan B. Vaules, MD, Gurinder M. Vasdev, MD, William W. Andrews, PhD, MD, and Kirk D. Ramin, MD	Etude de pharmacocinétique	20	20 : elles ont reçu 1g d'azithromycine PO 6h, 12h, 24h, 72h ou 168h avant la césarienne	Entre la 38 ^{ème} et la 40 ^{ème} semaine de grossesse	L'azithromycine est rapidement éliminée du sérum maternel, mais montre une demi-vie prolongée et des concentrations d'antibiotiques très prolongées dans les tissus du myomètre, du tissu adipeux et du placenta, suggérant une utilité potentielle pour le traitement des infections périnatales
(55)	2006	Moumita Sarkar, Cindy Woodland C, Gideon Koren and Adrienne RN Einarson	Non précisée	369	88 au 1 ^{er} trimestre 23 au 2 ^{ème} trimestre 12 au 3 ^{ème} trimestre de grossesse	Toute la grossesse 250 mg 2x/jour le 1 ^{er} jour, 250 mg 1x/jour du 2 ^{ème} au 5 ^{ème} jour PO	Les résultats suggèrent que l'exposition gestationnelle à l'azithromycine n'est pas associée à une augmentation du taux de malformations majeures au-dessus de la ligne de base de 1 à 3 %.

(56)	2008	William O. Cooper, Sonia Hernandez-Diaz, Patrick G. Arbogast, Judith A. Dudley, Shannon M. Dyer, Patricia S. Gideon, Kathleen S. Hall, Lisa A. Kaltenbach and Wayne A. Ray	Etude de cohorte rétrospective	30 049 nourrissons	1459 exposées à l'azithromycine	Toute la grossesse Traitement pendant 2 à 5 jours environ Moyenne 719 mg/jour, médiane 1000 mg/jour PO	L'azithromycine, ne devrait pas entraîner une plus grande incidence de malformations chez les nourrissons bien qu'on ne peut pas exclure une augmentation du risque.
(29)	2017	Flory T. Muanda MD, Odile Sheehy MSc; Anick Bérard PhD	Etude de cohorte prospective (1998- 2008) au Québec	139 938	2332 aux macrolides Et 883 à l'azithromycine	1 ^{er} trimestre de grossesse	Les macrolides in utero ont été liées à des malformations spécifiques d'organes.
(57)	2012	Benjamin Bar-Oz, Corinna Weber-Schoendorfer, Maya Berlin, Maurizio Clementi, Elena Di Gianantonio, Loes de Vries, Marco De Santis, Paul Merlob, Bracha Stahl,	Etude observationnelle, prospective, multicentrique	773 femmes exposées à des préparations non tératogènes pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse	608 aux macrolides dont 156 à l'azithromycine au 1 ^{er} trimestre de grossesse et 119 entre la 4 ^{ème} et la 13 ^{ème} semaine de grossesse Environ 500mg/jour (entre 100 et 1000mg)	1 ^{er} trimestre de grossesse et entre la 4 ^{ème} et la 13 ^{ème} semaine de grossesse	Aucune différence significative n'a été constatée entre les sous-groupes de macrolides dans les taux de malformations congénitales ou cardiaques majeures, bien que pour l'azithromycine, cela soit à la limite de la signification.

		Giorgio Eleftheriou, Eva Man'a'kova', Lucie Hubic'kova'- Heringova', Ilan Youngster and Matitiahu Berkovitch			pendant 3 à 7 jours		
(58)	2008	Benjamin Bar-Oz, Orna Diav-Citrin, Svetlana Shechtman , Rotem Tellem, Judith Arnon, Igor Francetic, Matitiahu Berkovitch, Asher Ornoy	Etude observationnelle, prospective, multicentrique	1114 161 exposées aux macrolides 213 exposées à d'autres antibiotiques 740 exposées à des substances non téragènes	161 aux macrolides dont 32 à l'azithromycine	1 ^{er} trimestre de grossesse La dose médiane était de 500 mg/jour (300-500 mg) pendant 7 jours (5-10)	Notre étude, bien que de taille relativement réduite, suggère que l'utilisation des nouveaux macrolides pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse ne représente pas une augmentation du risque de malformations congénitales assez fortes pour provoquer un avortement après une telle exposition.
(59)	2000	Wja Heikkinen Kari Laine, Pertti J. Neuvonen, Ulla Ekblad	Etude de pharmaco- cinétique	21	7	Placentas des mères récupérés après l'accouchement Perfusion d'azithromycine à 0,3 µg/ml	Moins de 3% (2,6%) de la dose maternelle d'azithromycine a été atteinte dans le compartiment fœtal.

						pendant 120 minutes	
(60)	2017	Flory T. Muanda MD, Odile Sheehy MSc, Anick Berard PhD	Etude cas-témoins	95 722 83 276 non exposées	1789 exposées aux macrolides 110 cas d'avortements spontanés avec l'azithromycine	Toute la grossesse	L'utilisation d'azithromycine en début de grossesse a été associée à un risque accru d'avortement spontané (OR 1,65, IC 95% 1,34-2,02).
(61)	2015	Wilhelmine Hadler Meeraus, Irene Petersen, Ruth Gilbert	Etude de cohorte retrospective	131 286 sans prescription d'antibiotiques 64 623 avec une prescription d'antibiotique	2 749 avec une prescription de macrolides	Toute la grossesse	Un risque accru de paralysie cérébrale ou d'épilepsie a été associé à la prescription de macrolides pendant la grossesse (adj.HR 1,78, 95% IC 1,18-2,)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Azithromycine (Azyter® collyre)	0,015% 15 mg dans 1g = 1000mg	1 goutte 2x/jour	0,00075 mg d'azithromycine dans une goutte $X2 = 0,0015$ mg d'azithromycine maximum administré/jour	$0,0015 \times 0,1 = 0,00015$ mg d'azithromycine absorbée/jour $0,0015 \times 0,9 = 0,00135$ mg d'azithromycine maximum absorbé/jour	0,00270 mg d'azithromycine maximum absorbé/jour

L'azithromycine existe aussi en comprimé (voir orale) dosée à 250 mg c'est-à-dire 333 333 fois plus que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

L'Azithromycine est indiquée dans le traitement curatif local antibactérien des conjonctivites.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : AZYTER peut être utilisé pendant la grossesse.</p> <p>CRAT : L'utilisation de l'azithromycine est possible, quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,00135 mg d'azithromycine maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 250 mg → 333 333 plus que dans une goutte de collyre.)</p>		ADMINISTRATION POSSIBLE

3. Aminosides

a. Tobramycine

1. Expériences chez l'animal

Une dose sous-cutanée de 100 mg/kg/jour administrée aux rats n'a eu aucun effet sur le développement ou la viabilité du fœtus. Les doses quotidiennes de 20 et 40 mg/kg étaient toxiques pour les lapines gravides : malgré cette toxicité maternelle, il n'y avait pas de preuve d'un effet tératogène. (62)

Chez des rates gravides, des injections de 30 ou 60 mg/kg en IP (intrapéritonéal) de tobramycine ont entraîné une perturbation de l'organogenèse rénale. (63)

L'administration de tobramycine à des porcs de Guinée a montré une toxicité pour l'organe spiralé (cochlée). Aucun effet ototoxique transplacentaire de la tobramycine n'a été trouvé chez des cobayes nouveau-nés de femelles ayant reçu de la tobramycine. (64)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(65)	1977	BETTY BERNARD, SALVADOR J.GARCIA-CAZARES, CHARLES A. BALLARD, LAURI D. THRUPP, ALLEN W. MATHIES, AND PAUL F. WEHRLE	Etudier le passage trans-placentaire	35	35 femmes ont reçu 2 mg/kg/jour de tobramycine par voie IM	13 (premier trimestre) 22 (deuxième trimestre)	Présence d'une activité antimicrobienne dans les tissus fœtaux et dans le liquide amniotique. Pas d'activité antimicrobienne dans le LCR fœtal > 16 semaines de gestation.
(66)	1991	P. Bourget, H. Fernandez, C. Delouis and A.-M. Taburet	Etude de pharmacocinétique	18	18 femmes ont reçu 2,5 mg/kg/jour de tobramycine par voie IV 15 minutes pendant 7-8 jours	9 (deuxième trimestre) 9 (troisième trimestre) Hospitalisées pour des problèmes fœtaux, chorioamnionite à streptocoque et pyélonéphrites à G-	Pour limiter la néphrotoxicité et l'ototoxicité potentielles de la tobramycine pour la mère et le fœtus, un schéma posologique à dose unique quotidienne semble être acceptable pour le traitement des femmes enceintes non neutropéniques.

(67)	2000	Andrew E. Czeizel, Magda Rockenbauer, Jørn Olsen, Henrik T. Sørensen	Etude cas-témoins	<p>59 016</p> <p>38 151 ayant eu des nouveau-nés sans aucune anomalie (groupe témoin)</p> <p>22 865 ayant eu des fœtus ou des nouveau-nés avec des anomalies congénitales (groupe des cas)</p>	<p>4 femmes exposées à la tobramycine</p> <p>2 femmes exposées à la tobramycine</p> <p>Elles ont reçu 40/ 1ml de tobramycine en parenthéral</p> <p>Recommandations du traitement : 2-3 x 1 pendant 5 jours</p>	Toute la grossesse	Aucun risque accru de tératogénicité lié à l'exposition de tobramycine n'a été identifié
------	------	--	-------------------	--	--	--------------------	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Tobramycine (Tobrex® collyre)	0,3% 300mg dans 100ml	1 goutte 3 à 8 x/jour	0,15 mg de tobramycine dans une goutte $x 8 = 1,2$ mg de tobramycine maximum administré/jour	$1,2 \times 0,1 = 0,12$ mg de tobramycine absorbé/jour $1,2 \times 0,9 = 1,08$ mg de tobramycine maximum absorbé/jour	2,16 mg de tobramycine maximum absorbé/jour
(Tobrex® pommade)	300mg dans 100g	2 à 3 applications/jour	0,15mg de tobramycine dans une application $X 3 = 0,45$ mg de tobramycine maximum administré/jour	$0,45 \times 0,1 = 0,045$ mg de chlortétracycline absorbée/jour $0,45 \times 0,9 = 0,405$ mg de chlortétracycline maximum absorbé/jour	0,81 mg de tobramycine maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Tobradex® (collyre)		1 goutte 4 à 6x/jour	0,05mg de dexaméthasone administré dans une goutte $X 6 = 0,3$ mg de dexaméthasone maximum administré/jour	$0,3 \text{ mg} \times 0,1 = 0,03$ mg de dexaméthasone absorbé/jour $0,3 \text{ mg} \times 0,9 = 0,27$ mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour
Déxaméthasone	100mg dans 100ml				
+					
Tobramycine	300mg dans 100ml		0,15mg de tobramycine administrée dans une goutte $X 6 = 0,9$ mg de tobramycine maximum administrée/jour	$0,9 \text{ mg} \times 0,1 = 0,09$ mg de tobramycine absorbée/jour $0,9 \text{ mg} \times 0,9 = 0,81$ mg de tobramycine maximum absorbée/jour	1,62 mg de tobramycine maximum absorbée/jour

Tobramycine 0,3% tube de 5g ou 5mL : La tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse et est donc peu résorbée dans la circulation systémique. La tobramycine existe aussi en solution injectable (intramusculaire, intraveineuse) sous le nom de Nebcine® en 25, 75 et 100 mg c'est-à-dire entre 166 et 666 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

La Tobramycine est indiquée dans le traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites et des ulcères cornéens.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : La tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse et est donc peu résorbée dans la circulation systémique.</p> <p>CRAT : La tobramycine en collyre peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées par cette voie.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1,08 mg de tobramycine maximum absorbé/jour (solution injectable entre 25 et 100 mg).</p>	<p>RCP : En conséquence, le collyre de tobramycine ne sera utilisé, au cours de la grossesse, que si l'indication est clairement établie.</p>	<p style="text-align: center;">ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

b. Néomycine

1. Expériences chez l'animal

Dans une étude de mesure du seuil auditif des rats, les seuils auditifs des groupes traités par la néomycine étaient significativement plus élevés que ceux du groupe ayant reçu une solution saline. Cependant, aucune augmentation du seuil auditif chez la rate-mère n'a été détectée après le traitement aux aminoglycosides. (68)

La néomycine a été administrée dans la nourriture de rates gravides à des doses de 0 ; 62,5 ; 125 ou 250 mg/kg/jour. Il n'y avait pas dans cette étude d'évidence sur les effets tératogènes de la néomycine. (69)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(70)	2000	ANDREW E. CZEIZEL, MAGDA ROCKENBAUER, JØRN OLSEN and HENRIK T. SØRENSEN	Etude cas-témoins	61 016 38 151 (groupe contrôle) 22 865 (groupe cas)	14 femmes exposées à la néomycine 12 femmes exposées à la néomycine Elles ont reçu 250 mg 1 à 2 cp 2x/jour de néomycine par voie orale pendant 5 jours.	Pendant le 2 ^{ème} et le 3 ^{ème} trimestre de grossesse	La néomycine orale pendant la grossesse ne présente aucun risque tératogène détectable pour le fœtus, lorsqu'elle est limitée à des perturbations structurelles du développement.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Atébémyxine®, Cébémyxine® collyre		1 goutte 3 à 8x/jour			
Polymixine B sulfate	100 000 UI dans 10 ml 1 UI = 0,12µg donc 12mg dans 10 ml		0,06mg de polymixine B dans une goutte X 8 = 0,48 mg de polymixine B maximum administré/jour	0,48 x 0,1 = 0,048mg de polymixine B absorbé/jour 0,48 x 0,9 = 0,432mg de polymixine B maximum absorbé/jour	0,864 mg de polymixine B maximum absorbé/jour
+					
Néomycine	34 000 UI dans 10 ml		170 UI de néomycine dans une goutte X 8 = 1360 UI de néomycine maximum administré/jour	1360 x 0,1 = 136 UI de néomycine absorbé/jour 1360 x 0,9 = 1224 UI de néomycine maximum absorbé/jour	2448 UI de néomycine maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Cidermex® pommade ophtalmique		1 application 1 à 2 x/jour			0,018 mg de triamcinolone maximum absorbé/jour
Triamcinolone acétonide	0,1% 100mg dans 100g		0,05 mg de triamcinolone dans une application X 2 = 0,1mg de triamcinolone maximum administré/jour	0,1 x 0,1 = 0,001mg de triamcinolone absorbé/jour 0,1 x 0,9 = 0,009mg de triamcinolone maximum absorbé/jour	
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100g		175 UI de néomycine dans une application	350 x 0,1 = 35 UI de néomycine absorbé/jour	630 UI de néomycine maximum absorbé/jour

			X 2 = 350 UI de néomycine maximum administré/jour	350 x 0,9 = 315 UI de néomycine maximum absorbé/jour	
--	--	--	---	--	--

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Chibro-cadron® (collyre)		1 goutte 3 à 6x/jour	0,05mg de dexaméthasone administré dans une goutte X 6 = 0,3 mg de dexaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de dexaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour	0,54mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour
Dexaméthasone	100mg dans 100ml				
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100ml Donc		175 UI de néomycine administré dans une goutte X 6 = 1050 UI de néomycine maximum administré/jour	1050 x 0,1 = 105 UI de néomycine absorbé/jour 1050 x 0,9 = 945 UI de néomycine maximum absorbé/jour	1890 UI de néomycine maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Maxidrol® (collyre)		1 goutte 3 à 6x/jour	0,05mg de dexaméthasone administré dans une goutte X 6 = 0,3 mg de dexaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de dexaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour
Dexaméthasone	100mg dans 100ml				
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100ml		175 UI de néomycine administré dans une goutte X 6 = 1050 UI de néomycine maximum administré/jour	1050 x 0,1 = 105 UI de néomycine absorbé/jour 1050 x 0,9 = 945 UI de néomycine maximum absorbé/jour	1890 UI de néomycine maximum absorbé/jour
+					

Polymixine B	600 000 UI dans 100ml		300 UI de polymixine B administré dans une goutte X 6 = 1800 UI de polymixine B maximum administré/jour	1800 x 0,1 = 180 UI de polymixine B absorbé/jour 1800 x 0,9 = 1620 UI de polymixine B absorbé/jour	3240 UI de polymixine B absorbé/jour
---------------------	-----------------------	--	--	---	--------------------------------------

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Maxidrol® (pommade)					
Déxaméthasone	100mg dans 100g	1 application 1 à 2x/jour	0,05mg de déxaméthasone administré dans une application X 2 = 0,1 mg de déxaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de déxaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100g		175 UI de néomycine administré dans une application X 2 = 350 UI de néomycine maximum administré/jour	350 x 0,1 = 35 UI de néomycine absorbé/jour 350 x 0,9 = 315 UI de néomycine maximum absorbé/jour	630 UI de néomycine maximum absorbé/jour
+					
Polymixine B	600 000 UI dans 100g		300 UI de polymixine B administré dans une application X 2 = 600 UI de polymixine B maximum administré/jour	600 x 0,1 = 60 UI de polymixine B absorbé/jour 600 x 0,9 = 540 UI de polymixine B absorbé/jour	1080 UI de polymixine B absorbé/jour

En usage topique, la néomycine pénètre mal la cornée.

4. Conclusion

La néomycine est indiquée dans le traitement local antibactérien de l'œil.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : En usage topique, la néomycine pénètre mal la cornée. La néomycine en collyre et pommade ophtalmique peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées avec ces formulations.</p> <p>CRAT : La néomycine en collyre et pommade ophtalmique peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées avec ces formulations.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1224 UI de néomycine maximum absorbé/jour.</p>	<p>Données de la littérature :</p> <p>(∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans une étude. 	<p style="text-align: center;">ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

c. Polymyxine B

1. Expériences chez l'animal

Dans une étude chez le rat, la polymyxine B n'a pas augmenté l'incidence des maladies congénitales avec une dose de 5 mg/kg/jour en sous-cutané. La polymyxine B a produit l'avortement et la mort de certains fœtus de rats. (71)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(72)	2005	Z. Kazy E. Puh'ó A.E. Czeizel	Etude cas-témoins	38 151 contrôles 22 843 cas de maladies congénitales	13 exposées à la polymyxine B 6 exposées à la polymyxine B Polymyxine B à 0,5-1 millions d'UI en parentérale pendant 3 à 12 jours pour traiter une infection grave des voies urinaires	3 au 1 ^{er} trimestre de grossesse 2 malformations cardiovasculaires (1 ^{er} , 3 ^{ème} mois de grossesse) ; 1 défaut du tube neural (7 ^{ème} mois) ; 1 microcéphalie, (5 ^{ème} mois) ; 1 défaut de réduction du membre, (5 ^{ème} mois) ; 1 talipes congénitales equinovarus, (1 ^{er} mois).	Il n'y a aucune preuve de tératogénicité avec le traitement parentéral à la polymyxine B

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Atébémyxine®, Cébémyxine® collyre		1 goutte 3 à 8x/jour			
Polymixine B sulfate	100 000 UI dans 10 ml 1 UI = 0,12µg donc 12mg dans 10 ml		0,06mg de polymixine B dans une goutte X 8 = 0,48 mg de polymixine B maximum administré/jour	0,48 x 0,1 = 0,048mg de polymixine B absorbé/jour 0,48 x 0,9 = 0,432mg de polymixine B maximum absorbé/jour	0,864mg de polymixine B maximum absorbé/jour
+					
Néomycine	34 000 UI dans 10 ml		170 UI de néomycine dans une goutte X 8 = 1360 UI de néomycine maximum administré/jour	1360 x 0,1 = 136 UI de néomycine absorbé/jour 1360 x 0,9 = 1224 UI de néomycine maximum absorbé/jour	2448 UI de néomycine maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Maxidrol® (collyre)		1 goutte 3 à 6x/jour			
Déxaméthasone	100mg dans 100ml		0,05mg de déxaméthasone administré dans une goutte X 6 = 0,3 mg de déxaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de déxaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100ml		175 UI de néomycine administré dans une goutte X 6 = 1050 UI de néomycine maximum administré/jour	1050 x 0,1 = 105 UI de néomycine absorbé/jour 1050 x 0,9 = 945 UI de néomycine maximum absorbé/jour	1890 UI de néomycine maximum absorbé/jour
+					

Polymixine B	600 000 UI dans 100ml		300 UI de polymixine B administré dans une goutte X 6 = 1800 UI de polymixine B maximum administré/jour	1800 x 0,1 = 180 UI de polymixine B absorbé/jour 1800 x 0,9 = 1620 UI de polymixine B absorbé/jour	3240 UI de polymixine B absorbé/jour
---------------------	-----------------------	--	--	---	--------------------------------------

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Maxidrol® (pommade)					
Déxaméthasone	100mg dans 100g	1 application 1 à 2x/jour	0,05mg de déxaméthasone administré dans une application X 2 = 0,1 mg de déxaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de déxaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100g		175 UI de néomycine administré dans une application X 2 = 350 UI de néomycine maximum administré/jour	350 x 0,1 = 35 UI de néomycine absorbé/jour 350 x 0,9 = 315 UI de néomycine maximum absorbé/jour	630 UI de néomycine maximum absorbé/jour
+					
Polymixine B	600 000 UI dans 100g		300 UI de polymixine B administré dans une application X 2 = 600 UI de polymixine B maximum administré/jour	600 x 0,1 = 60 UI de polymixine B absorbé/jour 600 x 0,9 = 540 UI de polymixine B absorbé/jour	1080 UI de polymixine B absorbé/jour

En usage topique, la polymixine B pénètre mal la cornée.

4. Conclusion

La Polymixine B est indiquée dans le traitement local antibactérien de l'œil.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : En usage topique, la polymyxine B pénètrent mal la cornée.</p> <p>CRAT : La polymyxine B en collyre et pommade ophtalmique peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées avec ces formulations.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 0,432mg de polymyxine B maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Il n'y a pas de données disponibles concernant la sécurité de la polymyxine B chez les femelles gestantes.</p>	<p style="text-align: center;">ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

d. Gentamicine

1. Expériences chez l'animal

L'administration de gentamicine par voie intramusculaire à des rates gravidés a provoqué des lésions tubulaires focales dans le rein en développement et un taux réduit de néphrogenèse précoce. (73)

Une néphrotoxicité in utero chez des rates gravidés traitées par gentamicine a été découverte. Elle démontre la toxicité possible de la gentamicine sur les reins du fœtus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. (74)

Le développement du rein peut être altéré après avoir traité des rates gestantes avec la gentamicine. Ce modèle de néphrotoxicité in utero est dose-dépendant. Les structures matures et/ou immatures pourraient être affectées. (75)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(70)	2000	ANDREW E. CZEIZEL, MAGDA ROCKENBAUER, JØRN OLSEN and HENRIK T. SØRENSEN	Etude cas-témoins	61 016 38 151 (groupe contrôle) 22 865 (groupe cas)	19 femmes exposées à la néomycine 19 femmes exposées à la gentamicine Elles ont reçu 40/2 ml 1 à 2/jour de gentamicine par voie parentérale pendant 5 jours.	Pendant le 2 ^{ème} et le 3 ^{ème} trimestre de grossesse	La gentamicine parentérale pendant la grossesse ne présente aucun risque tératogène détectable pour le fœtus, lorsqu'elles sont limitées à des perturbations structurelles du développement.
(76)	2005	Gregory J. Locksmith, MD, Anita Chin, MD, Tammy Vu, MD, Karen E. Shattuck, MD, and Gary D. V. Hankins, MD	Etude de pharmacocinétique	38	18 femmes recevant 5,1 mg/kg 1x/jour. 20 femmes recevant 120 mg de gentamicine suivi de 80 mg toutes les 8 heures.	>34 ^{ème} semaine de gestation	Aucun effet indésirable du traitement à forte dose n'a été noté.
(77)	2006	Allison Kirkwood, BSc (Pharm), Connie Harris, PharmD, Niki Timar, MSc, Aud(C),	Selection des femmes sur dossier dont les	52 dossiers	40 naissances vivantes	L'âge gestationnel moyen au moment de	L'exposition in utero à la gentamicine n'a pas entraîné d'augmentation des troubles auditifs

		Gideon Koren, MD	enfants sont nés entre janvier 2002 et avril 2006 à l'hôpital général de Victoria.		<p>8 pertes fœtales dont 2 IVG</p> <p>Elles ont reçu en moyenne de la gentamicine par voie intramusculaire trois fois par jour, la dose a été utilisée pendant une durée moyenne de 2,7 +/- 2,3 jours, ce qui donne une dose cumulative moyenne de 764 +/- 600 mg de gentamicine.</p> <p>La pyélonéphrite était la principale indication de l'utilisation de la gentamicine suivie de la chorioamnionite.</p>	l'exposition était de 28 semaines.	chez les nourrissons testés dans cette cohorte.
--	--	------------------	--	--	---	------------------------------------	---

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Indobiotic® (collyre)		1 goutte 4x/jour	0,05mg d'indométhacine administré dans une goutte X 4 = 0,2 mg d'indométhacine maximum administré/jour	0,2 mg x 0,1 = 0,02 mg d'indométhacine absorbé/jour 0,2 mg x 0,9 = 0,18 mg d'indométhacine maximum absorbé/jour	0,36 mg d'indométhacine maximum absorbé/jour
Indométacine	1mg dans 1ml				
+					
Gentamicine	3000 UI dans 1ml → 614 UI/mg de sulfate de gentamicine selon OMS Donc 4,89 mg dans 1 ml		0,244 mg de gentamicine administrée dans une goutte X 4 = 0,978 mg de gentamicine maximum administrée/jour	0,978 mg x 0,1 = 0,0978 mg de gentamicine absorbée/jour 0,978mg x 0,9 = 0,88 mg de gentamicine maximum absorbée/jour	1,76 mg de gentamicine maximum absorbée/jour

4. Conclusion

La Gentamicine est indiquée dans le traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Toutefois, par rapport à la forme collyre, le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible.</p> <p>CRAT : La gentamicine en collyre peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées par cette voie.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 0,88mg de gentamicine maximum absorbée/jour/œil Les posologies par voie parentérale sont de 3 à 8mg/kg/j (RCP Gentamicine Panpharma)</p>	<p>RCP : En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. A éviter par prudence durant la grossesse en raison d'un risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité fœtales.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une néphrotoxicité a été observée dans 3 études. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

4. Tétracyclines

a. Chlortétracycline

1. Expériences chez l'animal

Chez le rat des malformations de la dentition (inhibition de la minéralisation de l'os) ont été signalés chez des rats après l'administration par voie orale d'environ 250 mg/kg. Après l'administration de 150 à 200 mg et à 500 mg/kg par voie orale de tétracycline à des rates gravides, aucune malformation des membres n'a été observée chez la progéniture. (78)

Deux autres études ont suggéré que le traitement à la tétracycline de rates gravides entraînait un développement anormal des tissus lymphatiques et thymiques (79,80).

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(81)	2017	Flory T. Muanda, Odile Sheehy and Anick Bérard	Etude de cohorte	124 879 124 469 non exposées 410 exposées aux tétracyclines	410 exposées aux tétracyclines	1 ^{er} trimestre de grossesse	Augmentation non significative du risque de malformations du système circulatoire (x2) et des malformations ventriculaires/atrial et défauts septal (x3).
(82)	1964	Blattner, Lunin	Case reports	9	9 enfants entre 3 et 6 ans dont les mères ont été traitées avec des tétracyclines durant leur grossesse	Toute la grossesse	Chez 7 enfants : Lorsque les tétracyclines ont été administrées après le quatrième mois de grossesse des changements dentaires ont été constatés chez tous les enfants (coloration jaune des dents, pourriture et l'hypoplasie de l'émail des dents). Lorsque le médicament avait été administré avant le quatrième mois de grossesse, aucune anomalie dentaire n'a été constatée. Pas de relation claire entre le type de tétracycline utilisée, la dose et la durée du traitement n'a émergé de ces observations.
(83)	1964	Allen H. Kline, MD, Russell J. Blattner, MD, and Martin Lunin, DDS, Houston	Etude prospective	13	13 enfants dont 9 mères ont reçu de la tétracycline : 1,8 à 21 mg	<u>Tétracycline</u> donnée au-delà de 4 mois de gestation	<u>Tétracycline</u> : 7 des 9 enfants ont montré une fluorescence jaune positive indiquant un dépôt de tétracycline dans les tissus calcifiants ; 6 ont présenté des caries et quatre ont eu une hypoplasie de l'émail.
(84)	1966	AUSTIN H. KUTSCHER, D.D.S. EDWARD V. ZEGARELLI, D.D.S.,M.S. HAROLD M. M. TOVELL,	Case reports	1	1 mère a reçu 20,75 mg de tétracycline	Toute la grossesse	Coloration jaune des dents chez un enfant de 3 ans.

		M.D. BURTON HOCHBERG, D.D.S. JOEL HA UPTMA~. D.D.S.					
(85)	2000	Andrew E. Czeizel, Magda Rockenbauer	Etude cas- témoins hongroise de 1980-1996	61 016 38151 bébés sans malformations 22 865 bébés avec malformations	214 mères traitées avec de l'oxytétracycline 216 mères traitées avec de l'oxytétracycline Elles ont reçu 270 mg d'oxytétracycline par voir orale 4 x 2 cp = 2160 mg/jour	Pendant le 2 ^{ème} mois de la grossesse	Le traitement avec l'oxytétracycline pendant le deuxième mois de grossesse présente un risque tératogène pour le fœtus : anomalies du tube neural, les fentes palatines, malformations cardiovasculaires.

(86)	1997	ANDREW E. CZEIZEL, MD, DSc, AND MAGDA ROCKENBAUER, PhD	A large population-based data set of the Hungarian-case Control Surveillance of Congenital Abnormalities	51 319 32804 des bébés sans malformations 18515 des bébés avec malformations	63 des mères traitées avec de la doxycycline 56 des mères traitées avec de la doxycycline Dans la majorité des cas elles ont reçu 100 mg de doxycycline 2x/jour le 1 ^{er} jour et 100 mg/jour les 6 à 14 jours suivant par voie orale.	Toute la grossesse	Le traitement à la doxycycline pendant la grossesse présente un risque tératogène très faible, voire nul, pour le fœtus. Ainsi, si un traitement à la doxycycline est nécessaire pendant la grossesse, il ne semble pas y avoir de contre-indication.
(87)	2007	Erzsebet H. Puhó, M.Sc., Melinda Szunyogh, M.Sc., Júlia Mezőtneki, Ph.D., Andrew E. Czeizel, M.D., Ph.D., Doct. Sci.	Etude cas-témoins	59 019 38151 bébés sans malformations (groupe des témoins) 20868 bébés malformés	166 exposées à l'oxytétracycline 8 exposées à l'oxytétracycline.	Traitées pour des maladies infectieuses aiguës pendant le 3 ^e et 4 ^e mois de grossesse	Cette étude a confirmé l'effet de l'oxytétracycline sur la fente orofaciale (FCO)

				(groupe des cas)			
(88)	2011	Ditte Mølgaard-Nielsen and Anders Hviid	Etude de cohorte au Danemark 1996-2008	806 011 naissances	2 mères exposées à la doxycycline/tétracycline	2 ^{ème} mois de la grossesse	Risque accru de fente labiale avec ou sans fente palatine associé à l'utilisation de la doxycycline/tétracycline au deuxième mois de grossesse.
(89)	1965	SIDNEY Q. COHLAN, M.D.	Case reports	1	1 mère a reçu 1g/jour de tétracycline par voie orale pendant 3 jours	3 ^{ème} trimestre de grossesse	L'utilisation de tétracyclines au cours des 2 ^e et 3 ^{ème} trimestre de la grossesse doit être limitée à des indications spécifiques et lorsqu'il n'existe pas d'autres antibiotiques adéquats : coloration de la dentition et calcification de l'émail.
(90)	2017	Flory T. Muanda MD, Odile Sheehy MSc, Anick Berard PhD	Etude cas-témoins au Québec 1998-2009	95722 grossesses	315 mères exposées aux tétracyclines	Toute la grossesse	L'utilisation de tétracyclines en début de grossesse a été associée à un risque accru d'avortement spontané.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Chlortétracycline (Auréomycine Monot®)	3% 3g dans 100g	2 à 3 applications/jour	0,0015g de chlortétracycline dans une application X 3 = 0,0045g de chlortétracycline maximum administré/jour	0,0045 x 0,1 = 0,00045g de chlortétracycline absorbée 0,0045 x 0,9 = 0,00405g de chlortétracycline maximum absorbé	0,0081g de chlortétracycline maximum absorbé/jour
Chlortétracycline (Auréomycine Evans®) = pommades ophtalmiques	1% 1g dans 100g	1 à 2 applications/jour	0,0005g de chlortétracycline dans une application X 3 = 0,001g de chlortétracycline maximum administré/jour	0,001 x 0,1 = 0,0001g de chlortétracycline absorbée/jour 0,001 x 0,9 = 0,0009g de chlortétracycline maximum absorbé/jour	0,0018g de chlortétracycline maximum absorbé/jour

Chlortétracycline pommade à 1% (1g dans 100g) tube de 5g : La chlortétracycline présente une mauvaise pénétration transcornéenne sur l'œil sain. Cette pénétration augmente de façon significative en cas de lésion de l'épithélium cornéen.

4. Conclusion

La Chlortétracycline est indiquée dans le traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet, trachome.

Les +	Les -	Conclusion
RCP : La chlortétracycline présente une mauvaise pénétration transcornéenne sur l'œil sain. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)	RCP : En conséquence, l'utilisation de l'Auréomycine®, pommade ophtalmique, est envisageable au cours du premier trimestre de la grossesse, et à éviter par prudence à partir du deuxième trimestre.	1 ^{er} trimestre de grossesse : ASMINISTRATION POSSIBLE

<p>- Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. PK : 0,00405g de chlortétracycline maximum absorbé/jour.</p>	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans 3 études. - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études (en particulier pendant le 1^{er} trimestre de grossesse). 	<p>2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse : A EVITER</p>
--	---	---

5. Acide fusidique

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

L'acide fusidique est classé dans la catégorie C de la FDA

Dans les études tératogénicité, la progéniture ne présentait aucun changement morbide. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fucidin® systémique pendant la grossesse. (91)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Fusidique acide (Fucitalmic® gel ophtalmique)	1% 1g dans 100g	1 goutte 2x/jour	0,5 mg d'acide fusidique dans une goutte X 2 = 1mg d'acide fusidique maximum administré/jour	1 mg x 0,1 = 0,1 mg d'acide fusidique absorbé/jour 1mg x 0,9 = 0,9mg d'acide fusidique maximum absorbé/jour	1,8 mg d'acide fusidique maximum absorbé/jour

L'acide fusidique pénètre bien dans l'humeur aqueuse.

4. Conclusion

L'acide fusidique est indiqué dans le traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : L'utilisation de l'acide fusidique est possible quel que soit le terme de la grossesse, en raison des faibles quantités administrées par cette voie.</p> <p>PK : 0,9mg d'acide fusidique maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : En raison du bénéfice thérapeutique attendu, l'utilisation d'acide fusidique peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire, malgré des données cliniques limitées. L'acide fusidique pénètre bien dans l'humeur aqueuse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catégorie C FDA 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

6. Rifamycine

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Rifamycine (Rifamycine Chibret® pommade)	1 000 000 UI dans 100g Selon l'OMS : 0,001127mg/UI Donc 1127 mg dans 100g	1 à 2 applications/jour	0,56 mg de rifamycine dans une application X2 = 1,12 mg de rifamycine maximum administrée/jour	1,12 mg x 0,1 = 0,112 mg de rifamycine absorbée/jour 1,12 mg x 0,9 = 1,008 mg de rifamycine maximum absorbée/jour	2,016 mg de rifamycine maximum absorbée/jour
(Rifamycine Chibret® collyre)	1 000 000 UI dans 100ml Selon l'OMS : 0,001127mg/UI Donc 1127mg dans 100ml	1 à 2 gouttes 4 à 6x/jour	0,56mg de rifamycine dans une goutte X12 = 6,72mg de rifamycine	6,72 mg x 0,1 = 0,672 mg de rifamycine absorbée/jour 6,72 mg x 0,9 = 6,048 mg de	12,096 mg de rifamycine maximum absorbée/jour

			maximum administrée/jour	rifamycine maximum absorbée/jour	
--	--	--	--------------------------	----------------------------------	--

4. Conclusion

La Rifamycine est indiquée dans le traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites et des ulcères cornéens.

Les +	Les -	Conclusion
PK : 6,048 mg de rifamycine maximum absorbé/jour/oeil.	<p>RCP : En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. En conséquence, l'utilisation de ce collyre ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

C. Anti-inflammatoires

1. Corticoïdes

a. Triamcinolone acétonide

1. Expériences chez l'animal

L'acétonide de triamcinolone administrée par voie intramusculaire à des souris a provoqué une résorption fœtale excessive à des doses de 0,025 mg x 4 ou plus. Les doses de 0,0125 à 0,001 mg/jour ont provoqué des fentes palatines. (92)

Des fentes palatines se sont développées dans les fœtus de lapins recevant quotidiennement des doses de 0,2 mg à 2 mg/jour en intramusculaire. Mais à partir de 4mg/jour intramusculaire, il n'y avait que des résorptions fœtales. (93)

La triamcinolone a produit des fentes palatines chez les fœtus. La fréquence totale et les différents types de fentes palatines étaient dose-dépendant. (94)

Chez des femelles singes en gestation, la triamcinolone acétonide (TAC) en intramusculaire a provoqué des malformations crânio-faciales et du système nerveux central. (95, 96, 97, 98)

L'utilisation thérapeutique de l'acétonide de triamcinolone n'est pas susceptible d'entraîner un niveau d'exposition élevé à ces malformations car les doses de TAC étaient environ 10 x la dose thérapeutique humaine. (99)

La TAC administrée à fortes doses par voie parentérale, a produit des anomalies structurelles et des retards de croissance graves chez les primates non humains. (100)

L'exposition à la TAC a provoqué des hypoplasies pulmonaires chez les fœtus de macaques exposés à la triamcinolone. (101)

La TAC en intramusculaire provoque des fentes palatines chez les rats et les souris. (102, 103)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(100)	1990	Vern L. Katz, MD, John M. Thorp, Jr., MD, and Watson A. Bowes, Jr., MD	Case report	1	1 femme enceinte qui a appliqué 40 mg/jour de crème à la triamcinolone sur ses jambes, son abdomen et ses extrémités en raison d'une dermatite atopique	De la 12 ^{ème} à la 29 ^{ème} semaine de gestation.	Le nourrisson présentait un retard de croissance symétrique, peut-être dû à une exposition à la triamcinolone acétonide.
(104)	1999	Suzan L. Carmichael* and Gary M. Shaw	Etude cas-témoins	2 033 734 contrôles 1299 cas	3 exposées aux corticoïdes 10 exposées aux corticoïdes dont 1 au triamcinolone acetonide	4 premiers mois de grossesse	L'utilisation de corticostéroïdes a été associée à un risque accru de fente labiale isolée avec ou sans fente palatine (rapport de cotes 4,3, intervalle de confiance à 95 % 1,1-17,2) et de fente palatine isolée.
(105)	2007	Suzan L. Carmichael, PhD; Gary M. Shaw, DrPH; Chen Ma, MA; Martha M. Werler, ScD,	Etude cas-témoins	5 912 4 143 contrôles	9	4 semaines avant jusqu'à 12 semaines après la conception	OR : (95% CI) =2

		MPH; Sonja A. Rasmussen, MD; Edward J. Lammer, MD;		1 769 cas	6 (5 cas de fentes labiales avec ou sans fentes palatines et 1 cas de fentes palatines)		
(106)	2003	Matthew J. Edwards, Kingsley Agho, John Attia, Pedro Diaz, Teresa Hayes, Alice Illingworth, and Laurence G. Roddick	Etude cas-témoins	106 58 contrôles 48 cas	1 femme a reçu des corticoïdes en topique pour dermatites ou eczéma 9 femmes ont reçu des corticoïdes en topique pour dermatites ou eczéma	1 ^{er} trimestre de grossesse	1 utilisation de triamcinolone La principale conclusion est la forte association entre l'utilisation topique de stéroïdes et l'apparition de fente labiale/palatine.
(107)	1997	ANDREW E. CZEIZEL AND MAGDAROCKENBAUER	Etude cas-témoins	56 557 35 727 Contrôles Utilisation de corticostéroïdes en systémique, pommade ou en spray	392 dont 5 avec de la triamcinolone en systémique à 4 mg/ampoule et 25 avec de la triamcinolone en pommade	Toute la grossesse	Il y a un risque très faible pour les nouveaux nés dont les mères ont été traitées avec un corticostéroïde pendant la grossesse : ils présentent peu ou aucun risque tératogène pour le fœtus.

				20 830 cas	616 dont 1 avec de la triamcinolone en systémique à 4 mg/ampoule et 18 avec de la triamcinolone en pommade		
(108)	2014	Hildur Skuladottir, Allen J. Wilcox, Chen Ma, Edward J. Lammer, Sonja A. Rasmussen, Martha M. Werler, Gary M. Shaw, and Suzan L. Carmichael	Etude cas-témoins	8 294 5 922 contrôles 2 372 cas (fentes labiales +/- fentes palatines, ou seulement fentes palatines)	4 femmes exposées au triamcinolone 2 femmes exposées au triamcinolone	4 semaines avant et jusqu'à 12 semaines après la conception	L'utilisation pendant la grossesse de corticostéroïdes n'est pas associée à l'accouchement d'un nourrisson présentant une fente orofaciale
(109)	1998	ELVIRA RODRI'GUEZ-PINILLA AND M. LUISA MARTI'NEZ-FRI'AS	Etude cas-témoins	1184 nouveaux nés avec des fentes orales (cas)	5 exposés aux cortico-stéroïdes en systémique 1 cas de fente labiale + fente palatine avec de la triamcinolone	1 ^{er} trimestre de grossesse	Il a été associé une fente labiale due à une exposition aux corticostéroïdes chez la femme enceinte, sur la base d'un petit nombre d'enfants atteints exposés.

				12 293 contrôles	8 mg/jour en systémique 10 exposés aux cortico-stéroïdes en systémique		
--	--	--	--	---------------------	--	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Cidermex® pommade ophtalmique		1 application 1 à 2 x/jour			
Triamcinolone acétonide	0,1% 100mg dans 100g		0,05 mg de triamcinolone dans une application X 2 = 0,1mg de triamcinolone maximum administré/jour	0,1 x 0,1 = 0,001mg de triamcinolone absorbé/jour 0,1 x 0,9 = 0,009mg de triamcinolone maximum absorbé/jour	0,018 mg de triamcinolone maximum absorbé/jour
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100g		175 UI de néomycine dans une application X 2 = 350 UI de néomycine maximum administré/jour	350 x 0,1 = 35 UI de néomycine absorbé/jour 350 x 0,9 = 315 UI de néomycine maximum absorbé/jour	630 UI de néomycine maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Triamcinolone acétonide est indiqué dans le traitement local anti-inflammatoire de l'œil et de ses annexes.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible.</p> <p>CRAT : L'utilisation de la triamcinolone est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans 2 études. <p>PK : 0,009mg de triamcinolone maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : L'utilisation de Cidermex® (triamcinolone acétonide + néomycine), pommade ophtalmique, est à éviter par prudence au cours de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études. - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

b. Hydrocortisone

1. Expériences chez l'animal

Chez des souris gestantes traitées par glucocorticoïdes, des fentes palatines ont été observées chez les fœtus. Dans cette étude, la dexaméthasone était au moins 300 fois plus tératogène que l'hydrocortisone. (110)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(109)	1998	ELVIRA RODRI'GUE Z-PINILLA AND M. LUISA MARTI'NEZ-FRI'AS	Etude cas-témoins	1184 nouveaux nés avec des fentes orales (cas) 12 293 contrôles	5 exposés aux cortico-stéroïdes en systémique 1 cas de fentes orales avec de l'hydrocortisone 40mg/jour en systémique 10 exposés aux cortico-stéroïdes en systémique	1 ^{er} trimestre de grossesse	Il a été associé une fente buccale à une exposition aux corticostéroïdes chez la femme enceinte, sur la base d'un petit nombre d'enfants atteints exposés.
(104)	1999	Suzan L. Carmichael* and Gary M. Shaw	Etude cas-témoins	734 contrôles 1299 cas	3 exposées aux corticoïdes dont 1 à l'hydrocortisone 10 exposées aux corticoïdes	4 premiers mois de grossesse	L'utilisation de corticostéroïdes a été associée à un risque accru de fente labiale isolée avec ou sans fente palatine (rapport de cotes 4,3, intervalle de confiance à 95 % 1,1-17,2) et de fente palatine isolée.
(107)	1997	ANDREW E. CZEIZEL AND MAGDAROC KENBAUER	Etude cas-témoins (1980-1994)	20 830 cas 35 727 contrôles	322 exposées aux corticostéroïdes par voie orale et 73 exposées aux corticostéroïdes en pommade 503 exposées aux corticostéroïdes par voie orale et 118 exposées aux	1 ^{er} trimestre de grossesse	Le risque absolu d'un traitement aux corticostéroïdes par voie orale et par pommade était faible pendant la grossesse et particulièrement au cours des deuxièmes et troisièmes mois de gestation, c'est-à-dire pendant la période critique des anomalies congénitales majeures. Le rapport de cotes ajusté et l'analyse des paires cas-témoins n'ont montré aucune association entre le taux de différentes anomalies congénitales et le traitement aux corticostéroïdes au cours des

					corticostéroïdes en pommade		deuxièmes et troisièmes mois de gestation. Ainsi, les traitements aux corticostéroïdes pendant la grossesse ne semblent pas augmenter sensiblement le risque d'anomalies congénitales chez l'homme.
(111)	1995	F.C. FRASER AND ANAAR SAJOO	Enquête sur la littérature de 1952 à 1994 : rapports de cas isolés dans les rapports de séries de cas.	18 rapports de cas : 26 exposées dont 7 naissances malformées (4 fentes palatines) 457 exposées dont 16 naissances malformées (2 fentes palatines)	Traitement maternel par des corticostéroïdes (cortisone, cortisol, prednisone, prednisolone ou dexaméthasone)	70 premiers jours de la grossesse	Bien que les données soient peu nombreuses et sujettes à des biais, ils suggèrent que, chez l'homme, le traitement aux corticostéroïdes pendant la grossesse présente peu, voire pas du tout, de risques tératogènes pour le fœtus.
(112)	2003	Pierre Pradat, Elisabeth Robert-Gnansia, Gian Luca Di Tanna, Aldo Rosano,	Base de données MADRE : un recueil d'informations sur les nourrissons	11 150 nourrissons malformés	11 150 nourrissons malformés dont 1931 avec une fente des lèvres +/- fentes labiales +/- fentes palatines	1 ^{er} trimestre de grossesse dont les mères ont été exposées aux corticoïdes	Une légère association est observée entre l'exposition aux corticoïdes à usage systémique et l'apparition de fente labiale avec ou sans fente palatine (RC, 2,59 ; IC à 95%, 1,18-5,67).

		Alessandra Lisi, Pierpaolo Mastroiacovo, and all contributors to the MADRE database	malformés (1990-2002)				
(113)	2007	Suzan L. Carmichael, PhD; Gary M. Shaw, DrPH; Chen Ma, MA; Martha M. Werler, ScD, MPH; Sonja A. Rasmussen, MD; Edward J. Lammer, MD; for the National Birth Defects Prevention Study	Etude cas-témoins sur entretiens téléphoniques	1769 cas (fentes labiale +/- fentes palatines) 4143 témoins	39 exposées aux corticoïdes 72 exposées aux corticoïdes	Entre 4 semaines avant et 12 semaines après la conception	Nos résultats suggèrent un risque modérément accru de fentes labiales +/- fentes palatines chez les femmes qui utilisent des corticostéroïdes en début de grossesse.
(106)	2003	Matthew J. Edwards, Kingsley Agho, John	Etude cas-témoins	58 contrôles	1 : corticoïdes en topique pour dermatites ou eczéma	1 ^{er} trimestre de grossesse	La principale conclusion est la forte association entre l'utilisation topique de stéroïdes et fente labiale/palatine.

		Attia, Pedro Diaz, Teresa Hayes, Alice Illingworth, and Laurence G. Roddick		48 cas de fentes labiales/palati nes	9 : corticoïdes en topique pour dermatites ou eczéma		
--	--	---	--	---	---	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Hydrocortisone (Softacort® collyre)	3,35mg dans 1ml	2 gouttes 4 à 6x/jour	0,1675mg d'hydrocortisone administrée dans une goutte $0,1675 \text{ mg} \times 12 = 2,01 \text{ mg}$ d'hydrocortisone maximum administré/jour	$2,01 \text{ mg} \times 0,1 = 0,201 \text{ mg}$ d'hydrocortisone absorbé/jour $2,01 \text{ mg} \times 0,9 = 1,809 \text{ mg}$ d'hydrocortisone maximum absorbé/jour	3,618 mg d'hydrocortisone maximum absorbé/jour

L'hydrocortisone existe aussi en comprimé à avaler (voir orale) dosé à 10 mg : presque 60 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

L'Hydrocortisone est indiquée dans le traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : L'hydrocortisone peut être utilisée à posologie efficace quels que soient le terme de la grossesse, la voie d'administration et la durée du traitement.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité n'a été observée dans 2 études. <p>PK : 1,809mg d'hydrocortisone maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 10 mg → presque 60 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.</p>	<p>RCP : L'utilisation de Softacort® n'est pas recommandée au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans une étude. - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans certaines études. Ces résultats sont controversés. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

c. Déxaméthasone

1. Expériences chez l'animal

Des doses intramusculaires de dexaméthasone entre 0,25 mg et 2,5 mg ont entraîné la formation de fentes palatines chez les fœtus de lapines en gestation. Aux doses 3,0 mg/jour et 4,0mg/jour, aucune des mères n'a survécu. (114)

Des rates ont reçu des injections sous-cutanées de dexaméthasone de 0,8mg/jour et cela a entraîné des résorptions de fœtus (17 sur 45 fœtus) et des fentes palatines étaient présentes chez 53% des fœtus. (115)

Chez des macaques en gestation, les anomalies squelettiques crâniennes mineures correspondant à une tératogenèse médiée par les glucocorticoïdes. (116)

Dans une autre étude, l'administration de dexaméthasone à des singes gravides a provoqué une dégénérescence et une déplétion des neurones pyramidaux et granulaires dentés de l'hippocampe dans le cerveau de fœtus. (117, 118)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(119)	1993	Marianne Eronen, MD; Anneli Kari, MD; Erkki Pesonen, MD; Mikko Hallman, MD, ScD	Une étude randomisée en double aveugle.	57 nourrissons 28 nourrissons dont les mères ont été traitées avec de la dexaméthasone 29 dont les mères ont été traitées avec un placebo.	28 nourrissons dont les mères ont été traitées avec de la dexaméthasone : 6 mg par voie intramusculaire toutes les 12h soit un total de 4 doses.	Femmes menacées d'accouchement prématuré entre la 24 ^{ème} et la 31 ^{ème} semaine de gestation.	Nos données indiquent que l'administration prénatale de dexaméthasone n'a eu aucun effet constrictif sur le canal artériel du fœtus entre la 24 ^{ème} et la 31 ^{ème} semaine de gestation.
(111)	1995	F.C. FRASER AND ANAAR SAJOO	Enquête sur la littérature de 1952 à 1994 : rapports de cas isolés dans les rapports de séries de cas.	18 rapports de cas : 26 exposées dont 7 naissances malformées (4 fentes palatines) 457 exposées dont 16 naissances malformées (2 fentes palatines)	Traitement maternel par des corticostéroïdes (cortisone, cortisol, prednisone, prednisolone ou dexaméthasone)	70 premiers jours de la grossesse	Bien que les données soient peu nombreuses et sujettes à des biais, ils suggèrent que, chez l'homme, le traitement aux corticostéroïdes pendant la grossesse présente peu, voire pas du tout, de risques tératogènes pour le fœtus.

(107)	1997	ANDREW E. CZEIZEL AND MAGDAROC KENBAUER	Etude cas-témoins (1980-1994)	20 830 cas 35 727 contrôles	322 exposées aux corticostéroïdes par voie orale et 73 exposées aux corticostéroïdes en pommade 503 exposées aux corticostéroïdes par voie orale et 118 exposées aux corticostéroïdes en pommade	1 ^{er} trimestre de grossesse	Le risque absolu d'un traitement aux corticostéroïdes par voie orale et par pommade était faible pendant la grossesse et particulièrement au cours des deuxièmes et troisièmes mois de gestation, c'est-à-dire pendant la période critique des anomalies congénitales majeures. Le rapport de cotes ajusté et l'analyse des paires cas-témoins n'ont montré aucune association entre le taux de différentes anomalies congénitales et le traitement aux corticostéroïdes au cours des deuxièmes et troisièmes mois de gestation. Ainsi, les traitements aux corticostéroïdes pendant la grossesse ne semblent pas augmenter sensiblement le risque d'anomalies congénitales chez l'homme.
(109)	1998	ELVIRA RODRI'GUEZ -PINILLA AND M. LUISA MARTI'NEZ-FRI'AS	Etude cas-témoins	1184 nouveaux nés avec des fentes orales (cas) 12 293 contrôles	5 exposés aux cortico-stéroïdes en systémique 10 exposés aux cortico-stéroïdes en systémique	1 ^{er} trimestre de grossesse	Il a été associé une fente buccale à une exposition aux corticostéroïdes chez la femme enceinte, sur la base d'un petit nombre d'enfants atteints exposés.
(104)	1999	Suzan L. Carmichael*	Etude cas-témoins	734 contrôles	3 exposées aux corticoïdes	4 premiers mois de grossesse	L'utilisation de corticostéroïdes a été associée à un risque accru de fente labiale isolée avec ou sans fente

		and Gary M. Shaw		1299 cas	10 exposées aux corticoïdes dont 1 à la dexaméthasone		palatine (rapport de cotes 4,3, intervalle de confiance à 95 % 1,1-17,2) et de fente palatine isolée.
(120)	1999	Ljubic A, Cvetkovic M, Sulovic V et al	Non précisé	6	6 Une dose unique de dexaméthasone de 4 mg a été appliquée directement sur la musculature fessière du fœtus par injection intramusculaire guidée par ultrasons.	48 heures avant l'accouchement.	Dans cinq cas, l'issue sans incident des fœtus a indiqué qu'un traitement direct aux corticostéroïdes pour fœtus améliorerait la fonction pulmonaire postnatale chez les fœtus prématurés. Il y a eu une mort fœtale in utéro.
(121)	1998	Robert S. Egerman, MD, Brian M. Mercer, MD, Jennifer L. Doss, RN, and Baha M. Sibai, MD	Etude prospective	170 92 femmes ont reçu 8 mg de dexaméthasone par voie orale toutes les 12 heures pour 4 doses 78 ont reçu 6 mg de dexaméthasone	92 femmes ont reçu 8 mg de dexaméthasone par voie orale toutes les 12 heures pour 4 doses 78 ont reçu 6 mg de dexaméthasone	Des femmes à haut risque d'accouchement prématuré entre 24 et 33 semaines de gestation	Aucune différence dans la fréquence du syndrome de détresse respiratoire n'a été constatée entre les groupes par voie orale et intramusculaire (34,3 % contre 29,8 %). La septicémie néonatale et l'hémorragie intraventriculaire étaient significativement plus élevées dans le groupe oral. Il n'y avait pas de différences statistiques dans les fréquences d'entérocologie nécrosante ou de décès néonatal.

				par voie intramusculaire.	par voie intramusculaire. Le régime a été répété chaque semaine jusqu'à la 34e semaine de gestation si l'accouchement n'avait pas encore eu lieu.		
(112)	2003	Pierre Pradat, Elisabeth Robert-Gnansia, Gian Luca Di Tanna, Aldo Rosano, Alessandra Lisi, Pierpaolo Mastroiacovo, and all contributors to the MADRE database	Base de données MADRE : un recueil d'informations sur les nourrissons malformés (1990-2002)	11 150 nourrissons malformés	11 150 nourrissons malformés dont 1931 avec une fente des lèvres +/- fentes labiales +/- fentes palatines	1 ^{er} trimestre de grossesse dont les mères ont été exposées aux corticoïdes	Une légère association est observée entre l'exposition aux corticoïdes à usage systémique et l'apparition de fente labiale avec ou sans fente palatine (RC, 2,59 ; IC à 95%, 1,18-5,67).
(113)	2007	Suzan L. Carmichael, PhD; Gary M. Shaw, DrPH; Chen Ma, MA; Martha M.	Etude cas-témoins sur entretiens téléphoniques	1769 cas (fentes labiales +/- fentes palatines)	39 exposées aux corticoïdes	Entre 4 semaines avant et 12 semaines après la conception	Nos résultats suggèrent un risque modérément accru de fentes labiales +/- fentes palatines chez les femmes qui utilisent des corticostéroïdes en début de grossesse.

		Werler, ScD, MPH; Sonja A. Rasmussen, MD; Edward J. Lammer, MD; for the National Birth Defects Prevention Study		4143 témoins	72 exposées aux corticoïdes		
(106)	2003	Matthew J. Edwards, Kingsley Agho, John Attia, Pedro Diaz, Teresa Hayes, Alice Illingworth, and Laurence G. Roddick	Etude cas-témoins	58 contrôles 48 cas de fentes labiales/palatines	1 : corticoïdes en topique pour dermatites ou eczéma 9 : corticoïdes en topique pour dermatites ou eczéma	1 ^{er} trimestre de grossesse	La principale conclusion est la forte association entre l'utilisation topique de stéroïdes et fente labiale/palatine.
(122)	2001	STEVEN L. BLOOM, MD, JEANNE S. SHEFFIELD, MD, DONALD D. MCINTIRE, PhD,	Non précisé	961 nourrissons dont les mères ont été traitées avec de la dexaméthasone 122 629 ensemble de la population	961 nourrissons dont les mères ont été traitées avec de la dexaméthasone : 5 mg administrés par voie intramusculaire toutes les 12	Entre 24 et 34 semaines de gestation	La dexaméthasone prénatale administrée pour favoriser la maturation du fœtus est associée à une diminution du poids à la naissance.

		AND KENNETH J. LEVENO, MD		2808 témoins appariés	heures pour quatre doses, à toutes les femmes à risque éligibles pour un accouchement entre 24 et 34 semaines de gestation. Le traitement a été répété à 7 jours d'intervalle jusqu'à 34 semaines.		
--	--	---------------------------------	--	--------------------------	---	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Chibro-cadron® (collyre)		1 goutte 3 à 6x/jour	0,05mg de dexaméthasone administré dans une goutte X 6 = 0,3 mg de dexaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de dexaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour	0,54mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour
Dexaméthasone	100mg dans 100ml				
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100ml Donc		175 UI de néomycine administré dans une goutte X 6 = 1050 UI de néomycine maximum administré/jour	1050 x 0,1 = 105 UI de néomycine absorbé/jour 1050 x 0,9 = 945 UI de néomycine maximum absorbé/jour	1890 UI de néomycine maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Frakidex® (collyre)		1 goutte 3 à 6x/jour	0,05mg de dexaméthasone administré dans une goutte X 6 = 0,3 mg de dexaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de dexaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour
Dexaméthasone	100mg dans 100ml				
+					
Framycétine	630 000 UI dans 100ml				
Pas trouvé d'études					
Frakidex® (pommade)					
Dexaméthasone	100mg dans 100g	1 application 1 à 3 x/jour	0,05mg de dexaméthasone administré dans une goutte X 3 = 0,15 mg de	0,15mg x 0,1 = 0,015mg de dexaméthasone absorbé/jour 0,15mg x 0,9 = 0,135mg de	0,27 mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour

+			déxaméthasone maximum administré/jour	déxaméthasone maximum absorbé/jour	
Framycétine Pas trouvé d'études	315 000 UI dans 100g				

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Maxidrol® (collyre)		1 goutte 3 à 6x/jour	0,05mg de déxaméthasone administré dans une goutte X 6 = 0,3 mg de déxaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de déxaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour
Déxaméthasone	100mg dans 100ml				
+					
Néomycine	350 000 UI dans 100ml		175 UI de néomycine administré dans une goutte X 6 = 1050 UI de néomycine maximum administré/jour	1050 x 0,1 = 105 UI de néomycine absorbé/jour 1050 x 0,9 = 945 UI de néomycine maximum absorbé/jour	1890 UI de néomycine maximum absorbé/jour
+					
Polymixine B	600 000 UI dans 100ml		300 UI de polymixine B administré dans une goutte X 6 = 1800 UI de polymixine B maximum administré/jour	1800 x 0,1 = 180 UI de polymixine B absorbé/jour 1800 x 0,9 = 1620 UI de polymixine B absorbé/jour	3240 UI de polymixine B absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Maxidrol® (pommade)		1 application 1 à 2x/jour	0,05mg de déxaméthasone administré dans une application X 2 = 0,1 mg de déxaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de déxaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de déxaméthasone	0,54 mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour
Déxaméthasone	100mg dans 100g				
+					

Néomycine	350 000 UI dans 100g		175 UI de néomycine administré dans une application X 2 = 350 UI de néomycine maximum administré/jour	maximum absorbé/jour 350 x 0,1 = 35 UI de néomycine absorbé/jour 350 x 0,9 = 315 UI de néomycine maximum absorbé/jour	630 UI de néomycine maximum absorbé/jour
Polymixine B	600 000 UI dans 100g		300 UI de polymixine B administré dans une application X 2 = 600 UI de polymixine B maximum administré/jour	600 x 0,1 = 60 UI de polymixine B absorbé/jour 600 x 0,9 = 540 UI de polymixine B absorbé/jour	1080 UI de polymixine B absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Sterdex® (pommade)		1 à 3 applications /jour	0,05 µg de dexaméthasone dans une application X3 = 0,15 µg de dexaméthasone maximum administré/jour	0,15 µg x 0,1 = 0,015 µg de dexaméthasone absorbé/jour 0,15 µg x 0,9 = 0,135 µg de dexaméthasone maximum absorbé/jour	0,27 µg de dexaméthasone maximum absorbé/jour
Déxaméthasone	0,267 mg par unidose (labo 267mg)				
Oxytétracycline	1,335 mg par unidose (labo 267mg)		0,25 µg d'oxytétracycline dans une application X3 = 0,75 µg d'oxytétracycline maximum administré/jour	0,75 µg x 0,1 = 0,075 µg d'oxytétracycline absorbé/jour 0,75 µg x 0,9 = 0,675 µg d'oxytétracycline maximum absorbé/jour	1,35 µg d'oxytétracycline maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Tobradex® (collyre)					
Déxaméthasone	100mg dans 100ml	1 goutte 4 à 6x/jour	0,05mg de déxaméthasone administré dans une goutte X 6 = 0,3 mg de déxaméthasone maximum administré/jour	0,3mg x 0,1 = 0,03mg de déxaméthasone absorbé/jour 0,3mg x 0,9 = 0,27mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour	0,54 mg de déxaméthasone maximum absorbé/jour
+					
Tobramycine	300mg dans 100ml		0,15mg de tobramycine administrée dans une goutte X 6 = 0,9mg de tobramycine maximum administrée/jour	0,9mg x 0,1 = 0,09mg de tobramycine absorbée/jour 0,9mg x 0,9 = 0,81mg de tobramycine maximum absorbée/jour	1,62 mg de tobramycine maximum absorbée/jour

4. Conclusion

La Déxaméthasone est indiquée dans le traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Par voie locale, la dexaméthasone peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité n'a été observée dans plusieurs études. <p>PK : 0,27mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Dexafree®, collyre en solution en récipient unidose pendant la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études. - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans certaines études. Ces résultats sont controversés. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

d. Fluorométholone

1. Expériences chez l'animal

Le fluorométholone est embryocide et tératogène chez des lapines en gestation lorsqu'il est appliqué oculairement. Des pertes fœtales et des anomalies fœtales liées à la dose ont été observées, notamment une fente palatine, une cage thoracique déformée, des membres anormaux et des anomalies neurales telles que l'encéphalocèle, le craniorachischisis et le spina-bifida. (123)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le fluorométholone chez les femmes enceintes, et on ne sait pas si le fluorométholone peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. (123)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Fluorométholone (Flucon® collyre)	0,1% 0,10g(100mg) dans 100ml	1 goutte 3x/jour	0,05mg de fluorométholone administrée dans une goutte X 3 = 0,15 mg de fluorométholone maximum administré/jour	0,15mg x 0,1 = 0,015mg de fluorométholone absorbé/jour 0,15mg x 0,9 = 0,135mg de fluorométholone maximum absorbé/jour	0,27 mg de fluorométholone maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Fluorométholone est indiqué dans le traitement des affections allergiques conjonctivo-palpébrales, kératites, uvéites antérieures, réactions inflammatoires post-opératoires, état inflammatoire du globe oculaire associé à un glaucome.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : L'utilisation de la fluorométholone est possible quel que soit le terme de la grossesse. De principe, on comprimera l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation, afin de réduire l'absorption systémique.</p> <p>PK : 0,135mg de fluorométholone maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : En cas d'utilisation prolongée, le Flucon® collyre n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Données de la littérature : (Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité a été observée. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

2. AINS

a. Indométacine

1. Expériences chez l'animal

L'indométacine administrée chez des rates gravides par intubation gastrique était non tératogène malgré un taux de mortalité maternelle de 30 %. (124) Chez des souris gravides, l'indométacine administrée en sous cutané a diminué le poids du fœtus mais n'a pas affecté le développement morphologique. De fortes doses d'indométacine ont provoqué une toxicité maternelle. (125) L'indométacine administrée en sous-cutané chez des lapines gravides a entraîné la résorption de nombreux fœtus. (126)

Chez des moutons en gestation, l'indométacine a entraîné une oligurie et une hypertension chez le fœtus. (127)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(128)	1989	Kenneth J. Moise, Jr., MD, Ching-Nan Ou, PhD, Brian Kirshon, MD, Lorraine E. Cano, RN, BSN, Cheryl Rognerud, MT(ASCP), MS, and Robert J. Carpenter, Jr., MD	Etude de pharmacocinétique	26	26 ont reçu une dose orale de 50 mg d'indométacine 6,08 +/- 0,07 heures avant 42 cordocentèses entreprises pour des indications standard.	Toute la grossesse	L'indométacine traverse facilement le placenta humain tout au long de la gestation. Seules de petites quantités du médicament inchangé se retrouvent dans le liquide amniotique.
(129)	1984	Katz Z et al.	Non précisé	8	8 ont été traitées pour le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OHSS), grades 2-4, avec de l'indométacine 2 à 7 jours après l'administration de gonadotrophine chorionique humaine et la durée du traitement s'est échelonnée entre 3 et 8 jours. La dose totale était comprise entre 700 et 1200 mg.	Non précisée : pendant la grossesse	Sur 9 bébés nés à l'exception d'un léger degré d'hypospadias chez un bébé, il n'y a pas eu de malformations congénitales. Cela semble indiquer que l'indométacine administrée dans les conditions décrites n'a pas d'effet tératogène apparent.
(130)	1991	Richard E. Besinger, MD, Jennifer R. Niebyl, MD, William G. Keyes, MD, PhD, and	Non précisé	40 22 femmes exposées à	22 femmes exposées à l'indométacine ont reçu 125 ml/h de liquide d'entretien et ont	Lors d'un travail prématuré entre la	L'utilisation de l'indométacine n'a suscité que peu de plaintes de la part des patients. Aucune différence statistiquement significative n'a été

		Timothy R.B. Johnson, MD		l'indométacine 18 femmes exposées à la ritodrine	reçu une dose de charge orale initiale de 50 mg. Ensuite, 25 à 50 mg d'indométacine ont été administrés par voie orale à un intervalle de 4 heures jusqu'à l'arrêt des contractions. Ce protocole a été poursuivi pour une thérapie d'entretien à 25 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures.	23 ^{ème} et la 34 ^{ème} semaine de gestation dont les membranes étaient intactes	notée dans les résultats néonataux tels que définis par les scores d'Apgar, le pH du cordon ombilical, les jours de soins intensifs, les jours de ventilation ou les décès néonataux. Cependant, trois cas d'hypertension pulmonaire primaire ont été observés dans le groupe indométacine. Nous n'avons pas observé ce problème auparavant avec une thérapie de courte durée (24 à 48 heures) à l'indométacine.
(13 1)	1993	Harold A. Bivins, Jr., MD, Roger B. Newman, MD, Derek A. Fyfe, MD, PhD, Berry A. Campbell, MD, and Sue L. Stramm, RN	Non précisé	65 33 exposées à l'indométhacine 32 exposées à la terbutaline	33 exposées à l'indométacine par voie orale, à raison de 25 mg toutes les 6 heures pour la tocolyse	Entre la 26 ^{ème} et la 32 ^{ème} semaine de gestation pour un travail prématuré	Il n'y a pas eu de différences dans le pourcentage de patientes ayant atteint 34 semaines de gestation. Aucune différence dans l'issue néonatale n'a été notée. 9 (27 %) fœtus recevant de l'indométacine présentaient une constriction du canal artériel fœtal, et 13 (38 %) présentaient un oligohydramnios.
(13 2)	1993	Norton ME, Merrill J, Cooper BAB, Kuller JA, Clyman RI	Etude exposés-non exposés	114 57 nourrissons dont les mères avaient été traitées à	57 nourrissons dont les mères avaient été traitées à l'indométacine pour un travail prématuré	Les nourrissons sont nés à 30 semaines de gestation ou avant	La thérapie prénatale à l'indométacine pour les accouchements prématurés semble augmenter le risque de complications néonatales graves chez les nourrissons nés à 30 semaines de gestation ou avant.

				l'indométacine pour un travail prématuré 57 nourrissons dont les mères n'avaient pas reçu d'indométacine			
(133)	1994	Bert J. van der Heijden, MD, Carole Carius, MD, b Françoise Narcy, MD, Françoise Bavoux, MD; Anne-Lise Delezoide, MD; and Marie-Claire Gubler, MDd	Non précisé	6	Des échantillons rénaux référés provenant de six nouveau-nés anuriques exposés in utero à l'indométacine. Les doses d'indométacine variaient de 150 à 400 mg par jour, et le médicament a été administré pendant une période de 2 à 11 semaines, jusqu'à la naissance.	2 à 11 semaines avant la naissance	Tous les nourrissons sont morts d'anurie, dont 4 après de 7 à 39 jours de dialyse péritonéale. Un traitement à long terme à l'indométacine pendant la grossesse peut conduire au développement d'une insuffisance rénale et à des lésions rénales irréversibles avec dilatation kystique des néphrons en développement chez un fœtus exposé.

(13 4)	1988	Kirshon B, Moise KJ, Wasserstrum N et al	Non précisé	8	8 femmes ont été traitées pour un travail prématuré avec de l'indométacine orale. Le schéma posologique était de 25 mg toutes les quatre heures chez quatre patientes et de 25 mg toutes les six heures chez les quatre autres. La durée maximale du traitement à l'indométacine était de 72 heures.	Entre la 27 ^{ème} et la 32 ^{ème} semaine de gestation	Une baisse significative du débit urinaire a été constatée par rapport au débit urinaire fœtal moyen de départ. Une faible corrélation ($r =$ 0,14, P inférieur à 0,05) a été constatée entre les taux sériques maternels d'indométacine et le débit urinaire horaire du fœtus. Elle implique un rôle pour les prostaglandines dans le contrôle du débit urinaire chez le fœtus.
(13 5)	1990	SUSAN K. HENDRICKS, JAMES R. SMITH, DONALD E. MOORE, ZANE A. BROWN	Etude exposés- non exposés	134 67 exposées à l'indométacin e ou à l'ibuprofène 67 exposées à la ritodrine ou au sulfate de magnésium (groupe témoin)	37 femmes exposées à l'indométacine : un suppositoire rectal de 100 mg suivi par 25 mg par voie orale toutes les 6 h. La dose totale moyenne était de 3 à 25 g (fourchette de 0,475 à 7,2 g)	Pendant le travail prématuré	L'oligohydramnios s'est développé chez 26 des 37 femmes (70%) traitées à l'indométacine. Aucun cas d'insuffisance rénale, de fermeture prématurée du canal artériel, d'hypertension pulmonaire ou de troubles hémorragiques n'a été constaté chez les nourrissons traités ou le groupe témoin.
(13 6)	1985	Denis K. L. Dudley, M.B., B.S., and M. J. Hardie, M.B., Ch.B.	Non précisé	167 nourrissons	167 nourrissons exposés à l'indométacine utilisée	Patientes à moins de 35	Aucun cas de fermeture prématurée du canal artériel ou de circulation fœtale persistante n'a été observé.

					<p>pour la tocolyse à moins de 35 semaines de gestation.</p> <p>L'indométacine, a été administrée par voie rectale (100 mg) et répétée 1 à 2 heures après si les contractions utérines régulières persistent. Au même moment 25 mg d'indométacine par voie orale toutes les 6 heures pendant 24 à 48 heures a été lancée. La thérapie était généralement limitée à 24-48 heures.</p> <p>La quantité moyenne d'indométacine reçue était de 225 mg.</p>	semaines de gestation	<p>Les résultats confirment l'opinion d'autres rapports non contrôlés selon laquelle un court traitement à l'indométacine utilisé pour la tocolyse lors de gestations de moins de 34 semaines n'a pas d'effets délétères sur le fœtus ou le nouveau-né.</p>
(137)	1986	Jennifer R. Niebyl, M.D., and Frank R. Witter, M.D.	Etude exposés-non exposés	<p>46 nourrissons exposés in utéro à l'indométacine.</p> <p>43 nourrissons exposés in utéro à un</p>	<p>46 nourrissons exposés in utéro à l'indométacine.</p> <p>Les mères ont reçu 50 mg par voie orale au départ, puis 25 mg par voie orale toutes les 4 heures pendant 24 heures.</p>	Au moment du travail prématuré avant la 34 ^{ème} semaine de gestation	<p>Il n'y a pas eu de différence significative dans les scores d'Apgar, le poids à la naissance ou l'âge gestationnel dans les trois groupes. L'incidence des complications néonatales, notamment l'hypocalcémie, l'hypoglycémie, le syndrome de détresse respiratoire, le canal artériel du patient, la septicémie et la mortalité néonatale, n'était pas significativement</p>

				<p>autre agent tocolytique (1^{er} groupe contrôle)</p> <p>46 nourrissons non exposés in utéro à un agent tocolytique (2^{ème} groupe contrôle)</p>			<p>différente dans les trois groupes. Aucun cas de fermeture prématurée du canal artériel ou de circulation foétale persistante n'a été observé.</p>
(138)	1991	<p>Marianne Eronen, MD: Erkki Pesonen, MD: Tapio Kurki, MD: Olavi Ylikorkala, MD, and Mikko Hallman, MD</p>	<p>Etude de comparaison</p>	<p>27</p> <p>14 femmes traitées avec de l'indométacine</p> <p>13 femmes traitées avec de la nylidrine</p>	<p>14 femmes traitées avec de l'indométacine 100 mg en suppositoire puis avec des capsules contenant 50 mg d'indométacine toutes les 8 heures pour un total de 72 heures.</p>	<p>Entre la 24^{ème} et la 34^{ème} semaine de gestation.</p>	<p>Les vitesses systolique et diastolique dans le canal artériel du fœtus ont toutes deux augmenté après l'administration d'indométacine, indiquant une constriction chez neuf fœtus. Cependant, il n'y a pas eu de changement dans les vitesses de circulation dans les artères pulmonaires. Avec l'indométacine on a constaté une relation linéaire positive significative entre l'âge gestationnel et la modification de la vitesse d'écoulement des canaux. Ces résultats indiquent que l'indométacine provoque une constriction transitoire du canal artériel et que la réponse constrictive augmente avec l'âge gestationnel.</p>

(139)	1988	Moise KJ et al	Non précisé	13	13 femmes enceintes en travail prématuré qui ont reçu de l'indométacine selon trois schémas posologiques différents, allant de 100 à 175 mg par jour, pendant un maximum de 72 heures.	Entre la 26 ^{ème} et la 31 ^{ème} semaine de grossesse.	Il n'y avait pas de relation entre les taux sériques d'indométacine chez les mères et la constriction canalaire. L'indométacine utilisée pour traiter le travail prématuré semble provoquer une constriction transitoire du canal artériel chez certains fœtus, même après une utilisation de courte durée.
(140)	2005	Nora M. Doyle, MD, MPH Michael O Gardner, MD, MPH Lorraine Wells, MS Clifford Qualls, PhD Lu-Ann Papile, MD	Etude exposés-non exposés	549 85 exposées à l'indométacine 464 non exposées à l'indométacine	85 exposées à l'indométacine : elles ont reçu 50 mg par voie orale ou un suppositoire rectal de 100 mg d'indométacine toutes les 6 heures pendant maximum 48 heures ou une dose totale de 400 mg.	> 34 semaines de grossesse pour une tocolyse	L'indométacine prénatale a été associée à des taux significativement plus élevés d'hémorragies intraventriculaires.
(141)	2002	Meggan Butler-O'Hara, RN, MS Carl T. D'Angio, MD	Etude rétrospective (1994-1999)	74 37 exposées à l'indométacine 37 non exposées à	37 exposées à l'indométacine	> 34 semaines de grossesse pour une tocolyse	L'indométacine prénatale peut entraîner un IR significatif et prolongé chez le nourrisson. Elle peut présenter des risques importants pour la fonction rénale et l'homéostasie chez les prématurés.

				l'indométacin e			
(14 2)	2015	Amy L. Hammers, MD; Luis Sanchez-Ramos, MD; Andrew M. Kaunitz, MD	27 études observati onnelles	8454 nourrissons 1731 exposés à l'indométacin e prénatale 6723 non exposés à l'indométacin e prénatale	1731 exposés à l'indométacine prénatale	>37 semaines de grossesse pour une tocolyse	L'utilisation de l'indométacine comme agent tocolytique pour le travail prématuré est associée à un risque accru d'hémorragie intraventriculaire grave, d'entérocolite nécrosante et de leucomalacie périventriculaire.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Indométacine (Indocollyre® collyre)	0,1% 100mg dans 100ml (flacon et unidoses)	1 goutte 4 à 6x/jour	0,05mg d'indométacine administrée dans une goutte $X 6 = 0,30$ mg d'indométacine maximum administré/jour	$0,30\text{mg} \times 0,1 = 0,03\text{mg}$ d'indométacine absorbé/jour $0,30\text{mg} \times 0,9 = 0,27\text{mg}$ d'indométacine maximum absorbé/jour	0,54 mg d'indométacine maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Indobiotic® (collyre)		1 goutte 4x/jour	0,05mg d'indométacine administré dans une goutte $X 4 = 0,2$ mg d'indométacine maximum administré/jour	$0,2 \text{ mg} \times 0,1 = 0,02 \text{ mg}$ d'indométacine absorbé/jour $0,2 \text{ mg} \times 0,9 = 0,18 \text{ mg}$ d'indométacine maximum absorbé/jour	0,36 mg d'indométacine maximum absorbé/jour
Indométacine	1mg dans 1ml				
+					
Gentamicine	3000 UI dans 1ml → 614 UI/mg de sulfate de gentamicine selon OMS Donc 4,89 mg dans 1 ml		0,244 mg de gentamicine administrée dans une goutte $X 4 = 0,978$ mg de gentamicine maximum administrée/jour	$0,978 \text{ mg} \times 0,1 = 0,0978 \text{ mg}$ de gentamicine absorbée/jour $0,978\text{mg} \times 0,9 = 0,88 \text{ mg}$ de gentamicine maximum absorbée/jour	1,76 mg de gentamicine maximum absorbée/jour

L'indométacine existe aussi par voie orale : l'Indocid® dosé à 25mg en gélule c'est-à-dire 500 fois plus que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

L'Indométhacine est indiquée dans l'inhibition du myosis per-opératoire, la prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte

et du segment antérieur de l'œil, le traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des premiers jours post-opératoires.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : L'utilisation d'indométhacine par voie oculaire est possible en durée brève, quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans plusieurs études. <p>PK : Compte tenu de la très faible quantité d'indométhacine contenue dans une goutte de collyre (0,05mg d'indométacine dans une goutte), 500 fois moins dosé qu'une gélule d'Indocid® avec 25 mg d'indométacine. 0,27mg d'indométacine maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : L'indométacine ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. La prescription d'indométacine est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité a été observée dans plusieurs études. 	<p>5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p> <p>A partir du 6^{ème} mois de grossesse NON* → (*quand le RCP dit contre-indiqué) (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

b. Diclofénac

1. Expériences chez l'animal

Chez le rat, il n'y a pas eu d'effets significatifs dans le groupe traité par le diclofénac par voie intramusculaire sur la morphologie des reins et des testicules chez tous les descendants. (143)

L'administration de la dose maximale tolérée de diclofénac au cours de l'organogenèse n'a pas augmenté l'incidence des anomalies congénitales chez le rat ou le lapin. (144)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(14 5)	1999	C. Mas MD, Spec. Pediatrics (Costa Rica) and S. Menahem MD, MEd, MPM, FRACP, FACC	Case report	1	1 femme de 34 ans a reçu du diclofénac de sodium 50 mg deux fois par jour pendant 10 jours pour une arthrite.	34 ^{ème} et 35 ^{ème} semaine de grossesse	A 41 semaines de grossesse, le fœtus était en détresse et présentait une tachycardie persistante. La perméabilité du canal artériel n'a pas été démontrée. Les résultats étaient compatibles avec une hypertension pulmonaire.
(14 6)	2000	S.S.N.Siu, J.H.K.Yeung and T.K.Lau	Etude de pharmacocinétique	30	30 femmes ont reçu 2 x 50 mg par voie orale de diclofénac avant l'opération.	Entre la 8 ^{ème} et la 11 ^{ème} semaine de grossesse pour une interruption de grossesse.	Le diclofénac était détectable dans tous les échantillons de tissu fœtal, avec une concentration similaire à celle trouvée dans les échantillons veineux maternels. Cependant, le diclofénac n'était détectable que dans 56,7% des échantillons de liquide coelomique et 23,3 % des échantillons de liquide amniotique. La concentration la plus élevée atteinte dans le liquide coelomique et dans le liquide amniotique était de 80% et 5% de la concentration maternelle respectivement. En résumé, nous avons confirmé que le diclofénac traverse facilement le placenta humain au cours du premier trimestre.
(14 7)	1999	A.J.J.T. Rein M. Nadjari U. Elchalal A. Nir	Case report	1	1 femme de 25 ans a reçu une injection intramusculaire de	A la 36 ^{ème} semaine de grossesse	Une vasoconstriction du canal artériel a été observée avec des signes d'hypertension ventriculaire droite. Elle

					75 mg de diclofénac pour des douleurs dues à une obstruction partielle de l'uretère.		s'est résolue après l'arrêt du médicament.
(148)	2004	M. AUER, C. BREZINKA, P. ELLER, K. LUZE†, U. SCHWEIGMANN and P. SCHWA" RZLER	Case report	1	1 femme de 29 ans a reçu 2 x 50 mg/jour de diclofénac par voie orale pendant 10 jours pour un mal de dos.	A la 36 ^{ème} semaine de grossesse	L'échocardiographie fœtale à 37 semaines de gestation a révélé un ventricule droit dilaté avec régurgitation tricuspide modérée, une insuffisance pulmonaire et une fermeture complète du canal artériel. Une césarienne immédiate a permis d'obtenir un excellent résultat néonatal.
(149)	2004	KL Siu and WH Lee	Case report	1	1 femme de 25 ans a reçu 25 mg 2x/jour pendant 3 jours.	A la 38 ^{ème} semaine de grossesse	Nous décrivons un cas d'hypertension pulmonaire grave et de cardiomyopathie hypertrophique transitoire du côté droit chez un nouveau-né, causé par la fermeture prématurée du canal artériel après une utilisation maternelle à court terme de diclofénac sodique.
(150)	2003	G. D. Cappon, J. C. Cook, and M. E. Hurtt	Etude exposées-non exposées	646 145 exposées au diclofénac 501 non exposées au diclofénac	145 exposées au diclofénac	Entre la 5 ^{ème} et la 14 ^{ème} semaine de grossesse	Les malformations majeures à la naissance n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe d'étude que dans le groupe témoin (p=0,07). Notre étude suggère que l'utilisation du diclofénac est relativement sûre pendant le premier trimestre de la grossesse et la taille de l'échantillon étudié permet d'exclure un risque de

				(groupe témoin)			malformation congénitale supérieur à 3,3, avec une puissance de 80%.
(15 1)	2012	Varsha Phadke & Swati Bhardwaj & Bandy Sahoo & Sujata Kanhere	Case report	2	1 femme de 20 ans a reçu 50 mg par voie orale 2x/jour pendant 20 jours. 1 femme de 35 ans a pris de manière occasionnelle plusieurs fois du diclofénac 50 mg par voir orale.	A la 22 ^{ème} semaine de grossesse. Pendant le 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de grossesse.	L'exposition in utero au diclofénac peut être associée à une insuffisance rénale néonatale qui peut être transitoire ou irréversible.
(15 2)	2013	K Nezvalov_a-Henriksen, O Spigset, H Nordeng	Etude de cohorte norvégienne	90 417 femmes 6511 exposées à un AINS 83 906 non exposées à un AINS	791 exposées au diclofénac	491 pendant toute la grossesse 192 pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse 108 pendant le 2 ^{ème} trimestre de grossesse 122 pendant le 3 ^{ème} trimestre de grossesse	Aucun effet sur les taux de survie des nourrissons, les malformations congénitales ou les malformations cardiaques structurelles n'a été constaté. L'utilisation de diclofénac au cours du 2 ^{ème} trimestre était significativement associée à une insuffisance pondérale à la naissance tandis que l'utilisation de diclofénac au cours du 3 ^{ème} trimestre était significativement associée à des saignements vaginaux chez la mère. Aucune association avec d'autres complications néonatales n'a été constatée.
(15 3)	2015	Stephan Scherneck, Franziska Lilli Schöpa, Michael	Case report	2	1 femme de 36 ans a reçu 150 mg de diclofénac (jusqu'à	A la 18 ^{ème} semaine + 6	L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le diclofénac au cours du troisième trimestre de la

		Entezami, Angela Kayser, Corinna Weber-Schoendorfer, Christof Schaefer			300 mg/jour si nécessaire) pour une sciatique. 1 femme de 29 ans a reçu 75 mg 2x/jour	jours de grossesse 17 mois avant la conception.	grossesse peut entraîner de graves effets secondaires, en particulier l'oligohydramnios, la fermeture prématurée du canal artériel et des lésions rénales chez le fœtus. Toutefois, le traitement par des anti- inflammatoires non stéroïdiens jusqu'à la 28e semaine de grossesse est considéré comme relativement sûr. Nous décrivons ici deux cas rétrospectivement rapportés d'oligohydramnios à apparition précoce associés à une exposition prolongée au diclofénac d'au moins 150 mg par jour. Les résultats pathologiques ont été détectés aux semaines 22 et 23 de la gestation, respectivement. Dans les deux cas, le liquide amniotique est redevenu normal après l'arrêt du diclofénac, ce qui suggère un lien de causalité. Bien que l'oligohydramnios précoce soit une complication rare, la prudence est de mise pour l'utilisation à long terme de diclofénac à fortes doses, même avant la 28 ^{ème} semaine de gestation.
(15 4)	2018	Stephanie Padberg, Tatjana Tissen- Diabaté, Katarina Dathe, Stefanie Hultzschn, Katja	Etude de cohorte observationnelle prospective à centre unique	1038 260 exposées au diclofénac	260 exposées au diclofénac	1 ^{er} trimestre de grossesse	Ni le taux de malformations congénitales majeures, ni le risque d'avortement spontané n'ont augmenté. Les résultats de l'étude n'indiquent pas que l'exposition au

		Meixner, Verena Linsenmeier, Reinhard Meister, Christof Schaefer		778 non exposées au diclofénac			diclofénac pendant le premier trimestre soit associée à un risque tératogène.
--	--	---	--	--------------------------------------	--	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Diclofénac (Voltarenophta® collyre)	0,1% 100mg dans 100ml (unidoses)	1 goutte 5 à 10x/jour	0,05mg de diclofénac administrée dans une goutte X 10 = 0,50 mg de diclofénac maximum administré/jour	0,50mg x 0,1 = 0,05mg de diclofénac absorbé/jour 0,50mg x 0,9 = 0,45mg de diclofénac maximum absorbé/jour	0,9 mg de diclofénac maximum absorbé/jour

Le diclofénac existe aussi par voie orale : Diclofénac 25, 50 mg, LP 75 mg et LP 100mg en comprimé c'est-à-dire entre 500 et 2000 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.

4. Conclusion

Le Diclofénac est indiqué dans l'inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte, la prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil, le traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : L'utilisation de diclofénac par voie oculaire est possible en durée brève, quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans quelques études. <p>PK : 0,45mg de diclofénac maximum absorbé/jour. Très faible quantité de diclofénac contenue dans une goutte de collyre (0,05mg de diclofénac dans une goutte) soit entre 500 et 2000 fois moins dosé qu'un comprimé de diclofénac par voie orale. 0,45mg de diclofénac maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Bien qu'une très faible exposition systémique soit attendue après instillation du diclofénac collyre, Voltarenophtabak® ne devra être seulement utilisé pendant la grossesse que si nécessaire.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité a été observée dans plusieurs études. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

c. Kétorolac

1. Expériences chez l'animal

Chez le rat, le kétorolac a induit une augmentation de l'incidence du faible niveau de la communication ventriculaire. (144)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(155)	1992	James J. Walker, Jane Johnston, Fiona M. Fairlie, Julia Lloyd and R. Bullingham	Une étude randomisée en double aveugle en bloc à dose unique	128 43 exposées au kétorolac 85 exposées à la péthidine	43 exposées au kétorolac : 10 mg par voie intramusculaire	Au moment de l'accouchement	Après l'administration de kétorolac à des femmes enceintes accouchant, les concentrations de kétorolac dans le sang de cordon étaient très faibles. Aucun effet indésirable n'a été observé chez la mère ou le fœtus.
(156)	1998	Schorr SJ, Ascarelli MH, Rust OA et al	Etude prospective	88 45 exposées au kétorolac 43 exposées au sulfate de magnésium	45 exposées au kétorolac administré par voie intramusculaire (dose de charge de 60 mg) suivi de 30 mg toutes les 6 heures pendant 24 heures au maximum. Le kétorolac est administré comme agent tocolytique.	Femmes en travail prématuré >32 semaines de grossesse	Aucune patiente n'a dû interrompre l'administration de l'un ou de l'autre médicament en raison d'effets indésirables Il n'y a pas eu de différence dans l'incidence des complications néonatales entre les deux groupes.
(157)	2013	Tolga B. Mesen, M.D., Lamy Kacemi-Bourhim, M.D., Paul B. Marshburn, M.D., Rebecca S. Usadi, M.D., Michelle Matthews, M.D., H. James Norton, Ph.D., and	Revue rétrospective de 2003 à 2009.	454 103 exposées au kétorolac	103 exposées au kétorolac trométhamine a été administré par voie intraveineuse immédiatement après le prélèvement des ovocytes.	Femmes subissant leur premier cycle de FIV.	Cette étude suggère que le kétorolac n'a pas d'effet négatif apparent sur l'issue des grossesses par FIV lorsqu'il est administré immédiatement après le prélèvement des ovocytes.

		Bradley S. Hurst, M.D.		351 non exposées au kétorolac			
--	--	---------------------------	--	-------------------------------------	--	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Kétorolac (Acular® collyre)	0,5% 500mg dans 100ml	1 à 2 gouttes 3 à 4x/jour	0,25mg de kétorolac administré dans une goutte X 8 = 2 mg de kétorolac maximum administré/jour	2mg x 0,1 = 0,2mg de kétorolac absorbé/jour 2mg x 0,9 = 1,8mg de kétorolac maximum absorbé/jour	3,6 mg de kétorolac maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Kétorolac est indiqué dans la prévention et le traitement de l'inflammation oculaire dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte avec ou sans mise en place d'un implant.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Au-delà de 24 SA, les AINS sont formellement contre-indiqués jusqu'à l'accouchement, y compris en prise unique, à l'exception des collyres en raison des faibles quantités utilisées.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1,8mg de kétorolac maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : La prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6ème mois.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	<p>5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p> <p>A partir du 6^{ème} mois de grossesse NON* → (*quand le RCP dit contre-indiqué) (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

d. Acide salicylique

1. Expériences chez l'animal

Chez des rates en gestation, le gavage et la perfusion de salicylate ont tous deux entraîné une augmentation des résorptions et des décès fœtaux ainsi qu'une

diminution du poids corporel des fœtus. Le gavage au salicylate a également produit environ 50 % de fœtus malformés. (158)

L'administration intraveineuse standardisée de salicylate maternel chez les lapines a induit un retard de croissance fœtale asymétrique reproductible et proportionnel à la dose. (159)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(160)	1978	Daniel L. Levin, David E. Fixler, Frances C, Morriss, and Jon Tyson,	Case report	1	1 femme de 28 ans a pris 2 comprimés de 400 mg d'aspirine trois à quatre fois par jour	Tout au long de la grossesse jusqu'à deux heures avant l'accouchement	Le nourrisson présentait une constriction prématurée du canal artériel, une insuffisance tricuspide, un rapport largeur médiane de l'artère pulmonaire/diamètre extérieur accru en raison d'une augmentation de la musculature lisse, et un nombre réduit de vaisseaux pulmonaires/cm ² de tissu pulmonaire.
(161)	1997	M.L. MARTÍNEZ-FRI´AS,1* E. RODRI´GUEZ-PINILLA,2 AND L. PRIETO3	Etude cas-témoins	735 30 exposées aux salicylates (dont 5 cas et 25 contrôles) 705 non exposées aux salicylates (dont 40 cas et 665 contrôles)	30 exposées aux salicylates (dont 5 cas et 25 contrôles)	1 ^{er} trimestre de grossesse.	Nous présentons ici les résultats d'une étude cas-témoin menée par l'Étude collaborative espagnole des malformations congénitales (ECEMC) sur la relation entre l'exposition prénatale aux salicylates pendant le premier trimestre de la grossesse et la gastroschisis. Les résultats montrent un risque accru (OR = 3,47 ; P = 0,015) après avoir contrôlé l'effet possible de l'âge de la mère et du tabagisme maternel pendant la grossesse.
(162)	2008	Aneal Khan, Jacqueline Bourgeois and Patrick Mohide	Case report	1	1 femme a déclaré avoir utilisé une crème pour le	Les 8 premières	Nous signalons un garçon mort-né à 24-25 semaines de gestation avec agnathie, fissures palpébrales

					visage contenant 1 % de salicylate plusieurs fois par jour pendant les 8 premières semaines de la grossesse pour améliorer le teint.	semaines de la grossesse	descendantes, une fente palatine médiane et une hypoplasie sévère langue. Les canaux auditifs s'ouvraient directement sur l'oropharynx, qui était en continuité avec l'œsophage et l'estomac. Le cartilage du larynx était irrégulier et désorganisé. Parmi les constatations cardiaques, on peut citer un ventricule droit à double sortie, mitrale hypoplasique et valves tricuspides, dysplasie des bicuspides pulmonaire et aortique et une grande communication inter ventriculaire.
(163)	2013	Kong YL, Tey HL	Une étude réalisée en 2013 par des médecins de Singapour	Non précisé	Non précisé	Toute la grossesse	L'acide salicylique par voie topique est sans danger pour le traitement de l'acné vulgaire pendant la grossesse.

Certains commentateurs indiquent que les peelings à l'acide salicylique ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse, à condition qu'ils ne soient pas appliqués sur de grandes surfaces sur la peau pendant des périodes prolongées ou sous occlusion (164,165).

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Salicylique acide (Ciella®, Antalyre® collyre)	0,1% 1mg dans 1ml (5mg dans une unidose de 5ml)	1 à 3 lavages oculaires/jour	1 lavage oculaire +/- = 1 unidose X 3 = 15 mg de salicylique acide maximum administré/jour	15mg x 0,1 = 1,5mg de salicylique acide absorbé/jour 15mg x 0,9 = 13,5mg de salicylique acide maximum absorbé/jour	27 mg de salicylique acide maximum absorbé/jour

4. Conclusion

L'acide salicylique est indiqué dans le lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Au-delà de 24 SA, les AINS sont formellement contre-indiqués jusqu'à l'accouchement, y compris en prise unique, à l'exception des collyres en raison des faibles quantités utilisées.</p> <p>Données de la littérature : (Voie topique)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 13,5mg de salicylique acide maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : la prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6ème mois.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. 	<p>5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p> <p>A partir du 6^{ème} mois de grossesse NON* → (*quand le RCP dit contre-indiqué) (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

e. Flurbiprofène

1. Expériences chez l'animal

Dans cette étude, un puissant effet de constriction sur le canal artériel fœtal a été causé par le flurbiprofène chez des rates gravides. (166)

Chez des rates en gestation, le flurbiprofène a provoqué une constriction du canal fœtal. (167)

Chez des embryons de poulet, les doses thérapeutiques habituelles de flurbiprofène ont augmenté le risque d'anomalie du tube neural. On a constaté que le flurbiprofène augmentait significativement le risque d'anencéphalie. (168)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(169)	2017	Hong Zhao, MD, Yi Feng, MD, Yan Jiang, MD, and Qun Lu, MD	Etude prospective randomisée en double aveugle	200 patientes devant subir un prélèvement ovocytaire transvaginal	100 patientes ont reçu 1,5 mg/kg de flurbiprofène axetil par voie IV 100 patientes ont reçu un placebo par voie IV (groupe témoin) 30 minutes avant l'intervention	Avant la grossesse	En conclusion, une seule dose de flurbiprofène administrée pendant 30 minutes avant le prélèvement transvaginal d'ovocytes soulage la douleur sans nuire à l'implantation de l'embryon ou le taux de grossesse clinique.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Flurbiprofène (Ocufen® collyre)	0,12mg dans une unidose de 0,4 ml donc 0,3mg dans 1 ml	1 goutte toutes les 30 min 2h avant l'opération puis 1 goutte toutes les 4h après pendant 1 à 5 semaines après l'opération.	0,015mg de flurbiprofène dans une goutte de collyre X 10 = 0,15mg de flurbiprofène administré maximum/jour	0,15mg x 0,1 = 0,015mg de flurbiprofène absorbé/jour 0,15mg x 0,9 = 0,135mg de flurbiprofène maximum absorbé/jour	0,27 mg de flurbiprofène maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Flurbiprofène est indiqué dans le traitement de l'inflammation du segment antérieur de l'œil après chirurgie de la cataracte et trabéculoplastie au laser Argon, la prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin, inhibition du myosis per-opératoire.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Compte tenu de la très faible quantité de flurbiprofène contenue dans une goutte de collyre, l'utilisation oculaire est possible en durée brève, quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 0,135mg de flurbiprofène maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : la prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6ème mois.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. 	<p>5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p> <p>A partir du 6^{ème} mois de grossesse NON* → (*quand le RCP dit contre-indiqué) (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

f. Bromfénac

1. Expériences chez l'animal

Dans des études réalisées chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 0,9 mg/kg/jour et chez le lapin à des doses orales allant jusqu'à 7,5 mg/kg/jour, le bromfénac n'a révélé aucun signe de tératogénicité. Cependant, une dose de 0,9 mg/kg/jour chez le rat a entraîné une létalité embryo-fœtale, une augmentation de la mortalité néonatale et une réduction de la croissance postnatale. Une dose de 7,5 mg/kg/jour chez les lapines enceintes a entraîné une augmentation des pertes post-implantation. (170)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus.

En raison des effets connus des médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines sur le système cardiovasculaire du fœtus (fermeture du canal artériel), l'utilisation de la solution ophtalmique de bromfénac en fin de grossesse doit être évitée. (170)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Bromfénac (Yellox® collyre)	0,09% 0,9mg dans 1ml	1 goutte 2x/jour	0,045mg de bromfénac administré dans une goutte X 2 = 0,09 mg de bromfénac maximum administré/jour	0,09mg x 0,1 = 0,009mg de bromfénac absorbé/jour 0,09mg x 0,9 = 0,081mg de bromfénac	0,162 mg de bromfénac maximum absorbé/jour

				maximum absorbé/jour	
--	--	--	--	-------------------------	--

4. Conclusion

Le Bromfénac est indiqué dans le traitement de l'inflammation oculaire post-opératoire après extraction de la cataracte.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Au-delà de 24 SA, les AINS sont formellement contre-indiqués jusqu'à l'accouchement, y compris en prise unique, à l'exception des collyres en raison des faibles quantités utilisées.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,081mg de bromfénac maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : L'utilisation de Yellox® pendant le troisième trimestre de la grossesse doit être évité. L'utilisation de Yellox® n'est généralement pas recommandée pendant la grossesse à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque potentiel.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	<p>5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p> <p>A partir du 6^{ème} mois de grossesse NON* → (*quand le RCP dit contre-indiqué) (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

D. Antiviraux

1. Ganciclovir

1. Expériences chez l'animal

Chez les souris, à des doses allant jusqu'à 108 mg/kg/jour on a constaté aucune tératogénicité. Cependant, les résorptions fœtales étaient plus nombreuses et la taille et le poids des fœtus étaient réduits. On a également constaté une ossification réduite de tous les principaux os. Chez les lapines ayant reçu du ganciclovir par voie intraveineuse, on a constaté un retard de croissance fœtale, la mort des embryons et un pouvoir tératogène à 20 et 60 mg/kg/jour. Les défauts comprenaient une aplasie des reins et du pancréas, une fente palatine et une anophtalmie/microphtalmie. (171)

Des doses de ganciclovir deux fois supérieures à la dose humaine étaient embryotoxiques chez la souris et le lapin, augmentant l'incidence de résorptions. Des doses plus faibles ont provoqué une fissure du palais, des défauts de l'œil et une aplasie rénale chez les lapines gravides. (172)

Lorsqu'il a été administré à des rats, le ganciclovir a provoqué une hypoplasie testiculaire, une hydrocéphalie, une agénésie rénale unilatérale, une déformation du foie et des anomalies squelettiques chez la progéniture exposée. L'exposition au ganciclovir a inhibé la maturation sexuelle chez les rats mâles (173).

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(174)	2005	D.P. Puliya N.S. Silverman D. Lehman A.Vo S. Bunnapradist R.K. Radha M.Toyoda S.C. Jordan	Case report	1	1	A la 22 ^{ème} semaine de gestation Ganciclovir 1g 3x/jour PO pendant 4 mois en traitement prophylactique car elle a reçu une transplantation rénale de sa sœur qui est séropositive pour le CMV (cytomégalovirus)	L'évolution de la grossesse de la patiente s'est déroulée sans incident. A la naissance le nouveau-né ne présentait aucun signe d'infection CMV symptomatique. Aucun signe de dysmorphologie n'a été observé. À l'âge de 3 ans, l'enfant ne présentait aucun signe d'anomalies neurologiques, ophtalmologiques ou de développement
(171)	1999	Pescovitz MD	Case report	1	1	Une patiente a développé une infection au CMV 6 semaines après une transplantation rénale qui a été effectuée entre le 8 ^{ème} et le 10 ^{ème} jour de grossesse. Elle a reçu du ganciclovir par voie IV à 2,5 mg/kg 2x/jour pendant 2 semaines.	La maladie à CMV a été résolue sans récurrence. L'enfant est né à 38 semaines d'âge gestationnel sans anomalie congénitale.
(171)	1999	Pescovitz MD	Case report	1	1	Une patiente a subi une greffe de foie d'un donneur qui était séropositif au CMV.	Le bébé est né prématurément à la 30 ^{ème} semaine de grossesse en raison de l'aggravation de la prééclampsie de la mère. Le bébé pesait 790g et avait

						Elle a pris avant sa grossesse et pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse 1g de ganciclovir par VO 3x/jour.	de légers problèmes respiratoires mais il n'a pas eu besoin d'être intubé. Les résultats de l'examen physique, à l'exception de la petite taille, étaient normaux, sans aucune malformation.
(171)	1999	Pescovitz MD	Case report	1	1	Une patiente a reçu du ganciclovir par VO entre la 14 ^{ème} et la 18 ^{ème} semaine de grossesse.	Il n'y a eu aucune tératogénicité.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Ganciclovir (Virgan® gel ophtalmique)	0,0015% 1,5 mg dans 1g	1 goutte 5x/jour	0,0075 mg de ganciclovir dans une goutte X 5 = 0,375 mg de ganciclovir maximum administré/jour	0,375 x 0,1 = 0,0375mg de ganciclovir absorbé/jour 0,375 x 0,9 = 0,3375mg de ganciclovir maximum absorbé/jour	0,675 mg de ganciclovir maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Ganciclovir est indiqué dans le traitement des kératites aiguës superficielles dues au virus *Herpes simplex*.

Les +	Les -	Conclusion
<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 0,3375mg de ganciclovir maximum absorbé/jour (500mg poudre pour perfusion).</p>	<p>RCP : L'utilisation du ganciclovir au cours de la grossesse est déconseillée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <p>Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées dans plusieurs études.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

2. Trifluridine

1. Expériences chez l'animal

La trifluridine n'était pas tératogène à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg/jour (23 fois l'exposition humaine estimée) lorsqu'elle était administrée par voie sous-cutanée à des rats et des lapins. Aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'a été observé après l'application topique de solution ophtalmique VIROPTIC à 1 % (trifluridine) (environ 5

fois l'exposition humaine estimée) dans les yeux de lapines en gestation. Dans un test non standard, la solution de trifluridine s'est avérée tératogène lorsqu'elle est injectée directement dans le sac vitellin des œufs de poule. (175)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Le collyre VIROPTIC à 1 % (trifluridine) ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus. (175)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Trifluridine (Virophtha®, Viroptic® collyre)	1% 1g dans 100ml	1 goutte 3 à 8x/jour	0,5 mg de trifluridine dans une goutte x 8 = 4 mg de trifluridine maximum administré/jour	4 mg x 0,1 = 0,4 mg de trifluridine absorbé/jour 4 mg x 0,9 = 3,6 mg de trifluridine maximum absorbé/jour	7,2 mg de trifluridine maximum absorbé/jour

4. Conclusion

La Trifluridine est indiquée dans le traitement des atteintes oculaires herpétiques du segment antérieur et de la conjonctive : kératite superficielle non dendritique, kératite dendritique et kératite géographique.

Les +	Les -	Conclusion
<p>Données de la littérature : (Voie oculaire + voie sous-cutanée)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 3,6 mg de trifluridine maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables.</p> <p>Données de la littérature : (Injection dans le sac vitellin)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

E. Antiseptiques

1. Acide borique

1. Expériences chez l'animal

L'acide borique chez des rates et des souris en gestation, a entraîné une réduction du poids corporel des fœtus et une augmentation de l'incidence des résorptions et des fœtus malformés par portée. La toxicité pour le développement du fœtus s'est produite en dessous des niveaux toxiques pour la mère chez le rat. (176)

Dans une étude antérieure, l'exposition gestationnelle à l'acide borique (BA) a été associée à une toxicité développementale chez le rat, notamment avec un retard de croissance fœtale et une altération de la morphologie du squelette. (177, 178, 179)

Chez des lapines en gestation, aucune toxicité maternelle ou développementale définitive n'a été observée à 62,5 ou 125 mg/kg/jour d'acide borique. Des effets maternels légers et une toxicité grave pour le développement ont été observés à 250 mg/kg/jour. (180)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(181)	2005	N. A'cs, F. Ba'nhidy, E. Puho', A.E. Czeizel	Etude cas-témoins	22 843 nourrissons avec des anomalies congénitales 38 151 témoins	43 mères traitées avec de l'acide borique 52 mères traitées avec de l'acide borique 2 cp vaginaux de 30 mg/jour pendant 7 jours	Toute la grossesse Les femmes étaient traitées pour une candidose vulvovaginale	Un faible potentiel tératogène au traitement vaginal à l'acide borique pendant la grossesse ne peut être exclu.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Acide borique = borax (Dacryoserum® collyre)	60mg dans 5ml	1 à 3 lavages oculaires/jour	1 lavage oculaire + /- = 1 goutte (beaucoup de passage en dehors de l'œil) 0,6mg d'acide borique dans une goutte X 3 = 1,8 mg d'acide borique maximum administré/jour	1,8 mg x 0,1 = 0,18 mg d'acide borique absorbé/jour 1,8 mg x 0,9 = 1,62mg d'acide borique maximum absorbé/jour	3,24 mg d'acide borique maximum absorbé/jour

4. Conclusion

L'Acide borique est indiqué dans le lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.

Les +	Les -	Conclusion
<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. <p>PK : 1,62mg d'acide borique maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. - Données humaines : Un faible potentiel tératogène au traitement vaginal à l'acide borique pendant la grossesse ne peut être exclue. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

2. Povidone iodée

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(18 2)	1984	Laura K. Bachrach, M.D. Gerard N. Burrow, M.D. Douglas J. Gare, M.D.	Non précisé	17	17 Les femmes ont reçu un nettoyage antiseptique périnéal de 30 à 60 secondes avec une solution de povidone iodée non diluée avant l'accouchement.	Au cours de l'accouchement	Aucun des enfants de l'étude n'a eu de concentration élevée de TSH à la naissance ou une concentration de T4 anormalement bas le cinquième jour de vie. Nous concluons que la mère et le nourrisson absorbent tous les deux une quantité significative d'iode lors de la préparation brève de routine pour l'accouchement avec de la povidone iodée.
(18 3)	1983	D. l'Allemand, M.D., A. Grieters, M.D., P. Heidemann, M.D., and P. Schiirbrand, M.D.	Etude prospective	58 41 exposées à la povidone iodée 17 contrôles	41 exposées à la povidone iodée Une solution de povidone iodée à 2 % a été pompée à une vitesse d'environ 6 ml/min en cas de rupture prématurée des membranes, pour la désinfection pendant le travail et l'accouchement	Au cours de l'accouchement	À la naissance, les concentrations de TSH de mères et de nourrissons ne présentaient pas de différence entre les deux groupes, mais la TSH était élevée aux jours 3 et 5 chez les nouveau-nés exposés à l'iode et leurs mères. Les nourrissons et leurs mères dans le groupe traité présentaient des niveaux de T4 nettement inférieurs à ceux du groupe contrôle.
(18 4)	1989	Mahillon I, Peers W, Borudoux P, Ermans AM, Delange F	Etude exposée-non exposée	62 19 exposées à la povidone iodée	19 exposées à la povidone iodée Elles ont reçu une douche	Les femmes enceintes présentaient une durée moyenne d'aménorrhée de	La teneur en iode de la thyroïde du fœtus a augmenté plus rapidement dans le groupe traité que dans le groupe témoin. En conclusion, compte tenu du risque de l'altération de la fonction

				43 non exposées à la povidone iodée	quotidienne de povidone iodée pendant 7 jours consécutifs avant l'avortement.	20 semaines et sollicitaient un avortement contrôlé	thyroïdienne (l'hypothyroïdie fœtale) sur le développement du cerveau, l'utilisation de povidone iodée en douche vaginale n'est pas recommandée en obstétrique.
(18 5)	1994	M. Novaes Jr., M.M. Biancalana, S.A. Garcia, I. Rassi, and J.H. Romaldini	Etude exposée- non exposée	42 30 femmes enceintes exposées à la povidone iodée 12 contrôles	30 femmes enceintes exposées à la povidone iodée	Au cours de l'accouchement Elles ont reçu une douche vaginale de povidone iodée pendant la délivrance Le groupe témoin reçu une douche vaginale de clorhexidine hydrochloride pendant la délivrance	Les concentrations de T3, T4 et T4 libre dans le sang du cordon ombilical n'étaient pas différentes chez les nouveau-nés PVPI par rapport aux nouveau-nés témoins. En revanche, la concentration de TSH dans le sang du cordon ombilical chez les nouveau-nés de femmes enceintes sous PVPI était significativement plus élevée que chez les nouveau-nés témoins. Dans le groupe exposé à l'IPPV, 14 nouveau-nés sur 30 présentaient une concentration de TSH supérieure à la valeur supérieure (6,7 mUI/L) observée dans les groupes témoins ($X^2 = 8,4$, $p < 0,01$). Ces données suggèrent que la thyroïde du fœtus est sensible même à une surcharge aiguë en iode et soutiennent la recommandation d'éviter l'IPPV pendant la grossesse.

(18 6)	1995	Yasutsugu Koga, Hitomi Sano, Yoshiichi Kikukawa, Tetsuro Ishigouoka, and Mitsuhiro Kawamura	Etude exposée- non exposée	77 40 exposées à la povidone iodée 37 exposées au chlorure de benzéthonium	40 exposées à la povidone iodée La povidone iodée a été utilisée pour désinfecter la peau maternelle pendant le travail	Au cours de l'accouchement	La présente étude montre que l'application de PVP-I aux mères pendant la période périnatale augmente les niveaux de TSH néonatale. Cela suggère que la surcharge en iode des mères due à l'absorption percutanée ou vaginale de l'iode est étroitement liée à l'élévation des niveaux de TSH dans les nouveau-nés.
(18 7)	1998	Takashi Watanabe, Hisanori Minakami, Shigeki Matsubara, Yoko Honma, Akira Uchida, and Ikuo Sato	Etude exposée- non exposée	102 43 exposées à la povidone iodée 59 contrôles	43 exposées à la povidone iodée Elles ont reçu une désinfection vaginale quotidienne à la povidone iodée (10 mg/ml) sur l'intervalle entre la rupture prématurée des membranes (PROM) et l'accouchement	A l'approche de l'accouchement	Ces résultats suggèrent que la désinfection vaginale quotidienne à l'iode povidone prolonge la durée de la gestation chez les femmes atteintes de PROM et que la dose n'a pas d'effet néfaste sur le fœtus.
(18 8)	2003	A.E. Czeizel, Z. Kazy, P. Vargha	Etude cas- témoins	22 843 enfants avec des	24 mères exposées à la povidone iodée	Toute la grossesse ou pendant le 2 ^{ème} et	Le traitement vaginal des femmes enceintes avec de la polyvidone iodée dans les doses thérapeutiques

				malformations congénitales (groupe des cas) 38 151 enfants sans malformations congénitales (groupe témoin)	(suppositoires vaginaux anti-infectieux pour traiter des vulvovaginites et vaginoses pendant environ 12 jours) 43 mères non exposées à la povidone iodée	3 ^{ème} mois de grossesse	n'augmentent pas le risque de malformations congénitales chez les nouveau-nés pendant la grossesse.
(189)	2009	Husref Tahirovic, Alma Toromanovic ¹ , Sanja Grbic, Gordana Bogdanovic, Zlatan Fatusic and Daniella Gnat	Etude exposée-non exposée	89 42 exposées à la povidone iodée 47 exposées à une solution alcoolisée	42 exposées à la povidone iodée = utilisation d'antiseptiques pour préparer les césariennes	Au moment de la césarienne	Nos données suggèrent que l'exposition périnatale à l'iode des nouveau-nés à terme nés par césarienne dans une zone suffisamment iodée n'a pas influencé la TSH néonatale, bien que l'excrétion urinaire d'iode médian ait été plus élevée, suggérant un apport optimal en iode pendant la grossesse.
(190)	2017	Majid Valizadeha, Pantea Nazeria, Farzaneh Fazli, Farnaz Mohammadian, Sadreddin Kalantari,	Etude transversale	394	394 exposées à la povidone iodée pour la préparation à l'accouchement 272 ont accouché par voie basse	Au moment de l'accouchement	L'application de povidone iodée pendant les accouchements et la césarienne ont considérablement augmenté les concentrations d'iode urinaire maternel post-partum, mais des valeurs normales de thyrotropine ont été observés chez les nouveau-nés, dont les mères avaient des concentrations urinaires d'iode

		Koorosh Kamali and Hesam Osali			122 ont accouché par césarienne		adéquates. En outre, aucune association n'a été trouvée entre la thyrotropine néonatale et le niveau d'iode urinaire maternel avant ou après la délivrance bien que les concentrations de TSH néonatales ont été significativement affectées par le type de délivrance.
--	--	-----------------------------------	--	--	------------------------------------	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Povidone iodée (Bétadine® solution oculaire)	50 mg dans 1 ml 20 mg dans 0,4 ml de solution (une unidose)	2 à 3 gouttes	2,5 mg de povidone iodée dans une goutte X 3 = 7,5 mg de povidone iodée administrée/jour	7,5 mg x 0,1 = 0,75 mg de povidone iodée absorbée/jour 7,5 x 0,9 = 6,75 mg de povidone iodée maximum absorbée/jour	13,5 mg de povidone iodée maximum absorbée/jour

L'iode disponible de la povidone iodée peut traverser la barrière conjonctivale.

4. Conclusion

La Povidone iodée est indiquée dans l'antisepsie cutanée péri-oculaire et conjonctivale avant une chirurgie oculaire pour faciliter le contrôle des infections postopératoires.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu car l'exposition systémique à l'iode est négligeable. Povidone iodée® collyre en solution en récipient unidose peut être utilisé pendant la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans quelques études. <p>PK : 6,75 mg de povidone iodée maximum absorbée/jour.</p>	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : une toxicité a été observée dans quelques études. <p>PK : L'iode disponible de la povidone iodée peut traverser la barrière conjonctivale.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

3. Héxamidine

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Héxamidine (Désoméline® collyre)	0,1% 10mg dans 10ml 0,6mg dans 0,6 ml (unidose)	2 gouttes 4 à 6x/jour	0,05mg d'héxamidine administrée dans une goutte X 12 = 0,6 mg d'héxamidine maximum administré/jour	0,6mg x 0,1 = 0,06 mg d'héxamidine absorbé/jour 0,6mg x 0,9 = 0,54 mg d'héxamidine maximum absorbé/jour	1,08 mg d'héxamidine maximum absorbé/jour

4. Conclusion

L'Héxamidine est indiqué dans le traitement des infections bactériennes de l'œil et de ses annexes telles que : conjonctivites, kérato-conjonctivites, blépharites, dacryocystites.

Les +	Les -	Conclusion
RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables. PK : 0,54 mg d'héxamidine maximum absorbé/jour.	Données de la littérature : - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.	ADMINISTRATION POSSIBLE

4. Picloxydine

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Picloxydine (Vitabact® collyre)	0,05% 5mg dans 10ml 0,2mg dans 0,4 ml (unidose)	1 gouttes 2 à 6x/jour	0,025mg de picloxydine administrée dans une goutte X 6 = 0,15 mg de picloxydine maximum administré/jour	0,15mg x 0,1 = 0,015 mg de picloxydine absorbé/jour 0,15mg x 0,9 = 0,135mg de picloxydine maximum absorbé/jour	0,27 mg de picloxydine maximum absorbé/jour

4. Conclusion

La Picloxydine est indiquée dans le traitement antiseptique des infections superficielles de l'œil et de ses annexes.

Les +	Les -	Conclusion
RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables. PK : 0,135mg de picloxydine maximum absorbé/jour.	Données de la littérature : - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.	ADMINISTRATION POSSIBLE

F. Anti-glaucomateux

1. Sympathomimétiques

a. Apraclonidine

1. Expériences chez l'animal

L'apraclonidine a un effet embryocide chez le lapin lorsqu'il est administré à une dose orale de 3 mg/kg/jour (150 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Une toxicité maternelle dose dépendante a été observée chez des rates gravides à la dose de 0,3 mg/kg/jour (15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). (191)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. (191)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
lopidine® (collyre)		1 goutte 3x/jour	0,25 mg d'apraclonidine dans une goutte X 3 = 0,75mg d'apraclonidine maximum administré/jour	0,75mg x 0,1 = 0,075 mg d'apraclonidine absorbé/jour 0,75mg x 0,9 = 0,675mg d'apraclonidine maximum absorbé/jour	1,35 mg d'apraclonidine maximum absorbé/jour
Apraclonidine	0,5% 500mg dans 100ml				
	1% 1000mg dans 100ml	1 goutte avant et après l'intervention = 2x/jour	0,5 mg d'apraclonidine dans une goutte X 2 = 1mg d'apraclonidine maximum administré/jour	1mg x 0,1 = 0,1 mg d'apraclonidine absorbé/jour 1mg x 0,9 = 0,9mg d'apraclonidine maximum absorbé/jour	1,8 mg d'apraclonidine maximum absorbé/jour

4. Conclusion

L'Apraclonidine est indiquée dans le traitement additionnel à court terme du glaucome chronique nécessitant une réduction supplémentaire de la pression intra-oculaire.

Les +	Les -	Conclusion
PK : 0,9mg d'apraclonidine maximum absorbé/jour.	RCP : L'apraclonidine (lopidine®) n'est pas recommandé pendant la grossesse. Données de la littérature : (VO) - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée.	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)

b. Brimonidine

1. Expériences chez l'animal

Le brimonidine ne s'est pas révélé tératogène lorsqu'il a été administré à des doses orales allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour chez des rates gravides et à 5 mg/kg/jour chez des lapines gravides. (192)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(193)	2001	Sandra M. Johnson, MD, Mary Martinez, MD, PhD, and Sharon Freedman, MD	Case report	1	1 femme de 30 ans. Elle a développé un glaucome à l'âge de 19 ans. Elle a été traitée avec du timolol à 0,5%, du latanoprost 0,005% et de la brimonidine 0,2%.	Pendant le 1 ^{er} trimestre (jusqu'à la 10 ^{ème} semaine de grossesse) et au 7 ^{ème} mois de grossesse.	L'enfant n'a pas connu de problèmes de santé.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le gel topique MIRVASO (brimonidine) chez les femmes enceintes. Dans les études sur les animaux, la brimonidine a traversé le placenta et est entrée dans la circulation fœtale dans une mesure limitée. (192)

La brimonidine est un agoniste alpha-2 adrénergique sélectif qui réduit la pression intraoculaire en diminuant la production d'humeur aqueuse et l'augmentation de l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale. Il est hautement lipophile et il est facilement transporté à travers la barrière hémato-encéphalique, augmentant le risque de dépression du SNC. (194)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Alphagan® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,1 mg de brimonidine dans une goutte X 2 = 0,2mg d'apraclonidine maximum administré/jour	0,2mg x 0,1 = 0,02 mg brimonidine absorbé/jour 0,2mg x 0,9 = 0,18mg brimonidine maximum absorbé/jour	0,36 mg brimonidine maximum absorbé/jour
Brimonidine	200mg dans 100ml				

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Simbrinza® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,5mg de brinzolamide dans une goutte x 2 = 1 mg de brinzolamide maximum administré/jour	1 mg x 0,1 = 0,1 mg de brinzolamide absorbé/jour 1 mg x 0,9 = 0,9 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour	X 2 = 1,8 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour
Brinzolamide	10mg dans 1ml				
Brimonidine	2mg dans 1ml		0,1mg de brimonidine dans une goutte x 2 = 0,2 mg de brimonidine maximum administré/jour	0,2 x 0,1 = 0,02 mg de brimonidine absorbé/jour 0,2 x 0,9 = 0,18 mg de brimonidine maximum absorbé/jour	X 2 = 0,36 mg de brimonidine maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Combigan® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,065mg de brimonidine dans une goutte	0,13 mg x 0,1 = 0,013 mg de brimonidine absorbé/jour	X 2 = 0,234 mg de brimonidine maximum absorbé/jour
Brimonidine	1,3mg dans 1ml		x 2 = 0,13 mg de brimonidine maximum administré/jour	0,13 mg x 0,9 = 0,117 mg de brimonidine maximum absorbé/jour	
Timolol	5mg dans 1ml		0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	X 2 = 0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour	

4. Conclusion

La Brimonidine est indiquée dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Lors des études chez l'animal, le tartrate de brimonidine n'a pas entraîné d'effet tératogène.</p> <p>CRAT : L'utilisation de la brimonidine est possible quel que soit le terme de la grossesse. Néanmoins, en première intention il faut préférer si possible un autre traitement. On peut rassurer la patiente quant au risque malformatif. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (VO). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée (voie oculaire). <p>PK : 0,18mg brimonidine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Chez le lapin, le tartrate de brimonidine, à des concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues lors du traitement chez l'homme, a provoqué des pertes plus importantes lors de la période de préimplantation et une réduction de la croissance postnatale. La brimonidine ne doit être utilisée durant la grossesse que lorsque les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels encourus par le fœtus.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

2. Parasympathomimétiques

a. Pilocarpine

1. Expériences chez l'animal

Chez le rat, la pilocarpine a traversé faiblement le placenta et moins de 0,09 % de la dose maternelle a atteint le fœtus. (195)

La pilocarpine a été administrée chez des rates gestantes par voie sous-cutanée à une dose de 5mg/kg et il n'y a pas eu d'évidence de toxicité importante associée à une exposition prénatale à la pilocarpine. (196)

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Pilocarpine Faure® (collyre)		1 goutte 3 à 4x/jour (doctissimo)	0,5 mg de pilocarpine dans une goutte X 4 = 2mg de pilocarpine maximum administré/jour	2mg x 0,1 = 0,02 mg de pilocarpine absorbé/jour 2mg x 0,9 = 1,8mg de pilocarpine maximum absorbé/jour	3,6 mg de pilocarpine maximum absorbé/jour
Pilocarpine	1% 4mg dans 0,4ml (=1 unidose)				
	2% 8mg dans 0,4ml (=1 unidose)		1mg de pilocarpine dans une goutte X 4 = 4mg de pilocarpine maximum administré/jour	4mg x 0,1 = 0,04 mg de pilocarpine absorbé/jour 4mg x 0,9 = 3,6mg de pilocarpine maximum absorbé/jour	7,2 mg de pilocarpine maximum absorbé/jour

4. Conclusion

La Pilocarpine est indiquée dans la réduction de la pression intra-oculaire en cas de :
glaucome chronique à angle ouvert, crises aiguës de glaucome par fermeture de
l'angle et pour le diagnostic des causes de mydriase.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Par voie oculaire, la pilocarpine n'est pas le traitement de 1^{ère} intention pour le glaucome en cas de grossesse. Cependant si la pilocarpine est nécessaire, son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (Voie sous-cutanée)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 3,6mg de pilocarpine maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pilocarpine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de la pilocarpine est déconseillée pendant la grossesse.</p> <p>CRAT : Par voie oculaire, la pilocarpine n'est pas le traitement de 1^{ère} intention pour le glaucome en cas de grossesse.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

b. Carbachol

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Carbachol (Miostat®solution injectable voie intra-oculaire)	100 µg dans 1 ml	Injecter doucement jusqu'à 0,5 ml dans la chambre antérieure	50 µg maximum administré/jour	50 µg x 0,1 = 5 µg de carbachol absorbé/jour 50 µg x 0,9 = 45 µg de carbachol maximum absorbé/jour	90 µg de carbachol maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Carbachol est indiqué pour l'obtention rapide et complète d'un myosis en rapport avec une chirurgie intra-oculaire.

Les +	Les -	Conclusion
PK : 45 µg de carbachol maximum absorbé/jour.	RCP : Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Compte tenu de l'administration unique d'une dose faible administrée dans l'œil, le risque potentiel est jugé faible. Miostat® ne devra être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel apporté à la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. Données de la littérature : <ul style="list-style-type: none">- Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.	ADMINISTRATION POSSIBLE SI EXAMEN NECESSAIRE ET NE POUVANT ETRE DIFFERE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)

c. Acétylcholine

1. Expériences chez l'animal

L'acétylcholine a augmenté le flux sanguin pulmonaire chez l'agneau fœtal et a induit une dilatation des artéioles d'agneau fœtale dans le cerveau et les poumons (197).

Il n'y a pas eu d'anomalies de développement chez des embryons de poussins traités par l'acétylcholine à l'exception de légères diminutions du poids corporel. Mais plus de la moitié des embryons sont morts. (198)

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Miocholé® (poudre+solvant)		Une injection intra-oculaire utilisée en chirurgie oculaire pour l'obtention rapide d'un myosis.	20 mg d'acétylcholine administrée	20mg x 0,1 = 2 mg d'acétylcholine absorbée	36 mg d'acétylcholine maximum absorbée
Acétylcholine	20mg dans 2 ml			20mg x 0,9 = 18mg d'acétylcholine maximum absorbée	

4. Conclusion

L'Acétylcholine est indiquée pour l'obtention rapide d'un myosis au cours de la chirurgie oculaire.

Les +	Les -	Conclusion
<p>PD : L'acétylcholine est rapidement métabolisée par l'acétylcholinestérase.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. 	<p>RCP : Compte tenu des données disponibles l'utilisation de l'acétylcholine en solution intra-oculaire est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme sauf en cas de nécessité absolue. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. <p>PK : 18mg d'acétylcholine maximum absorbée/jour.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI EXAMEN NECESSAIRE ET NE POUVANT ETRE DIFFERE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

3. Inhibiteur de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique font parties de la catégorie C de la classification de la FDA.

a. Dorzolamide

1. Expériences chez l'animal

Les rates gravides ayant reçu jusqu'à 10 mg/kg/jour ont présenté une diminution du poids du foetus mais aucune augmentation des malformations ou des anomalies comportementales (199).

Des études de toxicité développementale avec le chlorhydrate de dorzolamide chez le lapin à des doses orales de $\geq 2,5$ mg/kg/jour ont révélé des malformations des corps vertébraux. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée à la dose de 1 mg/kg/jour. (200)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(201)	2012	Carmen Mendez-Hernandez Julian Garcia-Feijoo Federico Saenz-Frances Enrique Santos-Bueso Jose Maria Martinez-de-la-Casa Alicia Valverde Megias Ana M Fernández-Vidal	Non précisé	8 femmes atteintes de glaucome	1 femme exposée à l'association timolol-dorzolamide	Avant la grossesse, pendant le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} trimestre	Un retard de croissance intra-utérin a été observé chez la seule patiente sous traitement fixe à base de timolol-dorzolamide.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Le collyre au chlorhydrate de dorzolamide ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. (200)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Trusopt® (collyre)		1 goutte 2 à 3x/jour	1mg de dorzolamide dans une goutte	3 mg x 0,1 = 0,3 mg de dorzolamide absorbé/jour	X 2 = 5,4 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour
Dorzolamide	2000mg dans 100ml		x 3 = 3 mg de dorzolamide maximum administré/jour	3mg x 0,9 = 2,7 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour	

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
-Cosidime® -Cosopt® -Dualkopt® (collyre)		1 goutte 2x/jour	1 mg de dorzolamide dans une goutte	2 mg x 0,1 = 0,2 mg de dorzolamide absorbé/jour	X 2 = 3,6 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour
Dorzolamide	2% (20mg dans 1ml)		x 2 = 2 mg de dorzolamide maximum administré/jour	2 mg x 0,9 = 1,8 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour	
Timolol	5mg dans 1ml		0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	X 2 = 0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour	

4. Conclusion

Le Dorzolamide est indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant : une hypertonie oculaire, un glaucome à angle ouvert et un glaucome pseudo-exfoliatif.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Le dorzolamide peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse. L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune toxicité, ni tératogénicité n'a été observée à faibles doses. <p>PK : 2,7 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Le dorzolamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Chez des lapins, le dorzolamide administré à des doses materno-toxiques a produit des effets tératogènes.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (VO). - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans une étude (Voie oculaire). 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

b. Brinzolamide

1. Expériences chez l'animal

Des études de toxicité sur le développement du fœtus avec le brinzolamide chez les lapines en gestation avec des doses orales de 1, 3 et 6 mg/kg/jour (20, 62 et 125 fois la dose ophtalmique humaine recommandée) ont produit des effets maternels toxiques à 6 mg/kg/jour et une augmentation significative du nombre de malformations fœtales. Chez le rat, il a été observé une diminution du poids corporel des fœtus de mères recevant des doses orales de 18 mg/kg/jour (375 fois la dose ophtalmique humaine recommandée) pendant la gestation sans avoir d'effets statistiquement significatifs sur le développement des organes ou des tissus. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée.

Après administration de C-brinzolamide à des rates gestantes, la radioactivité a traversé le placenta et était présente dans les tissus foetaux et le sang. (202)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. AZOPT (brinzolamide suspension ophtalmique) 1% doit être utilisé pendant la grossesse seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

(202)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Azopt® (collyre)		1 goutte 2 à 3x/jour	0,5mg de brinzolamide dans une goutte	1,5 mg x 0,1 = 0,15 mg de brinzolamide absorbé/jour	X 2 = 2,70 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour
Brinzolamide	10mg dans 1ml		x 3 = 1,5 mg de brinzolamide maximum administré/jour	1,5 mg x 0,9 = 1,35 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour	

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Simbrinza® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,5mg de brinzolamide dans une goutte	1 mg x 0,1 = 0,1 mg de brinzolamide absorbé/jour	X 2 = 1,8 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour
Brinzolamide	10mg dans 1ml		x 2 = 1 mg de brinzolamide maximum administré/jour	1 mg x 0,9 = 0,9 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour	
Brimonidine	2mg dans 1ml		0,1mg de brimonidine dans une goutte	0,2 x 0,1 = 0,02 mg de brimonidine absorbé/jour	X 2 = 0,36 mg de brimonidine maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,2 mg de brimonidine maximum administré/jour	0,2 x 0,9 = 0,18 mg de brimonidine maximum absorbé/jour	

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Azarga® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,5mg de brinzolamide dans une goutte	1 mg x 0,1 = 0,1 mg de brinzolamide absorbé/jour	X 2 = 1,8 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour
Brinzolamide	10mg dans 1ml		x 2 = 1 mg de brinzolamide maximum administré/jour	1 mg x 0,9 = 0,9 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour	
Timolol	5mg dans 1ml		0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour	

4. Conclusion

Le Brinzolamide est indiqué dans la réduction de la pression intra-oculaire élevée en cas d'hypertension intra-oculaire et de glaucome à angle ouvert.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Le brinzolamide peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse. L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à faibles doses (VO). <p>PK : 1,35 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation ophtalmique du brinzolamide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une administration systémique (voir également rubrique 5.3). Le brinzolamide n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (VO). 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

4. Béta-bloquants

a. Timolol

1. Expériences chez l'animal

L'administration de timolol à 0,01 et 0,1 mg/kg à une brebis gestante a été associée à une bradycardie maternelle et fœtale et à une réduction du débit sanguin utérin et du pO₂ fœtal. (203)

Le timolol chez la souris, le rat et le lapin à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (7 000 fois l'exposition systémique suivant la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'homme) n'a montré aucun signe de malformation fœtale. Bien qu'un retard d'ossification fœtale ait été observé à cette dose chez les rats, il n'y a pas eu d'effets néfastes sur le développement postnatal de la progéniture. Des doses de 1 000 mg/kg/jour ont été maternotoxiques chez la souris et ont entraîné un nombre accru de résorptions fœtales. Une augmentation des résorptions fœtales a également été observée chez les lapins à des doses 14 000 fois supérieures à l'exposition systémique suivant la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'homme, dans ce cas sans toxicité maternelle apparente. (204)

Des retards d'ossification in utero ont été rapportés chez le rat pour de fortes doses de timolol administrées par voie intraveineuse. (205)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(206)	1985	G. Blaul	Case report	1	1 femme enceinte de 32 ans atteinte de glaucome juvénile. Application locale de timolol	Pendant la grossesse	La thérapie au timoptol a permis de réguler la pression intra-oculaire du patient sans aucun effet secondaire chez la mère ou l'enfant.
(207)	1998	A.M. WAGENVOORT, J.M.G. VAN VUGT, M. SOBOTKA, AND H.P. VAN GEIJN	Case report	1	1 femme de 37 ans atteinte d'un glaucome a été exposée au timolol en gouttes.	Avant la grossesse et jusqu'à 29 SA + 4 jours	Une bradycardie et une arythmie sont survenues à 21 semaines de gestation chez le fœtus.
(208)	2018	Marcella Pellegrino, Luisa D'Oria, Carmen De Luca, Giacomina Chiaradia, Angelo Licameli, Caterina Neri, Marta Nucci, Daniela Visconti, Alessandro Caruso and Marco De Santis	Etude cas-témoins	262 75 femmes exposées au timolol seul ou en association 187 femmes témoins	27 femmes ont utilisé le timolol en monothérapie : une goutte 1x/jour 48 femmes ont utilisé le timolol en association avec des analogues des prostaglandines (latanoprost, travoprost, bimatoprost) ou des inhibiteurs de	1 ^{er} trimestre de grossesse.	L'utilisation topique du timolol seul ou en combinaison avec d'autres médicaments antiglaucome n'influence pas la grossesse ou l'issue fœtale.

					l'anhydrase carbonique (dorzolamide, brinzolamide) une goutte 1x/jour.		
(201)	2012	Carmen Mendez-Hernandez Julian Garcia-Feijoo Federico Saenz-Frances Enrique Santos-Bueso Jose Maria Martinez-de-la-Casa Alicia Valverde Megias Ana M Fernández-Vidal	Non précisé	8 femmes atteintes de glaucome	4 femmes exposées au timolol 1 femme exposée à l'association timolol-dorzolamide 1 femme exposée à l'association timolol-latanoprost	Pendant toute la grossesse	Un retard de croissance intra-utérin a été observé chez la seule patiente sous traitement fixe à base de timolol-dorzolamide.

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du médicament chez six patients, l'exposition systémique au timolol fut déterminée après administration locale de TIMOPTOL 0,5 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi. (209)

Le timolol sans conservateur ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le foetus. (204)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
- Timolol ALcon 0,50%® -Timoptol 0,50%® -Timoptol LP 0,50%® -Timabak 0,50%® -Ophtim 0,50%® (collyre)	500mg dans 100ml	1 goutte 2x/jour	0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	X 2 = 0,90 mg de timolol maximum absorbé/jour
FORME LP 1 goutte/jour		x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour		
Timolol	250mg dans 100ml		0,125mg de timolol dans une goutte x 2 = 0,25 mg de timolol maximum administré/jour	0,25 mg x 0,1 = 0,025 mg de timolol absorbé/jour 0,25 mg x 0,9 = 0,225 mg de timolol maximum absorbé/jour	X 2 = 0,450 mg de timolol maximum absorbé/jour
-Timoptol 0,25%® -Timoptol LP 0,25%® -Timabak 0,25%® -Ophtim 0,25%® (collyre)					
-Geltim® (gel ophtalmique)	1mg dans 1g	1 goutte/jour	0,05 mg de timolol maximum administré/jour	0,05 mg x 0,1 = 0,005 mg de timolol absorbé/jour 0,05 mg x 0,9 = 0,045 mg de timolol	X 2 = 0,09 mg de timolol maximum absorbé/jour
Timolol					

				maximum absorbé/jour	
--	--	--	--	----------------------	--

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Azarga® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,5mg de brinzolamide dans une goutte	1 mg x 0,1 = 0,1 mg de brinzolamide absorbé/jour	X 2 = 1,8 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour
Brinzolamide	10mg dans 1ml		x 2 = 1 mg de brinzolamide maximum administré/jour	1 mg x 0,9 = 0,9 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour	
Timolol	5mg dans 1ml		0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour	

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Combigan® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,065mg de brimonidine dans une goutte	0,13 mg x 0,1 = 0,013 mg de brimonidine absorbé/jour	X 2 = 0,234 mg de brimonidine maximum absorbé/jour
Brimonidine	1,3mg dans 1ml		x 2 = 0,13 mg de brimonidine maximum administré/jour	0,13 mg x 0,9 = 0,117 mg de brimonidine maximum absorbé/jour	
Timolol	5mg dans 1ml		0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	X 2 = 0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol	

				maximum absorbé/jour	
--	--	--	--	----------------------	--

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
-Cosidime® -Cosopt® -Dualkopt® (collyre)		1 goutte 2x/jour	1 mg de dorzolamide dans une goutte	2 mg x 0,1 = 0,2 mg de dorzolamide absorbé/jour	X 2 = 3,6 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour
Dorzolamide	2% (20mg dans 1ml)		x 2 = 2 mg de dorzolamide maximum administré/jour	2 mg x 0,9 = 1,8 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour	
Timolol	5mg dans 1ml		0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	X 2 = 0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour	

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Duotrav® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,002 mg de travoprost dans une goutte	0,004 mg x 0,1 = 0,0004 mg de travoprost absorbé/jour	X 2 = 0,0072 mg de travoprost maximum absorbé/jour
Travoprost	4mg dans 100ml		x 2 = 0,004 mg de travoprost maximum administré/jour	0,004 mg x 0,9 = 0,0036 mg de travoprost maximum absorbé/jour	
Timolol	500mg dans 100ml		0,25mg de timolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour	X 2 = 0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour
			x 2 = 0,5 mg de timolol	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de	

			maximum administré/jour	timolol maximum absorbé/jour	
--	--	--	-------------------------	------------------------------	--

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Ganfort® (collyre) Bimatoprost	0,3mg dans 1ml (flacon et unidoses)	1 goutte/jour	0,015 mg de bimatoprost maximum administré/jour	0,015 mg x 0,1 = 0,0015 mg de bimatoprost absorbé/jour 0,015 mg x 0,9 = 0,0135 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour	X 2 = 0,027 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour
Timolol	500mg dans 100ml		0,25mg de timolol maximum administré/jour	0,25 mg x 0,1 = 0,025 mg de timolol absorbé/jour 0,25 mg x 0,9 = 0,225 mg de timolol maximum absorbé/jour	X 2 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Xalacom® (collyre) Latanoprost	5mg dans 100ml	1 goutte/jour	0,0025 mg de latanoprost maximum administré/jour	0,0025 mg x 0,1 = 0,00025 mg de latanoprost absorbé/jour 0,0025 mg x 0,9 = 0,00225 mg de latanoprost maximum absorbé/jour	X 2 = 0,0045 mg de latanoprost maximum absorbé/jour
Timolol	500mg dans 100ml		0,25mg de timolol	0,25 mg x 0,1 = 0,025 mg de	X 2 = 0,45 mg de timolol

			maximum administré/jour	timolol absorbé/jour 0,25 mg x 0,9 = 0,225 mg de timolol maximum absorbé/jour	maximum absorbé/jour
--	--	--	-------------------------	---	----------------------

Le timolol existe aussi par voie orale : Timolol 10 mg en comprimé c'est-à-dire 40 fois plus dosé que dans une goutte de collyre et 100 fois plus dosé que la quantité maximale absorbée par les deux yeux.

4. Conclusion

Le Timolol est indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance.</p> <p>CRAT : Par voie oculaire, il est possible d'utiliser le timolol quel que soit le terme de la grossesse. On choisira si possible une spécialité ophtalmique sous forme « gel » ou « LP », qui minimise l'exposition systémique par rapport aux collyres « simples ». L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (VO). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans deux études (voie oculaire). <p>PK : 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux) (VO : comprimé Timolol 10 mg en comprimé c'est-à-dire 40 fois plus dosé que dans une goutte de collyre et 100 fois plus dosé que la quantité maximale absorbée par les deux yeux).</p>	<p>RCP : Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (VO et IV). - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité ont été observées dans deux études (voie oculaire). 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

b. Bétaxolol

1. Expériences chez l'animal

Aucune augmentation des malformations congénitales n'a pas été détectée chez les rats et les lapins traités avec des doses de bétaxolol allant de quantités comparables à celles utilisées en clinique à des doses pouvant atteindre 250 fois la dose administrée à l'homme. (210,211)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(21 2)	1990	P. L. Morselli, M. J. Boutroy, G. Bianchetti, A. Zipfel, J. L. Boutroy and R. Vert	Non précisé	28	28 femmes entre 18 et 37 ans enceintes souffrant d'hypertension. La dose de départ du betaxolol était une dose quotidienne unique de 10 mg dans 24 cas et 20 mg dans 4 cas. Chez 7 patientes, la dose quotidienne a été augmentée pendant la période de traitement (dans 4 à 20 mg/jour et dans 3 à 30 40 mg/jour). Dans 20 cas, le betaxolol a été administré pendant des périodes allant de 6 à 187 jours, dans 6 cas, elle a été prise pendant 2 à 4 jours, et 2 cas n'ont reçu qu'une seule dose de 10 mg avant l'accouchement.	2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres de grossesse.	Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nourrissons de 28 mères ayant reçu du betaxolol au cours des deuxième et troisième trimestres.
(21 3)	1990	M. J. Boutroy, R L. Morselli, G. Bianchetti, J. L. Boutroy, L. Pdpin, and A. Zipfel	Non précisé	22	22 femmes enceintes de 18 à 37 ans souffrant d'une hypertension légère à modérée ont été traitées au betaxolol (10 à 40 mg/jour)	Pendant la grossesse.	Aucun effet délétère sur le fœtus et le nouveau-né n'ont été observé dans cette étude.

(21 4)	2009	Roland Lennestål & Petra Otterblad Olausson & Bengt Källén	Etude de cohorte	1418 femmes ayant pris des antihypertens eurs en début de grossesse	3 exposées au bétaxolol	Au début de la grossesse	Le risque d'une malformation congénitale a significativement augmenté chez les nourrissons dont les mères ont utilisé des antihypertenseurs en début de grossesse.
-----------	------	---	---------------------	---	-------------------------	-----------------------------	---

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Bétoptic® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,25mg de bétaxolol dans une goutte	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de bétaxolol absorbé/jour	X 2 = 0,9 mg de bétaxolol maximum absorbé/jour
Bétaxolol	500mg dans 100ml		x 2 = 0,5 mg de bétaxolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de bétaxolol maximum absorbé/jour	

Le bétaxolol existe aussi par voie orale : Bétaxolol 20 mg en comprimé c'est-à-dire 80 fois plus dosé que dans une goutte de collyre et 20 fois plus dosé que la quantité maximale absorbée par les deux yeux.

4. Conclusion

Le Bétaxolol est indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Par voie oculaire, il est possible d'utiliser le bétaxolol quel que soit le terme de la grossesse. On préférera si possible un bêta-bloquant ophtalmique sous forme de « gel » ou « LP », qui minimise l'exposition systémique par rapport aux collyres « simples ». L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans deux études (VO). <p>PK : 0,45 mg de bétaxolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux)</p>	<p>RCP : Ce collyre n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il n'y a pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de bétaxolol chez les femmes enceintes. Le bétaxolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue. Si le Bétoptic® collyre est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, a été observée dans une étude (VO). 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

c. Lévocabunolol

1. Expériences chez l'animal

Selon l'étiquetage du produit, le traitement au lévocabunolol des rates et des lapines gravides n'a pas provoqué de malformations congénitales (5). Les résorptions ont été augmentées chez le lapin à 200 fois la dose recommandée de lévocabunolol chez l'homme pour le glaucome. Aucune toxicité fœtale n'a été observée chez le rat avec une administration de lévocabunolol jusqu'à 1800 fois la dose recommandée chez l'homme pour le glaucome.

2. Données humaines

Aucune étude sur la sécurité d'administration du lévocabunolol n'a été trouvée sur les femmes enceintes.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Bétagan 0,50%® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,25mg de lévocabunolol dans une goutte	$0,5 \text{ mg} \times 0,1 = 0,05 \text{ mg}$ de lévocabunolol absorbé/jour	$X 2 = 0,9 \text{ mg}$ de lévocabunolol maximum absorbé/jour
Lévocabunolol	500mg dans 100ml		$x 2 = 0,5 \text{ mg}$ de lévocabunolol maximum administré/jour	$0,5 \text{ mg} \times 0,9 = 0,45 \text{ mg}$ de lévocabunolol maximum absorbé/jour	

4. Conclusion

Le Lévocabunolol est indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Par voie oculaire, aucun effet fœtal ou néonatal n'est retenu à ce jour chez les nouveaux nés de mères traitées par un bêta-bloquant par voie ophtalmique. En revanche, ces effets ne peuvent être exclus si l'exposition systémique maternelle n'est pas réduite (compression de l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation) → retard de croissance intra-utérin, hypoglycémie, bradycardie, hypotension. L'utilisation du lévobunolol est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,45 mg de lévobunolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du lévobunolol chez les femmes enceintes. Le lévobunolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si le Bétagan® est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé pendant les premiers jours de vie.</p>	<p style="text-align: center;">ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

d. Cartéolol

1. Expériences chez l'animal

Le cartéolol a été administré par voie orale à des souris avec des doses de 3, 30 et 150 mg/kg/jour et aucune anomalie notable n'a été mise en évidence. (216)

Le cartéolol par voie orale a augmenté les résorptions fœtales et a diminué le poids des fœtus chez les lapins et les rats avec des doses toxiques pour la mère. Des anomalies de développement ont été observées lorsque les femelles gravides ont reçu des doses quotidiennes d'environ 212 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme. Aucun effet de ce type n'a été observé chez des souris gravides ayant reçu jusqu'à 1052 fois la dose orale maximale recommandée chez l'homme. (217)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Le chlorhydrate de cartéolol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus. (217)

En conséquence, il est classé comme médicament de catégorie C selon les évaluations de la Food and Drug Administration des États-Unis sur l'utilisation pendant la grossesse.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
-Cartéol 1%® -Cartéol LP 1%® (collyre) Cartéolol	1000mg dans 100ml 2mg par unidose (0,2ml)	1 goutte 2x/jour FORME LP 1 goutte/jour	0,5mg de cartéolol dans une goutte x 2 = 1 mg de cartéolol maximum administré/jour	1 mg x 0,1 = 0,1 mg de cartéolol absorbé/jour 1 mg x 0,9 = 0,9 mg de cartéolol maximum absorbé/jour	X 2 = 1,8 mg de cartéolol maximum absorbé/jour
-Cartéol 2%® -Cartéol LP 2%® (collyre) Cartéolol	2000mg dans 100ml 4mg par unidose (0,2ml)		1 mg de cartéolol dans une goutte x 2 = 2 mg de cartéolol maximum administré/jour	2 mg x 0,1 = 0,2 mg de cartéolol absorbé/jour 2 mg x 0,9 = 1,8 mg de cartéolol maximum absorbé/jour	X 2 = 3,6 mg de cartéolol maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Cartéolol est indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance.</p> <p>CRAT : Par voie oculaire, aucun effet fœtal ou néonatal n'est retenu à ce jour chez les nouveaux nés de mères traitées par un bêta-bloquant par voie ophtalmique. En revanche, ces effets ne peuvent être exclus si l'exposition systémique maternelle n'est pas réduite (compression de l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation) → retard de croissance intra-utérin, hypoglycémie, bradycardie, hypotension. Il est possible d'utiliser le cartéolol quel que soit le terme de la grossesse. On choisira si possible un bêta-bloquant ophtalmique sous forme de « gel » ou « LP », qui minimise l'exposition systémique par rapport aux collyres « simples ». L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (VO). <p>PK : 1,8 mg de cartéolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées à fortes doses (VO). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	<p style="text-align: center;">ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

5. Analogues de prostaglandines

Ce groupe de médicaments appartient à la catégorie C de la classification de la FDA.

Leur complication principale est le risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré.

a. Latanoprost

1. Expériences chez l'animal

Les études chez les animaux font état d'une forte incidence d'avortements liée à l'exposition de latanoprost. (218, 219)

Le latanoprost administré chez l'animal à fortes doses par voie intraveineuse n'est pas tératogène mais entraîne des avortements. (205)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(218)	1997	Marco De Santis, MD, Angela Lucchese, MD, Brigida Carducci, MD, Anna F. Cavaliere, MD, Lidia De Santis, MD, Annamaria Merola, MD, Gianluca Straface, MD, and Alessandro Caruso, MD	Entretiens téléphoniques avec des femmes traitées au latanoprost	11	11	1 ^{er} trimestre de grossesse	Un cas a été perdu pour le suivi, et un cas a été compliqué par une fausse couche. Neuf cas ont fait l'objet d'un suivi complet sans anomalies congénitales. Notre série est trop petite pour être statistiquement significative. Cependant, nous n'avons trouvé aucune preuve d'effets néfastes du latanoprost sur la grossesse ou l'issue néonatale.

Une étude a été réalisée en Italie en 2004 sur une série de 11 patientes, série trop petite pour tirer des conclusions statistiquement significatives. Sur ces 11 patientes, une fausse couche a été rapportée. Il n'y a pas eu d'anomalie congénitale. (205)

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. XALATAN ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

En conséquence, il est classé comme médicament de catégorie C selon les évaluations de la Food and Drug Administration des États-Unis sur l'utilisation pendant la grossesse. (218)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Xalatan® (collyre) Latanoprost	5mg dans 100ml	1 goutte/jour	0,0025 mg de latanoprost maximum administré/jour	0,0025 mg x 0,1 = 0,00025 mg de latanoprost absorbé/jour 0,0025 mg x 0,9 = 0,00225 mg de latanoprost maximum absorbé/jour	X 2 = 0,0045 mg de latanoprost maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Xalacom® (collyre) Latanoprost	5mg dans 100ml	1 goutte/jour	0,0025 mg de latanoprost maximum administré/jour	0,0025 mg x 0,1 = 0,00025 mg de latanoprost absorbé/jour 0,0025 mg x 0,9 = 0,00225 mg de latanoprost maximum absorbé/jour	X 2 = 0,0045 mg de latanoprost maximum absorbé/jour
Timolol	500mg dans 100ml		0,25mg de timolol maximum administré/jour	0,25 mg x 0,1 = 0,025 mg de timolol absorbé/jour 0,25 mg x 0,9 = 0,225 mg de timolol maximum absorbé/jour	X 2 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Latanoprost est indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au latanoprost sont très peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Administré chez le rat pendant la gestation par voie intraveineuse à des doses très supérieures à celles utilisées par voie oculaire, le latanoprost n'est pas tératogène mais il entraîne des avortements. L'utilisation du latanoprost est possible quel que soit le terme de la grossesse. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (IV). - Données humaines : aucune toxicité, ni tératogénicité n'a été observée (Voie oculaire). <p>PK : 0,00225 mg de latanoprost maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Il n'y a pas de données de sécurité concernant l'utilisation de cette spécialité pendant la grossesse. Elle possède des effets pharmacologiques potentiellement dangereux sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né. Par conséquent, le Xalatan® ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.</p> <p>CRAT : En cas de contractions utérines inexplicables, réévaluer la poursuite du latanoprost.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée à fortes doses (IV). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	<p style="text-align: center;">ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

b. Bimatoprost

1. Expériences chez l'animal

L'administration de bimatoprost à des souris et à des rates gravides a entraîné un avortement et un accouchement précoce à des doses orales au moins 33 fois (souris) ou 94 fois (rats) supérieure à l'exposition humaine après l'administration ophtalmique topique de bimatoprost 0,03 % dans la cornée ou dans le sac conjonctival des deux yeux une fois par jour. Ces effets indésirables n'ont pas été observés à 2,6 fois (souris) et 47 fois (rats) supérieure à l'exposition humaine suite à l'administration ophtalmique topique de bimatoprost (220)

Le bimatoprost administré chez l'animal à fortes doses par voie intraveineuse n'est pas tératogène mais entraîne des avortements. (205)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'administration d'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03% chez les femmes enceintes. L'expérience post-commercialisation du bimatoprost n'indique pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures ou de fausses couches.

Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, le bimatoprost 0,03% ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. (220)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Lumigan® (collyre)		1 goutte/jour	0,005 mg de bimatoprost maximum administré/jour	0,005 mg x 0,1 = 0,0005 mg de bimatoprost absorbé/jour	X 2 = 0,009 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour
Bimatoprost	0,1mg dans 1ml			0,005 mg x 0,9 = 0,0045 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour	
	0,3mg dans 1ml		0,015 mg de bimatoprost maximum administré/jour	0,015 mg x 0,1 = 0,0015 mg de bimatoprost absorbé/jour	X 2 = 0,027 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour
				0,015 mg x 0,9 = 0,0135 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour	

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Ganfort® (collyre)		1 goutte/jour	0,015 mg de bimatoprost maximum administré/jour	0,015 mg x 0,1 = 0,0015 mg de bimatoprost absorbé/jour	X 2 = 0,027 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour
Bimatoprost	0,3mg dans 1ml (flacon et unidoses)			0,015 mg x 0,9 = 0,0135 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour	
Timolol	500mg dans 100ml		0,25mg de timolol maximum administré/jour	0,25 mg x 0,1 = 0,025 mg de timolol absorbé/jour 0,25 mg x 0,9 = 0,225 mg de timolol maximum absorbé/jour	X 2 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Bimatoprost est indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

Les +	Les -	Conclusion
CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au bimatoprost mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Administré chez l'animal pendant la gestation par voie intraveineuse à des doses très supérieures à celles utilisées par voie oculaire, le latanoprost n'est pas tératogène, mais il entraîne des avortements. L'utilisation du bimatoprost est possible quel que soit le terme de la grossesse. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant	RCP : Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées. Le bimatoprost ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. CRAT : En cas de contractions utérines inexplicables, réévaluer la poursuite du latanoprost.	ADMINISTRATION POSSIBLE

<p>l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (VO + IV + Voie oculaire). <p>PK : 0,0135 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée à fortes doses (VO + IV). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	
---	--	--

c. Travoprost

1. Expériences chez l'animal

Le travoprost s'est révélé tératogène chez le rat, à une dose intraveineuse allant jusqu'à 10 µg/kg/jour (250 fois la dose oculaire maximale recommandée chez l'homme = DMO) ce qui s'est traduit par une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques et viscérales chez la progéniture (hydrocéphalie). Le travoprost ne s'est ni révélé tératogène chez le rat à des doses intraveineuses allant jusqu'à 3 µg/kg/jour, ni chez la souris à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 1 µg/kg/jour.

Chez la progéniture de rates ayant reçu du travoprost par voie sous-cutanée à des doses de 0,12 µg/kg/jour, l'incidence de la mortalité postnatale a augmenté et le développement néonatal a également été affecté. (221)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'administration de TRAVATAN Z® (collyre de travoprost) à 0,004 % chez les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, TRAVATAN Z® ne doit être administré pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus. En conséquence, il est classé comme médicament de catégorie C selon les évaluations

de la Food and Drug Administration des États-Unis sur l'utilisation pendant la grossesse. (221)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Travatan® (collyre) Travoprost	4mg dans 100ml	1 goutte/jour	0,002 mg de travoprost maximum administré/jour	0,002 mg x 0,1 = 0,0002 mg de travoprost absorbé/jour 0,002 mg x 0,9 = 0,0018 mg de travoprost maximum absorbé/jour	X 2 = 0,0036 mg de travoprost maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Cas du glaucome (touche les 2 yeux)
Duotrav® (collyre) Travoprost	4mg dans 100ml	1 goutte 2x/jour	0,002 mg de travoprost dans une goutte x 2 = 0,004 mg de travoprost maximum administré/jour	0,004 mg x 0,1 = 0,0004 mg de travoprost absorbé/jour 0,004 mg x 0,9 = 0,0036 mg de travoprost maximum absorbé/jour	X 2 = 0,0072 mg de travoprost maximum absorbé/jour
Timolol	500mg dans 100ml		0,25mg de timolol dans une goutte x 2 = 0,5 mg de timolol maximum administré/jour	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de timolol absorbé/jour 0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour	X 2 = 0,9 mg de timolol maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Travoprost est indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au travoprost mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Administré chez l'animal pendant la gestation par voie intraveineuse à des doses très supérieures à celles utilisées par voie oculaire, le travoprost entraîne des avortements et des anomalies (squelette, hydrocéphalie). Ces résultats ne sont pas extrapolables à l'utilisation par voie oculaire en thérapeutique. L'utilisation du travoprost est possible quel que soit le terme de la grossesse. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (IV). <p>PK : 0,0036 mg de travoprost maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Le travoprost a des effets pharmacologiques puissants sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. Le travoprost ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.</p> <p>CRAT : En cas de contractions utérines inexplicables, réévaluer la poursuite du travoprost.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (SC + IV). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

G. Mydriatiques et cycloplégiques

1. Anticholinergiques

a. Atropine

1. Expériences chez l'animal

Dans une étude, des doses élevées d'atropine (0,60 mg-1,50 mg) ont été injectées dans des embryons de poulet. Il n'y a pas eu d'anomalies de développement chez ces embryons mais de nombreux embryons sont morts. (198)

L'administration sous-cutanée de 50 mg/kg de sulfate d'atropine n'a pas produit d'effets observables chez des souris en gestation. (222)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(223)	1977	Br.J. Anaesth.	Etude de PK	25	25	Vingt-cinq patientes ont reçu de la 3H-atropine 0,5 µg/kg par voie IV 1-30 min avant l'accouchement.	L'atropine traverse le placenta humain.
(224)	1981	J. K., wo, R. VIRTANENE., IISAID, K. MAENPAAa nd P. LIUKKO	Etude de PK	44	32 femmes ont reçu 0,01 mg/kg d'atropine par voie IV. 12 femmes ont reçu 0,01 mg/kg d'atropine par voie IM.	Durant la césarienne	Un transfert placentaire rapide a été constaté après injection intraveineuse d'atropine. Aucune atropine n'a été trouvée dans le liquide amniotique.
(225)	1983	Abboud T et al	Etude comparative	20	10 femmes ont reçu 0,01 mg/kg d'atropine 10 femmes ont reçu 0,005 mg/kg de glycopyrrolate.	Pendant la grossesse.	Aucun changement statistiquement significatif n'a été observé dans les fréquences cardiaques fœtales.

(226)	1979	I.Onnen, G. Barrier, Ph. d'Athis, C. Sureau , and G. Olive	Etude 1	28	28 femmes enceintes	Pendant la grossesse.	Il en est résulté une tachycardie fœtale.
			Etude 2 PK	45	45 femmes enceintes Ces deux groupes ont reçu une injection intraveineuse rapide de sulfate d'atropine de 12,5 µg/kg	Pendant l'accouchement	Le transfert placentaire d'atropine s'est produit dans tous les cas et a été très variable, en fonction de la concentration du médicament dans le sang maternel.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Atropine Alcon® (collyre)		1 ou 2 gouttes 2 à 4x/jour	0,15 mg d'atropine administré dans une goutte	1,2 mg x 0,1 = 0,12 mg d'atropine absorbé/jour	2,16 mg d'atropine maximum absorbé/jour
Atropine	0,3% → 300mg dans 100ml		X 8 = 1,2 mg d'atropine maximum administré/jour	1,2 mg x 0,9 = 1,08 mg d'atropine maximum absorbé/jour	
	0,5% → 500mg dans 100ml		0,25 mg d'atropine administré dans une goutte	2 mg x 0,1 = 0,2 mg d'atropine absorbé/jour	3,6 mg d'atropine maximum absorbé/jour
			X 8 = 2 mg d'atropine maximum administré/jour	2 mg x 0,9 = 1,8 mg d'atropine maximum absorbé/jour	
	1% → 1000mg dans 100ml		0,5 mg d'atropine administré dans une goutte	4 mg x 0,1 = 0,4 mg d'atropine absorbé/jour	7,2 mg d'atropine maximum absorbé/jour
			X 8 = 4 mg d'atropine maximum administré/jour	4 mg x 0,9 = 3,6 mg d'atropine maximum absorbé/jour	

4. Conclusion

L'Atropine est indiquée dans le traitement des inflammations uvéales : uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et postérieures, réactions uvéales secondaires à une agression ou un traitement chirurgical, cycloplégie pour réfraction en particulier en présence d'un strabisme accommodatif, traitement de l'amblyopie en particulier unilatérale.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : En clinique, l'utilisation de l'atropine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (SC). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans une étude. <p>PK : 3,6 mg d'atropine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'atropine dans une seule espèce et à doses très élevées. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée (Injection dans embryon). - Données humaines : une toxicité a été observée dans une étude. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)</p>

b. Cyclopentolate

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Skiacol 0,5 pour cent, collyre chez la femme enceinte. Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de Skiacol 0,5 pour cent, collyre sur la grossesse. Skiacol 0,5 pour cent, collyre n'est pas recommandé pendant la grossesse. (227)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Skiacol® (collyre) Cyclopentolate	500mg dans 100ml	1 goutte +/- 1 goutte 10 minutes après	0,25 mg de cyclopentolate dans une goutte X 2 = 0,5mg de cyclopentolate maximum administré	0,5 mg x 0,1 = 0,05 mg de cyclopentolate absorbé/jour 0,5 mg x 0,9 = 0,45 mg de cyclopentolate maximum absorbé/jour	0,9 mg de cyclopentolate maximum absorbé/jour

4. Conclusion

Le Cyclopentolate est indiqué dans la cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction, diagnostic des ésootropies post-chirurgicales, dilatation pré-opératoire pour cataracte, photocoagulation.

Les +	Les -	Conclusion
PK : 0,45 mg de cyclopentolate maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).	RCP : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Skiacol® chez la femme enceinte. Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de Skiacol® sur la grossesse. Le Skiacol® n'est pas recommandé pendant la grossesse. Données de la littérature : - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)

c. Tropicamide

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au tropicamide est insuffisant pour exclure tout risque. (228)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Mydriaticum® (collyre) Tropicamide	2 mg dans 0,4ml (= 1 unidose)	4 à 6 gouttes : 45 minutes avant l'examen et 30 minutes après (1 goutte toutes les 5 minutes)	0,25 mg de tropicamide dans une goutte X 6 = 1,5mg de tropicamide maximum administré	1,5 mg x 0,1 = 0,15 mg de tropicamide absorbé/jour 1,5 mg x 0,9 = 1,35 mg de tropicamide maximum absorbé/jour	2,7 mg de tropicamide maximum absorbé/jour

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Mydrane® (solution injectable) Tropicamide	0,04 mg dans une dose de 0,2ml	Utilisée en chirurgie oculaire par voie intracaméculaire afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire.	0,04 mg de tropicamide administré	0,04 mg x 0,1 = 0,004 mg de tropicamide absorbé 0,04 mg x 0,9 = 0,036 mg de tropicamide maximum absorbé	0,072 mg de tropicamide maximum absorbé
Phényléphrine	0,62mg dans une dose de 0,2ml		0,62 mg de phényléphrine administré	0,62 mg x 0,1 = 0,062 mg de phényléphrine absorbé 0,62 mg x 0,9 = 0,558 mg de phényléphrine maximum absorbé	1,116 mg de phényléphrine maximum absorbé
Lidocaïne	2 mg dans une dose de 0,2ml		2 mg de lidocaïne administré	2 mg x 0,1 = 0,02 mg de lidocaïne absorbé 2 mg x 0,9 = 1,8 mg de	3,6 mg de lidocaïne maximum absorbé

				lidocaïne maximum absorbé	
--	--	--	--	---------------------------	--

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Mydriaserit® (insert ophtalmique)		Un insert ophtalmique administré par œil concerné afin d'obtenir une mydriase	0,28 mg de tropicamide administré	0,28 mg x 0,1 = 0,028 mg de tropicamide absorbé	0,504 mg de tropicamide maximum absorbé
Tropicamide	0,28 mg				
Phényléphrine	5,40 mg		5,40 mg de phényléphrine administré	5,40 mg x 0,1 = 0,54 mg de phényléphrine absorbé 5,40 mg x 0,9 = 4,86 mg de phényléphrine maximum absorbé	9,72 mg de phényléphrine maximum absorbé

4. Conclusion

Le Tropicamide est indiqué pour l'obtention d'une mydriase à but diagnostique permettant la réalisation des examens du fond d'œil et à but thérapeutique en particulier, en pré-opératoire et avant photocoagulation.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour.</p> <p>PK : 1,35 mg de tropicamide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au tropicamide est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation du tropicamide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p>Données de la littérature : Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)</p>

2. Sympathomimétiques (antiglaucomeux exclus)

a. Phényléphrine

1. Expériences chez l'animal

La phényléphrine administrée en perfusion à des brebis gestantes a diminué le débit sanguin utérin (inférieur de 40 % au contrôle), la Po₂ du sang artériel (30 %) et le pH du sang, mais a augmenté le Paco₂. Elle a eu peu d'effet sur la pression artérielle moyenne et le rythme cardiaque. La phényléphrine dans la circulation maternelle pourrait avoir des effets néfastes sur le fœtus. (229)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(230)	2012	Wai-Ping Yau, Allen A. Mitchell*, Kueiyu Joshua Lin, Martha M.Werler, and Sonia Hernández-Díaz	Etude cas-témoins	20 340 12 734 nourrissons présentant des malformations (cas) 7 606 nourrissons témoins non malformés aux États-Unis et au Canada.	4 cas exposés à la phényléphrine maternelle par voie orale.	1 ^{er} trimestre de grossesse.	Les résultats ont soutenu une association entre la phényléphrine et un défaut du coussin endocardique (rapport de cotes = 8,0 ; intervalle de confiance de 95% : 2,5, 25,3).
(231)	1979	KENNETH J. ROTHMAN,1 DONALD C. FYLER, ALLAN GOLDBLATT AND MARSHALL B. KREIDBERG	Etude cas-témoins dans le Massachusetts	1644 390 cas nourrissons atteints de cardiopathies congénitales 1254 nourrissons témoins	10 exposés à la prise de phényléphrine maternelle 15 exposés à la prise de phényléphrine maternelle	Pendant la grossesse.	L'exposition à la phényléphrine pendant la grossesse donne une estimation de ratio de prévalence de malformations de 6,7.
(232)	2013	Sally Zierler, Dr P.H, Kenneth J.Rothman, Dr P.H	Etude cas-témoins	298 cas de malformations cardiaques fœtales	10 nourrissons exposés à la prise de phényléphrine maternelle	1 ^{er} trimestre de grossesse.	Estimations brutes du rapport de cotes de la prévalence= POR = 0,99, intervalle de confiance de 90% : 0,52-1,8.

				738 témoins	25 nourrissons exposés à la prise de phényléphrine maternelle		
--	--	--	--	-------------	---	--	--

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Néosynéphrine Faure® (collyre)		1 goutte +/- 1 goutte 15 minutes après (maximum 3 instillations)	5 mg de phényléphrine administré	15 mg x 0,1 = 1,5 mg de phényléphrine absorbé	27 mg de phényléphrine maximum absorbé
Phényléphrine	10% → 500 mg dans 5 ml, 40 mg dans 0,4 ml		X 3 = 15 mg de phényléphrine maximum administré	15 mg x 0,9 = 13,5 mg de phényléphrine maximum absorbé	
	5% → 250 mg dans 5 ml		2,5 mg de phényléphrine administré	7,5 mg x 0,1 = 0,75 mg de phényléphrine absorbé	13,5 mg de phényléphrine maximum absorbé
			X 3 = 7,5 mg de phényléphrine maximum administré	7,5 mg x 0,9 = 6,75 mg de phényléphrine maximum absorbé	
	2,5% → 10 mg dans 0,4 ml		1,25 mg de phényléphrine administré	3,75 mg x 0,1 = 0,375 mg de phényléphrine absorbé	6,75 mg de phényléphrine maximum absorbé
			X 3 = 3,75 mg de phényléphrine maximum administré	3,75 mg x 0,9 = 3,375 mg de phényléphrine maximum absorbé	

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Mydrane® (solution injectable)		Utilisée en chirurgie oculaire par voie intracaméculaire afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire.	0,04 mg de tropicamide administré	0,04 mg x 0,1 = 0,004 mg de tropicamide absorbé	0,072 mg de tropicamide maximum absorbé
Tropicamide	0,04 mg dans une dose de 0,2ml			0,04 mg x 0,9 = 0,036 mg de tropicamide maximum absorbé	
Phényléphrine				0,62 mg x 0,1 = 0,062 mg de	1,116 mg de phényléphrine

	0,62mg dans une dose de 0,2ml		0,62 mg de phényléphrine administré	phényléphrine absorbé $0,62 \text{ mg} \times 0,9 = 0,558 \text{ mg}$ de phényléphrine maximum absorbé	maximum absorbé
Lidocaïne	2 mg dans une dose de 0,2ml		2 mg de lidocaïne administré	$2 \text{ mg} \times 0,1 = 0,02 \text{ mg}$ de lidocaïne absorbé $2 \text{ mg} \times 0,9 = 1,8 \text{ mg}$ de lidocaïne maximum absorbé	3,6 mg de lidocaïne maximum absorbé

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Mydriaser[®] (insert ophtalmique)		Un insert ophtalmique administré par œil concerné afin d'obtenir une mydriase	0,28 mg de tropicamide administré	$0,28 \text{ mg} \times 0,1 = 0,028 \text{ mg}$ de tropicamide absorbé $0,28 \text{ mg} \times 0,9 = 0,252 \text{ mg}$ de tropicamide maximum absorbé	0,504 mg de tropicamide maximum absorbé
Tropicamide	0,28 mg				
Phényléphrine	5,40 mg		5,40 mg de phényléphrine administré	$5,40 \text{ mg} \times 0,1 = 0,54 \text{ mg}$ de phényléphrine absorbé $5,40 \text{ mg} \times 0,9 = 4,86 \text{ mg}$ de phényléphrine maximum absorbé	9,72 mg de phényléphrine maximum absorbé

4. Conclusion

La Phényléphrine est indiquée pour obtenir une mydriase à visée diagnostique, une mydriase thérapeutique et une mydriase pré-opératoire.

Les +	Les -	Conclusion
<p>PK : 0,558 mg de phényléphrine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Insert ophtalmique → 4,86 mg de phényléphrine maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas de données spécifiques par voie oculaire chez la femme enceinte. De manière générale, les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas d'établir, sur des effectifs importants, qu'il existe un effet malformatif de la phényléphrine après exposition (toutes voies confondues) au 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, compte tenu de ses puissantes propriétés vasoconstrictives, l'utilisation de phényléphrine par voie oculaire ne doit être envisagée que si nécessaire au cours de la grossesse. Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin pendant la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée (Perfusion). - Données humaines : une toxicité et une tératogénicité ont été observées. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)</p>

H. Décongestionnants et anti-allergiques

1. Sympathomimétiques utilisés comme décongestionnants

a. Naphazoline

1. Expériences chez l'animal

Chez les animaux de laboratoire, la naphazoline a provoqué une constriction des vaisseaux artériels mésentériques (233, 234).

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(235)	2019	Vilde Thomseth, Vanja Cejvanovic, Espen Jimenez-Solem, Henrik E. Poulsen, Tor Paaske Utheim and Jon T. Andersen.	Toutes les femmes achetant au moins une prescription de gouttes ophtalmiques d'antazoline-naphazoline pendant les 84 premiers jours de grossesse et ayant donné naissance à un enfant vivant entre 1997 et 2011 au Danemark ont été incluses dans cette étude de cohorte nationale.	966 372 963 311 non exposées à l'antazoline-naphazoline. 3061 exposées à l'antazoline-naphazoline. 977 706 naissances ont été identifiées entre 1997 et 2011.	3061 femmes (0,32 %) ont été exposées à des gouttes oculaires d'antazoline-naphazoline.	1 ^{er} trimestre de grossesse.	Le taux de malformations congénitales était de 3,0 % (n = 93) chez les descendants exposés et 3,5 % (n = 33 594) chez les descendants non exposés. L'exposition au collyre à l'antazoline-naphazoline au cours du premier trimestre de la grossesse ne semble pas être associée à un risque tératogène accru.

La naphazoline a provoqué une constriction de l'artère utérine humaine in vitro (236).

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Collyre bleu laiter® (collyre)		1 goutte 2 à 6x/jour	0,025 mg de naphazoline administré	0,15 mg x 0,1 = 0,015 mg de naphazoline absorbé	0,27 mg de naphazoline maximum absorbé
Naphazoline	5mg dans 10ml		X 6 = 0,15 mg de naphazoline maximum administré	0,15 mg x 0,9 = 0,135 mg de naphazoline maximum absorbé	

4. Conclusion

La Naphazoline est indiquée dans le traitement des irritations conjonctivales non infectieuses.

Les +	Les -	Conclusion
<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune toxicité, ni tératogénicité n'a été observée (Voie oculaire). <p>PK : 0,135 mg de naphazoline maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Après administration locale, un faible passage de la naphazoline dans la circulation générale est possible.</p>	<p>RCP : A éviter durant la grossesse faute de données cliniques et expérimentales exploitables et des propriétés vasoconstrictives de la naphazoline.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	<p>ADMINISTRATION EVENTUELLEMENT POSSIBLE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

2. Anti-histaminiques H1

a. Olopatadine

1. Expériences chez l'animal

L'olopatadine ne s'est pas révélée tératogène chez les rats et les lapins. Cependant, les rats traités à 600 mg/kg/jour, soit 93 750 fois la MROHD (dose maximale oculaire recommandée chez l'homme) et les lapins traités à 400 mg/kg/jour, soit 62 500 fois la MROHD, pendant l'organogenèse ont montré une diminution des fœtus vivants. (237)

L'olopatadine n'est pas tératogène chez l'animal. (CRAT)

2. Données humaines

Il n'existe cependant pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Comme les études sur les animaux ne permettent pas toujours de prédire les réponses humaines, ce médicament ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que si les avantages potentiels pour la mère justifient les risques potentiels pour l'embryon ou le fœtus. (237)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Opatanol® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,05 mg d'olopatadine administré	0,1 mg x 0,1 = 0,01 mg d'olopatadine absorbé	0,18 mg d'olopatadine maximum absorbé
Olopatadine	100 mg dans 100 ml		X 2 = 0,1 mg d'olopatadine maximum administré	0,1 mg x 0,9 = 0,09 mg d'olopatadine maximum absorbé	

Comme pour d'autres médicaments administrés localement, il existe une absorption systémique de l'olopatadine. Cependant, l'absorption systémique d'olopatadine après administration locale est minime, allant de concentrations plasmatiques inférieures au seuil de sensibilité du dosage (< 0,5 ng/ml) jusqu'à des concentrations de 1,3 ng/ml. Ces concentrations sont 50 à 200 fois moins importantes que celles mesurées à la suite de doses orales bien tolérées. (238)

4. Conclusion

L'Olopatadine est indiquée dans le traitement des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par l'olopatadine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de l'olopatadine est très faible. L'utilisation de l'olopatadine par voie ophtalmique est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,09 mg d'olopatadine maximum absorbé/jour. Comme pour d'autres médicaments administrés localement, il existe une absorption systémique de l'olopatadine. Cependant, l'absorption systémique d'olopatadine après administration locale est minimale, allant de concentrations plasmatiques inférieures au seuil de sensibilité du dosage (< 0,5 ng/ml) jusqu'à des concentrations de 1,3 ng/ml. Ces concentrations sont 50 à 200 fois moins importantes que celles mesurées à la suite de doses orales bien tolérées.</p>	<p>RCP : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'olopatadine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique (voir rubrique 5.3). L'olopatadine n'est pas recommandée durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée à fortes doses. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

b. Epinastine

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Prurivist® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,025 mg d'épinastine administré	0,05 mg x 0,1 = 0,005 mg d'épinastine absorbé	0,09 mg d'épinastine maximum absorbé
Epinastine	50 mg dans 100 ml		X 2 = 0,05 mg d'épinastine maximum administré	0,05 mg x 0,9 = 0,045 mg d'épinastine maximum absorbé	

4. Conclusion

L'Epinastine est indiquée dans le traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : L'utilisation d'épinastine au cours d'un nombre limité de grossesses (11) n'a apparemment révélé aucun effet délétère de l'épinastine sur la grossesse ou pour le fœtus/nouveau-né. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. L'épinastine ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.</p> <p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par l'épinastine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de l'épinastine est très faible. L'utilisation de l'épinastine est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>PK : 0,045 mg d'épinastine maximum absorbé/jour.</p>	<p>Données de la littérature : Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

c. Lévocabastine

1. Expériences chez l'animal

Il a été démontré que la lévocabastine est tératogène (polydactylie) chez le rat lorsqu'elle est administrée à des doses 16 500 fois supérieures à la dose oculaire

maximale recommandée chez l'homme. La tératogénicité (polydactylie, hydrocéphalie, brachygnathie), l'embryotoxicité et la toxicité maternelle ont été observées chez les rats à des doses 66 000 fois supérieures à la dose oculaire maximale recommandée chez l'homme. (239)

La lévocabastine était embryolétale à des doses orales supérieures à 40 mg/kg/jour chez les rats et les souris en gestation, et tératogène à des doses orales supérieures à 40 mg/kg/jour chez les souris et à 20 mg/kg/jour chez les rats. Les principales malformations fœtales observées étaient les yeux ouverts chez la souris, et la polydactylie, l'hydrocéphalie, l'anophtalmie/microphtalmie, l'hydronéphrose et l'arthrogrypose chez le rat. (240)

2. Données humaines

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. La lévocabastine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus. Catégorie C de la FDA (239)

Il existe peu de données post-commercialisation sur l'utilisation des gouttes oculaires ZYRTEC® Levocabastine chez les femmes enceintes. Le risque pour l'homme est inconnu. Par conséquent, les gouttes oculaires ZYRTEC® Levocabastine ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse. (240)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Levophta® (collyre)		1 goutte 2 à 4x/jour	0,025 mg de lévocabastine administré	0,1 mg x 0,1 = 0,01 mg de lévocabastine absorbé	0,18 mg de lévocabastine maximum absorbé
Lévocabastine	0,5 mg dans 1ml		X 4 = 0,1 mg de lévocabastine maximum administré	0,1 mg x 0,9 = 0,09 mg de lévocabastine maximum absorbé	

Après instillation oculaire, la lévocabastine est progressivement et partiellement résorbée par la muqueuse. Les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour produire des effets systémiques. (241)

4. Conclusion

La Lévocabastine est indiquée dans le traitement des conjonctivites allergiques.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Aucune donnée concernant l'espèce humaine n'est disponible. Compte tenu du passage systémique négligeable et du fait qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors d'expérimentations animales, l'utilisation de la lévocabastine est envisageable avec précaution durant la grossesse.</p> <p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par la lévocabastine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de la lévocabastine est très faible. L'utilisation de la lévocabastine est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>PK : 0,09 mg de lévocabastine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p> <p>Après instillation oculaire, la lévocabastine est progressivement et partiellement résorbée par la muqueuse. Les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour produire des effets systémiques.</p>	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées à fortes doses (VO). - Données humaines : Catégorie C de la FDA. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

d. Azélastine

1. Expériences chez l'animal

Lorsque l'azélastine marquée au ^{14}C a été administrée par voie orale à des rates gravides, la concentration de radioactivité dans le fœtus était nettement inférieure à celle du placenta et de l'utérus, ce qui indique que le transfert placentaire du médicament est limité. (242)

Chez la souris et le rat, l'azélastine a provoqué à forte dose la mort de fœtus, des anomalies structurelles (fente palatine ; queue courte ou absente ; côtes soudées, absentes ou ramifiées), un retard d'ossification, une diminution du poids du fœtus et une toxicité maternelle. Aucun effet fœtal ou maternel n'est apparu chez les souris à des doses inférieures. (243)

2. Données humaines

Les données limitées issues de l'expérience post-commercialisation sur des décennies d'utilisation du chlorhydrate d'azélastine chez les femmes enceintes n'ont pas permis d'identifier de risques de fausses couches, d'anomalies congénitales ou d'autres effets indésirables chez la mère ou le fœtus associés au médicament. (243)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Allergodil® (collyre) Azélastine	 0,05% → 50 mg dans 100 ml	 1 goutte 2 à 4x/jour	 0,025 mg d'azélastine administré X 4 = 0,1 mg d'azélastine maximum administré	 0,1 mg x 0,1 = 0,01 mg d'azélastine absorbé 0,1 mg x 0,9 = 0,09 mg d'azélastine maximum absorbé	 0,18 mg d'azélastine maximum absorbé

4. Conclusion

L'Azélastine est indiquée dans le traitement symptomatique des conjonctivites allergiques.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par l'azélastine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de l'azélastine est faible. Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'azélastine en cas d'exposition en début de grossesse en raison de son faible passage systémique : cette substance n'augmente pas le risque malformatif de base de toute grossesse qui est d'environ 2%.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée à faibles doses. <p>PK : 0,09 mg d'azélastine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Après administration répétée de collyre d'azélastine (jusqu'à une goutte dans chaque œil 4 fois par jour), les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont très faibles, à la limite de la quantification (0,25 ng/ml) ou en dessous.</p>	<p>RCP : Par analogie avec la voie orale et bien que les quantités d'azélastine passant dans la circulation générale après instillation oculaire soient limitées, il convient de tenir compte des données suivantes : A des doses élevées chez l'animal, équivalentes à 500 fois la dose journalière par voie orale proposée chez l'homme, des morts fœtales, des retards de croissance et des malformations du squelette ont été observés pendant les études de reproduction. Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'azélastine lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.</p> <p>CRAT : On préférera utiliser un autre traitement antiallergique pendant la grossesse dans la conjonctivite.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées à fortes doses. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE mais préférer d'autres médicaments mieux évalués</p>

3. Anti-dégranulants mastocytaires

a. Cromoglicique acide

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Allergocomod® Cromabak® Cromadoses® Cromedil® Cromofree® Cromoptic® Multicrom® Ophtacalm® Ophtacalmfree® Opticron® (collyre) Cromogliccate de sodium	2% → 200mg dans 10ml, 100mg dans 5ml, 6mg dans 0,3ml (= 1 unidose), 7mg dans 0,35ml (= 1 unidose)	1 goutte 2 à 6x/jour	1 mg de cromogliccate de sodium administré X 6 = 6 mg de cromogliccate de sodium maximum administré	6 mg x 0,1 = 0,6 mg de cromogliccate de sodium absorbé 6 mg x 0,9 = 5,4 mg de cromogliccate de sodium maximum absorbé	10,8 mg de cromogliccate de sodium maximum absorbé

4. Conclusion

Le Cromoglicique acide = cromogliccate de sodium est indiqué dans le traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique).

Les +	Les -	Conclusion
RCP : Les données publiées sur un nombre limité de femmes enceintes traitées par le cromogliccate de sodium n'ont montré aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus et/ou du nouveau-né. Des études chez l'animal n'ont révélé aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. Du fait du faible passage systémique après une administration topique oculaire, aucun effet indésirable n'est attendu et le cromogliccate de sodium 20 mg/ml, collyre en solution peut être utilisé pendant la grossesse. CRAT : Il est possible d'utiliser le cromogliccate de sodium quels que soient le terme de la grossesse, la voie d'administration et la durée du traitement.	Données de la littérature : Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.	ADMINISTRATION POSSIBLE

<p>PK : 5,4 mg de cromoglicatate de sodium maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p> <p>Ce médicament passe très faiblement dans le sang. Son utilisation est possible pendant la grossesse ou l'allaitement après avis médical.</p>		
---	--	--

b. Spaglumique acide

1. Expériences chez l'animal

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'animal.

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Naabak® Naaxia® (collyre) Spaglumique acide	 19,6 mg dans 0,4 ml (= 1 unidose), 4900 mg dans 100 ml	1 goutte 2 à 6x/jour	2,45 mg de spaglumique acide administré X 6 = 14,7 mg de spaglumique acide maximum administré	14,7 mg x 0,1 = 1,47 mg de spaglumique acide absorbé 14,7 mg x 0,9 = 13,23 mg de spaglumique acide maximum absorbé	26,46 mg de spaglumique acide maximum absorbé

4. Conclusion

L'Acide spaglumique est indiqué dans le traitement des manifestations modérées des conjonctivites et blépharoconjonctivites d'origine allergique.

Les +	Les -	Conclusion
RCP : L'utilisation de l'acide spaglumique ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. CRAT : Le passage systémique de l'acide spaglumique est faible par voie ophtalmique. Il n'y a pas de donnée publiée	Données de la littérature :	

chez des femmes enceintes traitées par l'acide spaglumique mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. L'acide spaglumique peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse. PK : 13,23 mg de spaglumique acide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).	Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.	ADMINISTRATION POSSIBLE
---	---	-------------------------

4. Anti-histaminiques H1 + Anti-dégranulants mastocytaires

a. Kétotifène

1. Expériences chez l'animal

Des expériences chez le rat n'ont montré aucun effet tératogène du kétotifène administré à une dose de 30mg/kg/jour bien qu'une diminution de la survie postnatale et du poids du fœtus ait été rapportée. (244)

2. Données humaines

Aucune étude sur la tératogénicité n'a été trouvée chez l'homme.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Zalerg® Monokéto® Zalergonium® (collyre)		1 goutte 2x/jour	0,0125 mg de kétotifène administré	0,025 mg x 0,1 = 0,0025 mg de kétotifène absorbé	0,045 mg de kétotifène maximum absorbé
Kétotifène	0,1 mg dans 0,4 ml (= 1 unidose), 0,25 mg dans 1 ml, 1,25 mg dans 5 ml		X 2 = 0,025 mg de kétotifène maximum administré	0,025 mg x 0,9 = 0,0225 mg de kétotifène maximum absorbé	

4. Conclusion

Le Kétotifène est indiqué dans le traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière.

Les +	Les -	Conclusion
<p>RCP : Les taux systémiques observés après instillation oculaire sont très largement inférieurs à ceux observés après administration orale. Néanmoins, la prudence sera de rigueur lorsqu'on prescrira ce médicament aux femmes enceintes.</p> <p>CRAT : Par voie ophtalmique, le passage systémique du kétotifène est très faible. Les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont très peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. L'utilisation du kétotifène par voie ophtalmique est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,0225 mg de kétotifène maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : On ne dispose pas de données cliniques pertinentes concernant l'exposition des femmes enceintes au kétotifène en collyre. Des études effectuées chez l'animal utilisant des doses materno-toxiques par voie orale, ont montré une augmentation de la mortalité pré et post-natale, mais pas d'effet tératogène.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	<p style="text-align: center;">ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

5. Autres anti-allergiques = cromones

a. Nédocromil

1. Expériences chez l'animal

Chez des souris, des rats, des lapins et des chiens à des doses élevées et par différentes voies d'administration, le nédocromil s'est avéré sûr, avec un faible degré de toxicité et des marges de sécurité élevées. Les résultats du programme de sécurité préclinique soutiennent l'utilisation chronique du nédocromil chez l'homme. (245)

La nédocromil est classé dans la Catégorie B de la FDA.

Les études effectuées chez les souris, les rats et les lapins à l'aide d'une dose sous-cutanée de 100 mg/kg/jour (plus de 1600 fois supérieure à la dose oculaire quotidienne maximale chez l'homme sur une base de mg/kg) n'ont révélé aucun signe de tératogénicité ou de nocivité pour le fœtus due au nédocromil. (246)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(247)	1998	L. V. Wilton, G. L. Pearce, R. M. Martin, F. J. Mackay, R. D. Mann	Études de cohortes observationnelles non interventionnelles.	2467	81 exposées au nédocromil et 84 grossesses	44 ont arrêté le traitement avant la dernière période menstruelle 35 au 1 ^{er} trimestre 3 au 2 ^{ème} / 3 ^{ème} trimestre 2 expositions inconnues	Sur 35 grossesses, il y a eu un avortement spontané, 8 avortements légaux et 3 issues de grossesse inconnues. 23 nourrissons sont nés, 22 n'ont pas développé de maladies congénitales.

Il n'existe cependant pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, la solution ophtalmique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si elle est clairement nécessaire. (246)

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Tilavist® (collyre) Nédocromil	2000 mg dans 100 ml	1 goutte 2 à 4x/jour	1 mg de nédocromil administré X 4 = 4 mg de nédocromil maximum administré	4 mg x 0,1 = 0,4 mg de nédocromil absorbé 4 mg x 0,9 = 3,6 mg de nédocromil maximum absorbé	7,2 mg de nédocromil maximum absorbé

Le nédocromil sodique présente une faible absorption systémique. Lorsqu'il est administré sous forme de solution ophtalmique à 2 % chez des volontaires humains adultes, moins de 4 % de la dose totale est absorbée par voie systémique à la suite de l'administration de doses multiples. L'absorption se fait principalement par le canal nasolacrimal plutôt que par la conjonctive. Elle n'est pas métabolisée et est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine (70 %) et les fèces (30 %). (246)

4. Conclusion

Le Nédocromil est indiqué dans le traitement des conjonctivites allergiques.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au nédocromil sont très peu nombreuses, mais aucun élément n'a été signalé à ce jour. L'utilisation du nédocromil est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée (SC). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée (Voie oculaire) <p>PK : 3,6 mg de nédocromil maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Comme pour tout nouveau médicament et bien qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors des expérimentations animales, et en l'absence d'études spécifiques chez la femme, il est déconseillé d'utiliser ce produit durant la grossesse et tout particulièrement au cours du premier trimestre.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

I. Anesthésiques locaux

1. Lidocaïne

1. Expériences chez l'animal

Chez le rat, aucune anomalie n'a été trouvée dans les groupes traités à la lidocaïne. Une réduction du poids moyen des fœtus dans le groupe ayant reçu la dose élevée a été observée. La lidocaïne est dépourvue d'effets tératogènes chez le rat. (248)

La lidocaïne a un effet néfaste sur le développement préimplantatoire des embryons de souris in vitro et in vivo. (249)

2. Données humaines

	Année	Auteur	Type d'étude	Nb femmes dans l'étude	Nb femmes exposées	Période d'exposition	Conclusion
(250)	1985	Sakuma S et al	Etude de PK	6	6 femmes ont reçu une dose moyenne de 4,0 +/- 1,7 mg/kg de lidocaïne comme anesthésique local.	Pendant la césarienne	La lidocaïne administrée aux mères s'est facilement transmise aux fœtus : la lidocaïne traverse le placenta humain.

3. Pharmacocinétique

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Ophtésic® (gel ophtalmique)		Une application de 1g de gel suffit pour obtenir une anesthésie	20 mg de lidocaïne administré	20 mg x 0,1 = 2 mg de lidocaïne absorbé 20 mg x 0,9 = 18 mg de lidocaïne maximum absorbé	36 mg de lidocaïne maximum absorbé
Lidocaïne	20 mg dans 1 g (tube de 3,5 g)				

Nom du principe actif	Concentration	Posologie maximale usuelle	Quantité maximale administrée	Quantité maximale absorbée	Si dans les 2 yeux (x2)
Mydrane® (solution injectable)		Utilisée en chirurgie oculaire par voie intracaméculaire afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire.	0,04 mg de tropicamide administré	0,04 mg x 0,1 = 0,004 mg de tropicamide absorbé 0,04 mg x 0,9 = 0,036 mg de tropicamide maximum absorbé	0,072 mg de tropicamide maximum absorbé
Tropicamide	0,04 mg dans une dose de 0,2ml				
Phényléphrine	0,62mg dans une dose de 0,2ml		0,62 mg de phényléphrine administré	0,62 mg x 0,1 = 0,062 mg de phényléphrine absorbé 0,62 mg x 0,9 = 0,558 mg de phényléphrine maximum absorbé	1,116 mg de phényléphrine maximum absorbé
Lidocaïne	2 mg dans une dose de 0,2ml		2 mg de lidocaïne administré	2 mg x 0,1 = 0,02 mg de lidocaïne absorbé 2 mg x 0,9 = 1,8 mg de lidocaïne maximum absorbé	3,6 mg de lidocaïne maximum absorbé

4. Conclusion

La Lidocaïne est indiquée dans l'anesthésie intraoculaire au cours des interventions chirurgicales.

Les +	Les -	Conclusion
<p>CRAT : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées en cours de grossesse à la lidocaïne par voie locale sont nombreuses et rassurantes. La lidocaïne peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (∅ Voie oculaire). <p>PK : 18 mg de lidocaïne maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Ophtésic® (Lidocaïne) gel ophtalmique → Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation topique de gel de lidocaïne à 2% chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la lidocaïne est négligeable. Ophtésic peut être utilisé pendant la grossesse. Mydrane® (Tropicamide + Phényléphrine + Lidocaïne) → Bien que les études menées chez l'animal n'aient mis en évidence aucun effet délétère pour le fœtus, la lidocaïne traverse la barrière placentaire et ne doit donc pas être administrée au cours de la grossesse. Bien que l'absorption systémique attendue soit négligeable, une faible exposition systémique ne peut être exclue. En conséquence, MYDRANE ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.</p>	<p>Ophtésic® : ADMINISTRATION POSSIBLE</p> <p>Mydrane® : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (reporter l'intervention si c'est possible)</p>

III^{ème} PARTIE : ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIES D'OFFICINE SUR LES MÉDICAMENTS D'OPHTALMOLOGIE ET LA GROSSESSE

I. Contexte

Selon une enquête française publiée en 2004, 47% des pharmaciens estiment que les femmes enceintes leur demandent beaucoup plus de conseils que les autres personnes, et elles seraient 91% à leur demander des informations complémentaires à celles données par le médecin (*Pellerin P., Elefant E. Un rôle difficile pour le pharmacien d'officine, le conseil en matière de médicament et grossesse. Annales pharmaceutiques françaises, 2004, no 62 : pp. 253-259*).

Ainsi, le pharmacien d'officine tient une place primordiale dans la délivrance de médicaments chez la femme enceinte. Cependant, les données concernant le risque médicamenteux pendant la grossesse sont peu abondantes. Et un domaine n'a quasiment jamais été exploré : les médicaments d'ophtalmologie et la grossesse. Beaucoup de personnes pensent que les collyres sont inoffensifs et n'ont aucun risque pour la grossesse, d'autres sont inquiets et les professionnels de santé ne délivrent pas les collyres car ils contiennent des substances potentiellement dangereuses. C'est pour cela que nous avons choisi de réaliser cette enquête sur « les médicaments d'ophtalmologie et la grossesse » auprès des pharmaciens et préparateurs en officine. Nous voulions savoir si les pharmaciens et préparateurs en pharmacie avaient les connaissances requises sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse de ces médicaments administrés au niveau de l'œil.

C'est dans ce contexte que l'enquête a été réalisée auprès des préparateurs et des pharmaciens d'officine en Occitanie.

Pour mener à bien cette évaluation, nous avons interrogé le personnel des pharmacies dans plusieurs villes de la région dans le but d'étudier leurs habitudes de délivrance chez la femme enceinte de ces médicaments d'ophtalmologie. Savent-ils si on peut délivrer ces collyres chez la femme enceinte ? Quelles sources d'informations utilisent ils ? Ont-ils connaissance du risque de certains collyres pendant la grossesse ? Quels sont leurs conseils face à cette situation ? Ont-ils suivi des formations pendant ou après les études sur les médicaments d'ophtalmologie et la grossesse ?

II. Matériel et méthodes

Depuis le mois de juin 2019 je me suis déplacée dans les pharmacies de plusieurs villes de la région d'Occitanie, surtout dans les villes aux alentours de Toulouse, afin de parler de mon enquête. Il me semblait que de parler directement aux pharmaciens et préparateurs et de leur remettre en main propre mon questionnaire les rendraient plus concernés par cette enquête et qu'ils y participeraient alors plus volontiers. Ils ont pu me poser des questions s'ils le souhaitaient. J'ai pu leur expliquer la portée et l'importance de cette enquête qui me permettrait de réaliser ma thèse sur ce thème des médicaments d'ophtalmologie et la grossesse. C'est un sujet qui n'a jamais été exploré dans une thèse. J'ai clôturé mon enquête en septembre 2020.

Mon questionnaire est divisé en deux parties : (voir Annexe questionnaire)

- Une première partie pour connaître la situation professionnelle de la personne : la ville d'exercice, le poste occupé, l'année d'obtention du diplôme afin de connaître l'expérience de la personne. Je voulais savoir si la personne avait bénéficié ou non de formation sur le thème des médicaments et la grossesse, et si oui si ces formations avaient eu lieu pendant et/ou après ses études. Par rapport à mon sujet de thèse qui n'a jamais été exploré, je voulais savoir si la personne avait bénéficié ou non de formation sur ce thème des médicaments

d'ophtalmologie et la grossesse, et si oui si ces formations avaient eu lieu pendant et/ou après ses études. J'ai également voulu demander dans mon questionnaire si les pharmaciens ou préparateurs avaient régulièrement ou non des situations où des femmes enceintes leur demandent des conseils sur la prise de certains médicaments administrés par voie oculaire par rapport à leur grossesse. Que ce soit des médicaments d'ophtalmologie prescrits par des professionnels de santé ou des médicaments en automédication. Pour finir dans cette première partie de questionnaire, je voulais avoir le ressenti des pharmaciens et préparateurs en pharmacie sur ce sujet. Ont-ils connaissance des risques de certains collyres chez la femme enceinte ? ou, au contraire, considèrent ils la voie ophtalmique comme une voie d'administration sûre en cas de grossesse ?

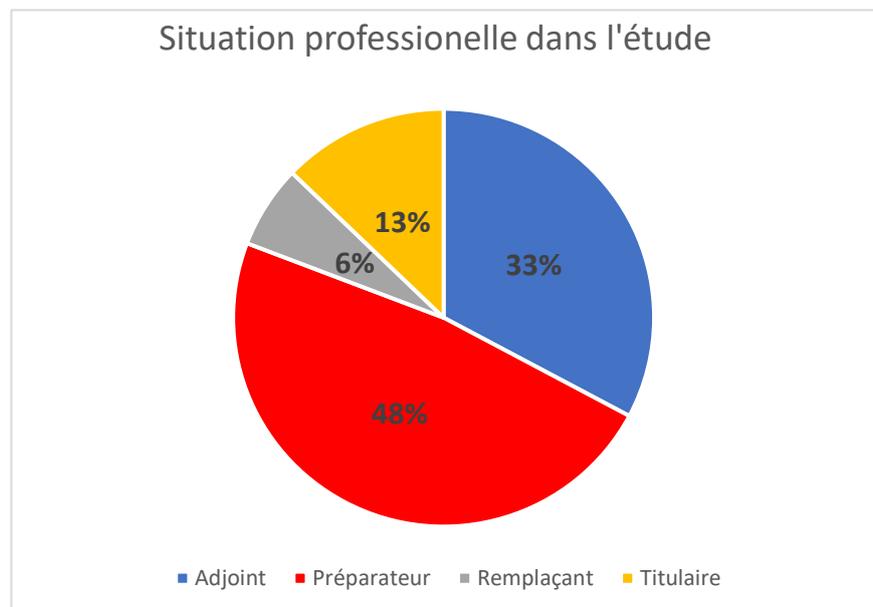
- Une deuxième partie comprenait cinq petits cas de délivrance, au comptoir qu'ils peuvent avoir déjà connu ou qui pourrait survenir dans leur vie professionnelle. Dans chaque situation la femme enceinte était à un stade différent de la grossesse et venait pour la délivrance d'un collyre. J'ai choisi des collyres appartenant à des classes de médicaments différentes afin d'avoir une vue d'ensemble sur les connaissances des professionnels de santé : une situation concernant des collyres antihistaminiques ; une autre un collyre utilisé dans le glaucome ; un collyre utilisé dans les examens d'ophtalmologie et une dernière contenant une association d'antibiotique et de corticoïde. Mon deuxième cas concernait un collyre antiviral contre l'herpès le Zovirax® (Aciclovir). Quand j'ai réalisé mon questionnaire et que j'ai commencé l'enquête, ce médicament était commercialisé. Aujourd'hui ce médicament est en arrêt de commercialisation et n'est plus donc disponible en pharmacie.

A la fin de mon enquête, j'ai voulu savoir si les pharmaciens et préparateurs étaient confiants dans leur réponse quant à la délivrance de ces médicaments et s'ils avaient connaissance des risques potentiels pour certains collyres pendant la grossesse. Ou si au contraire, certains n'avaient pas la connaissance de ces risques pendant la grossesse et s'ils avaient consulté des documents ou sources d'informations pour répondre à toutes ces questions. Si oui, lesquelles les ont aidés ?

III. Résultats : description population, analyses comparatives

A. Analyse de la population :

Adjoint	41
Préparateur	60
Remplaçant	8
Titulaire	16
Total général	125

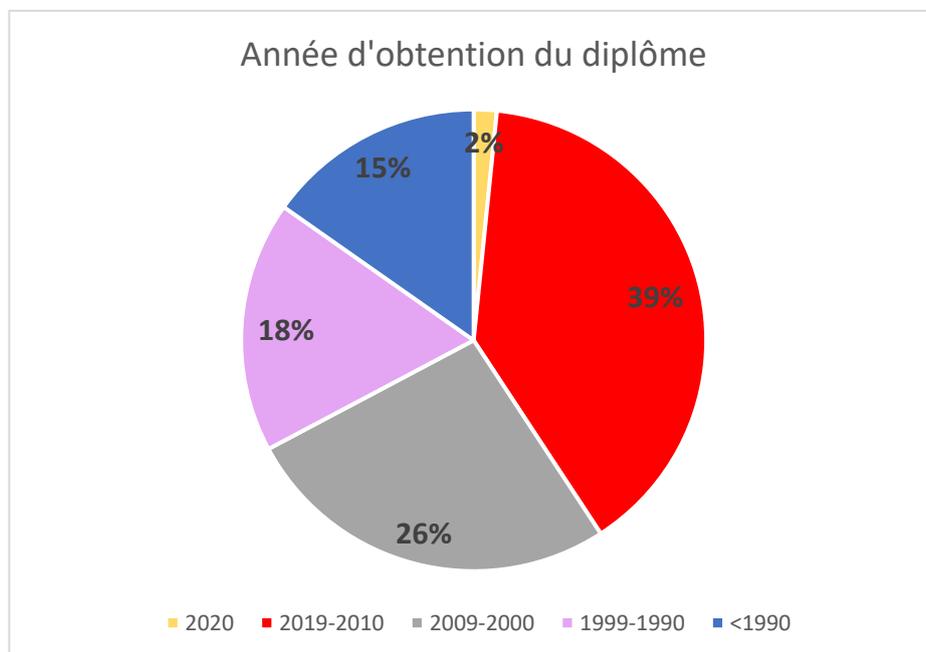


Au total, j'ai réussi à réunir 125 questionnaires : 101 femmes (80,8%) et 24 hommes (19,2%). Il y a environ quatre fois plus de femmes que d'hommes au sein des participants.

Sur ces 125 personnes, il y a à peu près autant de participants pharmaciens que de préparateurs : 65 sont pharmaciens (52%) et 60 sont préparateurs (48%). Chez les

pharmaciens, la majorité sont des adjoints : 41 personnes (33%), suivi des titulaires 16 personnes (13%) et pour finir les remplaçants 8 personnes (8%).

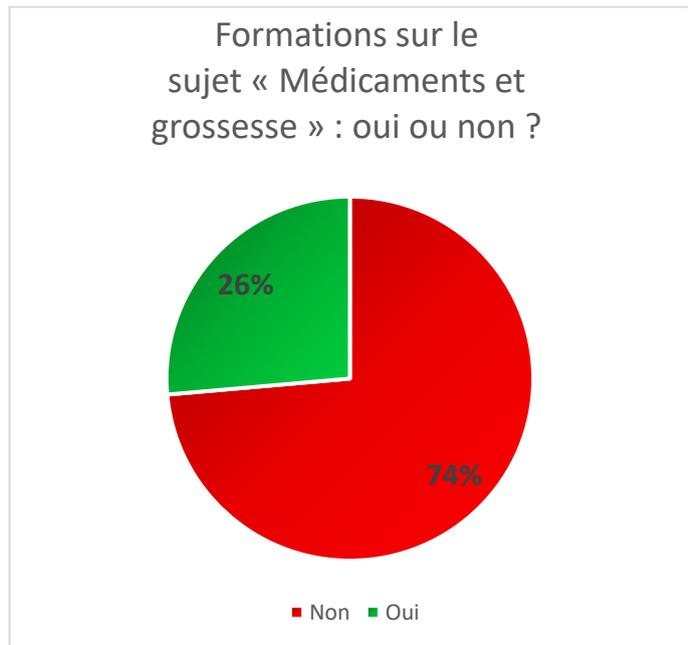
Années	Nombre
2020	2
2019-2010	49
2009-2000	33
1999-1990	22
<1990	19



Concernant l'ancienneté du diplôme des participants, toutes les tranches d'âge sont représentées. L'année moyenne d'obtention du diplôme étant 2004, elle concerne une population qui a commencé à accumuler des années d'expérience dans ce métier. L'année d'obtention du diplôme la plus récente est 2020 : elle concerne 2 participants (2%) et ce sont de tout jeunes diplômés qui débutent leur vie professionnelle. L'année d'obtention du diplôme la plus ancienne est 1980 : 19 participants (15%) ont plus de trente ans d'expérience et s'approchent de leur fin de carrière. Ils ont accumulé de nombreuses années d'exercice, de vécu et de situations diverses au comptoir. 49 participants (39%) ont entre 1 et 10 ans d'expérience : elle représente la tranche d'âge la plus importante de cette enquête. 33 participants (26%) ont entre 11 et 20 ans d'expérience. 22 participants (18%) ont entre 21 et 30 ans d'expérience.

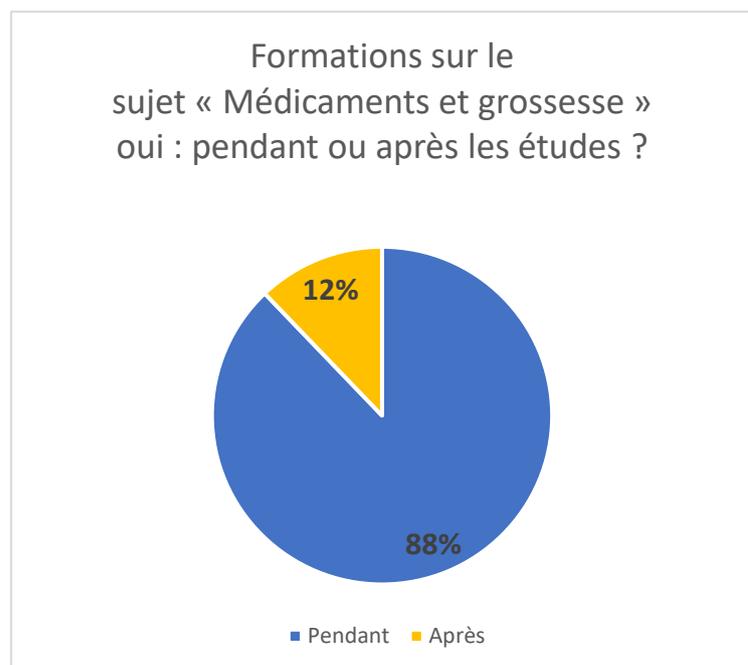
B. Formations

Médicaments et grossesse	Nombre
Non	92
Oui	33



Concernant les formations sur le thème des « médicaments et grossesse », 92 participants (74%) n'ont pas eu de formation à ce sujet pendant leurs études. 33 participants (26%) ont en revanche eu une formation sur la connaissance de risque potentiel ou non des médicaments au cours de la grossesse.

Etudes	Nombre
Pendant	29
Après	4



Sur ces 33 participants, 29 (12%) d'entre eux ont eu cette formation au cours de leurs années d'études et seulement 4 au cours de leur vie professionnelle.

Médicaments d'ophtalmologie et la grossesse	Nombre
Non	125

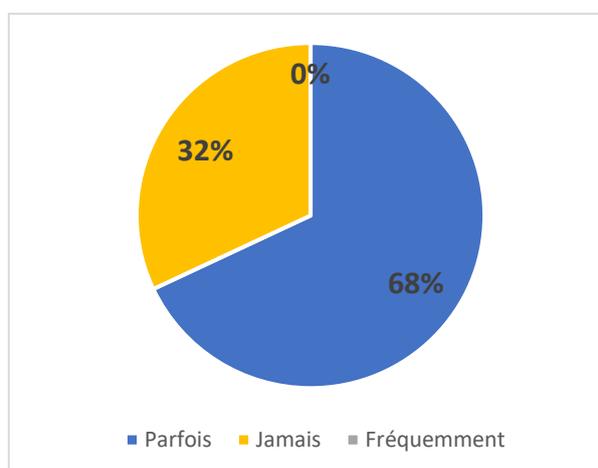
Concernant les formations sur le thème des « médicaments d'ophtalmologie et la grossesse », 100% des participants (125) n'ont pas eu de formations à ce sujet-là que ce soit pendant leurs études ou durant leur activité professionnelle.

C. Expériences « au comptoir »

1. Demande d'autorisation de prendre un médicament d'ophtalmologie pendant la grossesse avec ordonnance

Au comptoir, 85 participants (68%) ont parfois reçu des femmes enceintes qui viennent à la pharmacie avec une ordonnance de collyre et qui leur demandent si elles peuvent prendre ce médicament au cours de leur grossesse. 40 participants (32%) n'ont jamais eu d'expérience à ce sujet-là au cours de leur vie professionnelle et aucun participant n'a fréquemment eu affaire à cette situation à l'officine.

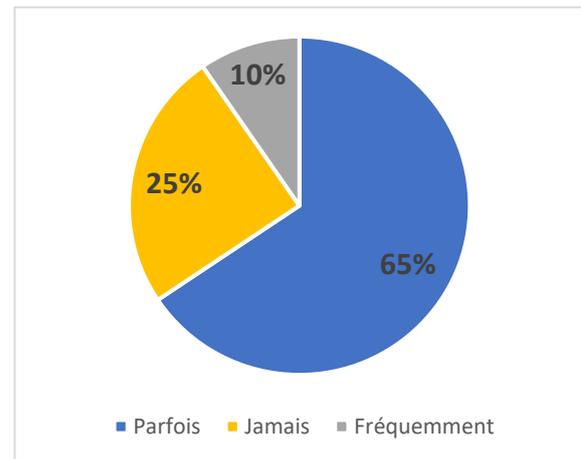
Demande avec ordonnance	Nombre
Parfois	85
Jamais	40
Fréquemment	0



2. Demande d'autorisation de prendre un médicament d'ophtalmologie pendant la grossesse sans ordonnance

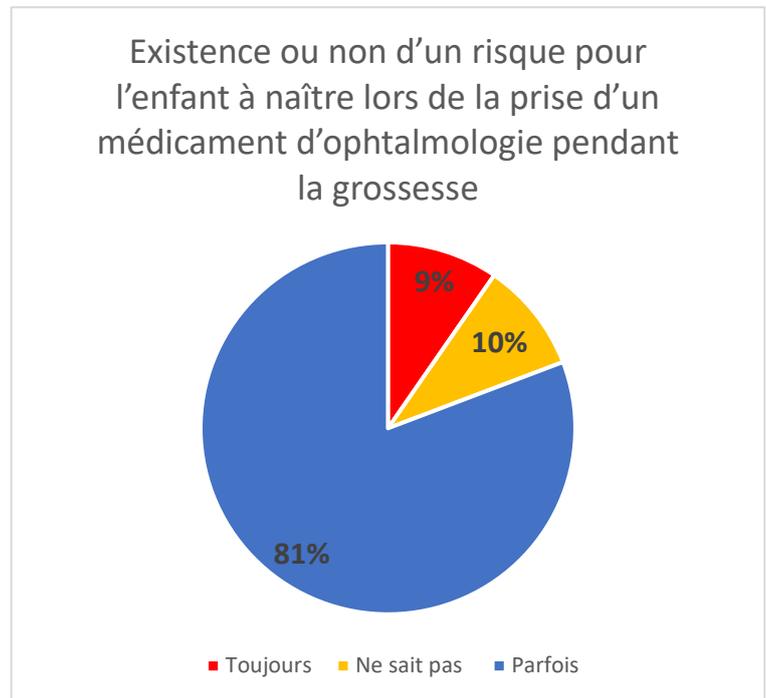
Au comptoir, 82 participants (65%) ont parfois des femmes enceintes qui viennent à la pharmacie sans ordonnance demander soit un conseil sur un collyre et savoir si elles peuvent prendre ce médicament pendant leur grossesse, soit demander au pharmacien ce qu'elle pourrait mettre au niveau de leur œil pour traiter leur problème sachant qu'elle est enceinte. 12 participants (10%) ont fréquemment eu affaire à cette situation à l'officine et 31 participants (25%) n'ont jamais eu d'expérience à ce sujet-là au cours de leur vie professionnelle.

Demande sans ordonnance	Nombre
Parfois	82
Jamais	31
Fréquemment	12



D. Connaissance d'un risque potentiel des collyres pendant la grossesse

Existence ou non d'un risque	Nombre
Toujours	12
Ne sait pas	12
Parfois	101



101 participants (81%) pensent qu'il peut parfois exister un risque pour l'enfant à naître lors de la prise d'un médicament d'ophtalmologie pendant la grossesse. 12 participants pensent qu'il existe toujours un risque pour le fœtus et 12 participants ne savent pas si ce risque existe ou non.

E. Quelques situations réelles :

1. Question 1 :

Une femme de 30 ans à 30 SA vient à la pharmacie à l'arrivée du printemps :

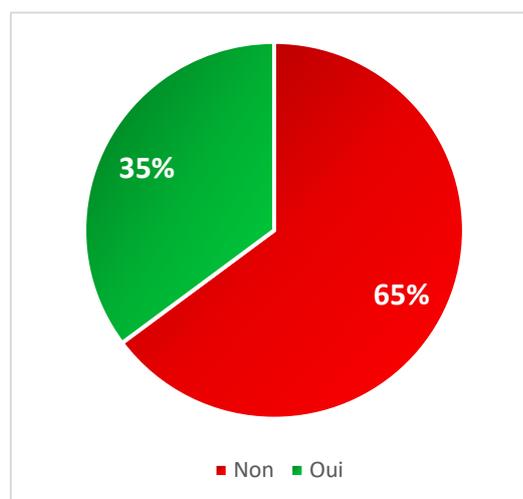
elle éternue beaucoup, elle a les yeux rouges, larmoyants et qui démangent.

Elle vous donne son ordonnance de son ophtalmologiste avec le collyre

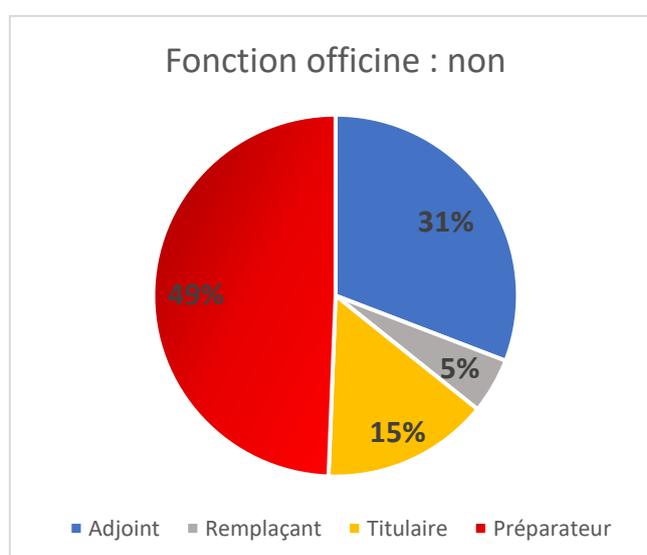
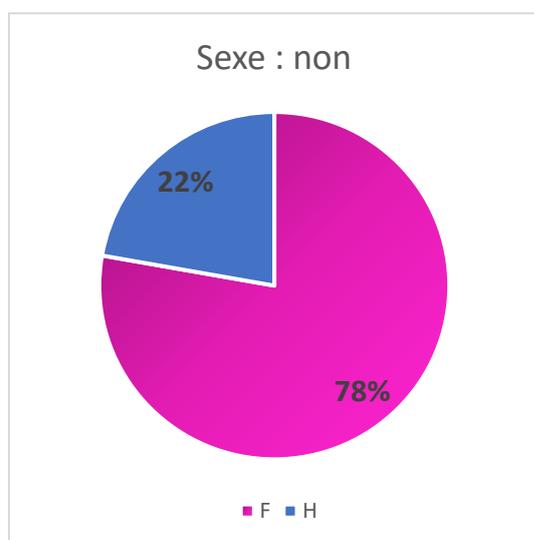
Indocollyre® (Indométacine) en unidoses et Allergodil® (Azélastine) en flacon.

a. Délivreriez-vous l'Indocollyre® (Indométacine) ?

Q1 a)	
Non	81
Oui	44



La grande majorité des participants (81 : 65%) ne délivreraient pas l'Indocollyre® (Indométacine) aux femmes enceintes et 44 participants (35%) pensent au contraire que la délivrance de ce médicament est possible pendant la grossesse.

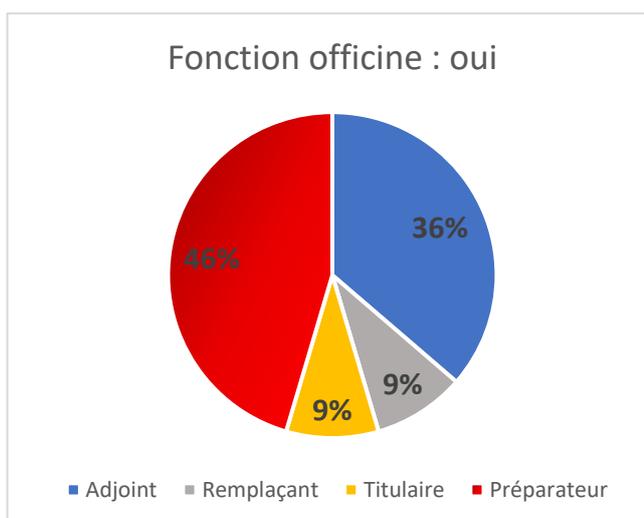
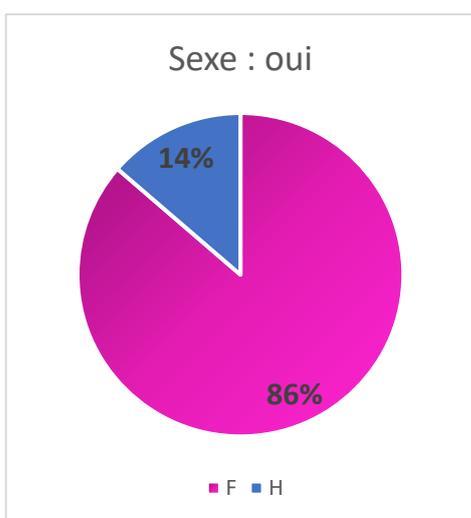


Sexe	Nombre
F	63
H	18

Fonction officine	Nombre
Adjoint	25
Remplaçant	4
Titulaire	12
Préparateur	40

Parmi les 81 participants qui ont répondu non à cette question, 78% étaient des femmes (63 participantes) et 22% étaient des hommes (18 participants). Presque les deux tiers des femmes et les trois quarts des hommes de cette enquête ne délivreraient pas l'Indocollyre® (Indométacine) à une femme enceinte.

49% étaient des préparateurs (40 participants) et 51% des pharmaciens (41 participants). La majorité des pharmaciens étaient des adjoints (31%).



Sexe	Nombre
F	38
H	6

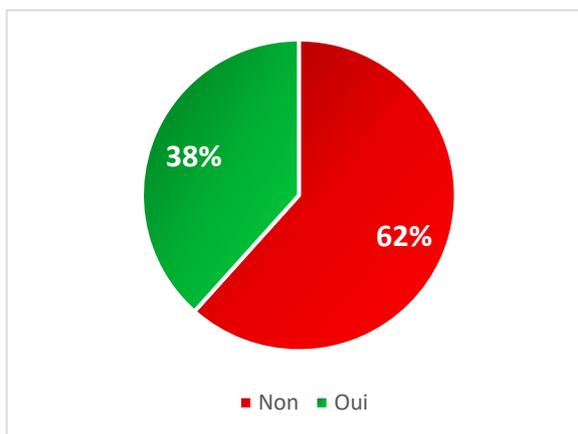
Fonction officine	Nombre
Adjoint	16
Remplaçant	4
Titulaire	4
Préparateur	20

Parmi les 44 participants qui ont répondu oui à cette question, 86% étaient des femmes (38 participantes) et 14% étaient des hommes (6 participants). Il y a presque six fois plus de femmes que d'hommes qui délivreraient l'Indocollyre® (Indométacine) à une femme enceinte. Plus d'un tiers des femmes et un quart des hommes de cette enquête ont répondu non à cette question.

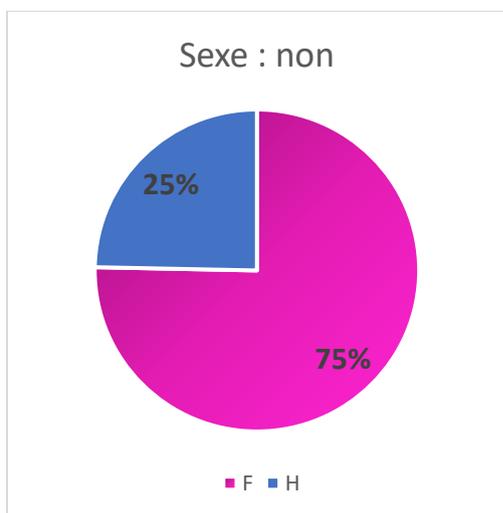
46% étaient des préparateurs (20 participants) et 54% des pharmaciens (24 participants). La majorité des pharmaciens étaient des adjoints (36%).

b. Délivreriez-vous l'Allergodil® (Azélastine) ?

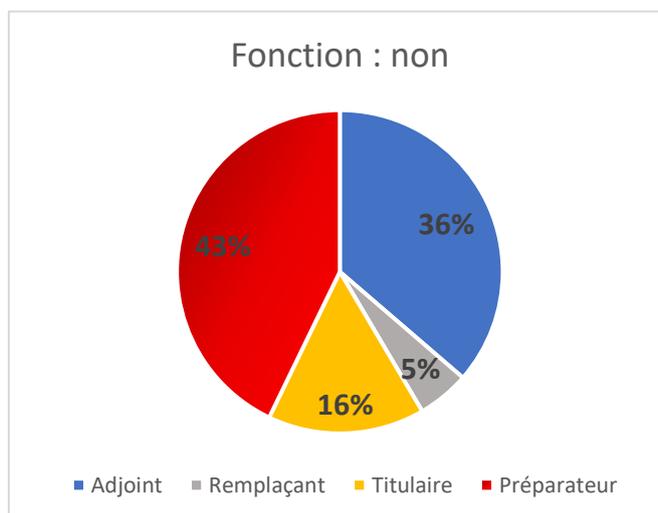
Q1 b)	
Non	77
Oui	48



La grande majorité des participants (77 : 62%) ne délivreraient pas l'Allergodil® (Azélastine) aux femmes enceintes et 48 participants (38%) pensent au contraire que la délivrance de ce médicament est possible pendant la grossesse.



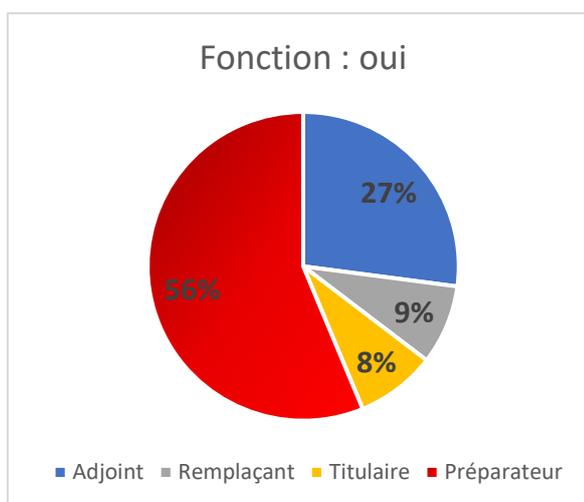
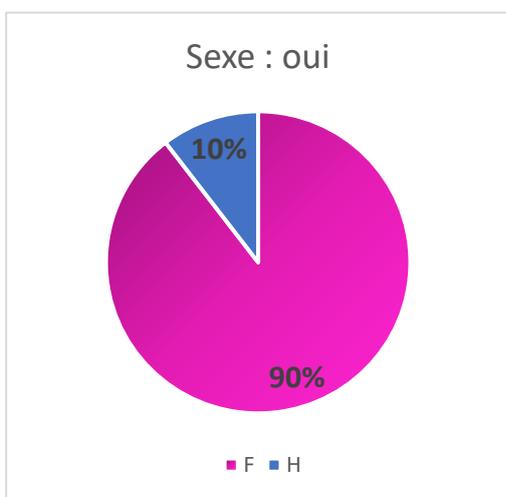
Sexe	Nombre
F	58
H	19



Fonction officine	Nombre
Adjoint	28
Remplaçant	4
Titulaire	12
Préparateur	33

Parmi les 77 participants qui ont répondu non à cette question, 75% étaient des femmes (58 participantes) et 25% étaient des hommes (19 participants). Plus de la moitié des femmes et presque 80% des hommes de cette enquête ne délivreraient pas l'Allergodil® (Azélastine) à une femme enceinte.

43% étaient des préparateurs (33 participants) et 57% des pharmaciens (44 participants). La majorité des pharmaciens étaient des adjoints (36%).



Sexe	Nombre
F	43
H	5

Fonction officine	Nombre
Adjoint	13
Remplaçant	4
Titulaire	4
Préparateur	27

Parmi les 48 participants qui ont répondu oui à cette question, 90% étaient des femmes (43 participantes) et 10% étaient des hommes (5 participants). Moins de la moitié des femmes et seulement 20% des hommes de cette enquête délivreraient l'Allergodil® (Azélastine) à une femme enceinte.

56% étaient des préparateurs (27 participants) et 44% des pharmaciens (21 participants). La majorité des pharmaciens étaient des adjoints (36%).

2. Question 2 :

Une femme de 35 ans à 29 SA vous présente une prescription de Zovirax® (Aciclovir) en pommade ophtalmique à 3 % à appliquer 5 fois par jour pendant une dizaine de jours pour le traitement d'un herpès oculaire.

Délivreriez-vous ce médicament d'ophtalmologie ?

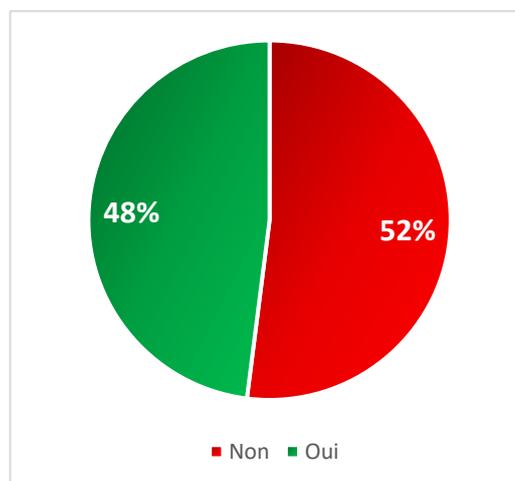
La pommade ophtalmique Zovirax® 3% (Aciclovir) a subi un arrêt de commercialisation le 24 juillet 2019. A ce moment-là j'avais déjà réalisé mon questionnaire et j'avais déjà distribué une grande partie de mes questionnaires aux préparateurs et pharmaciens d'officine. Ce médicament d'ophtalmologie n'étant plus disponible à la délivrance je ne le traiterai pas dans ma thèse donc je retire cette question de mon enquête.

3. Question 3 :

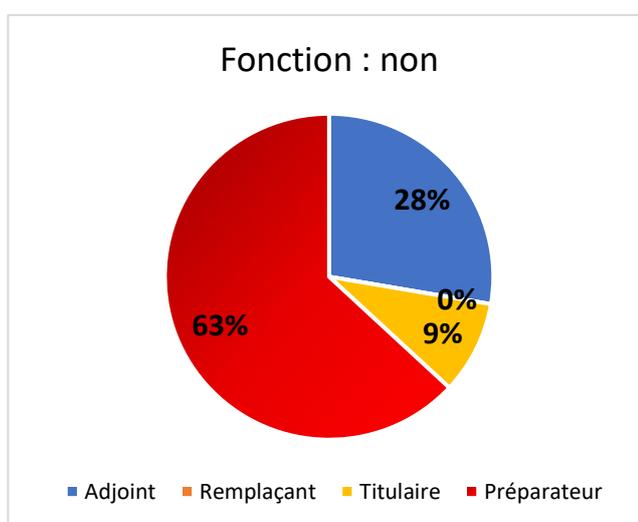
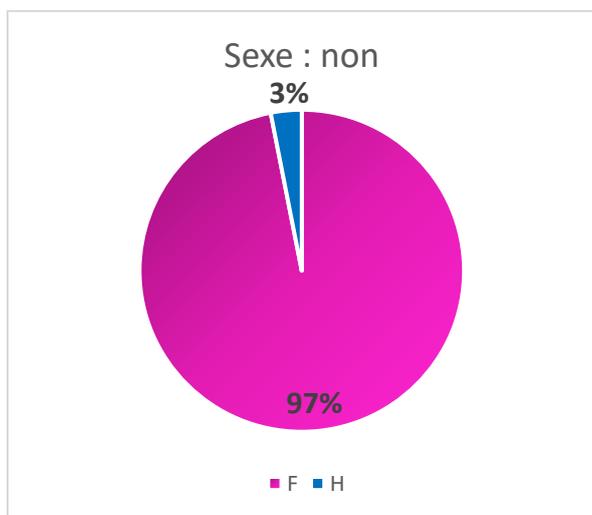
Une femme de 44 ans qui débute une grossesse vient à la pharmacie pour le renouvellement de Xalacom® (Latanoprost + Timolol) pack de 3 mois pour le traitement de son glaucome.

Délivreriez-vous ce médicament ?

	Q3
Non	65
Oui	60



Cette question a divisé les participants : il y a eu presque 50-50 pour la délivrance ou non du Xalacom® (Latanoprost + Timolol). Il y a seulement 5 personnes de plus (sur 125 participants) qui ont répondu qu'ils ne délivreraient pas Xalacom® (Latanoprost + Timolol) aux femmes enceintes (65 participants : 52%) par rapport à ceux qui pensent au contraire que la délivrance de ce médicament est possible pendant la grossesse (60 participants : 38%).

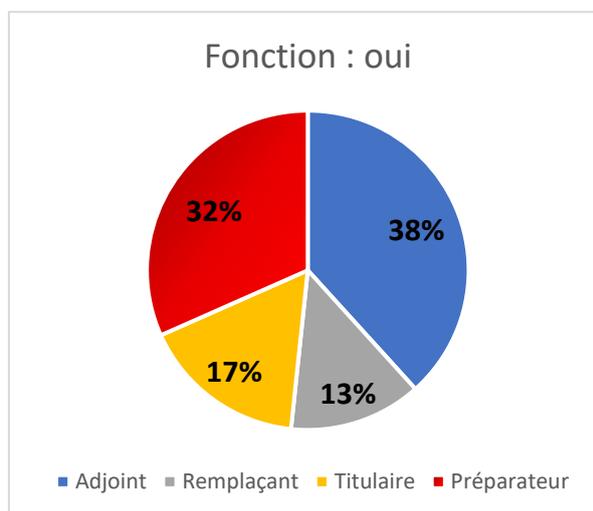
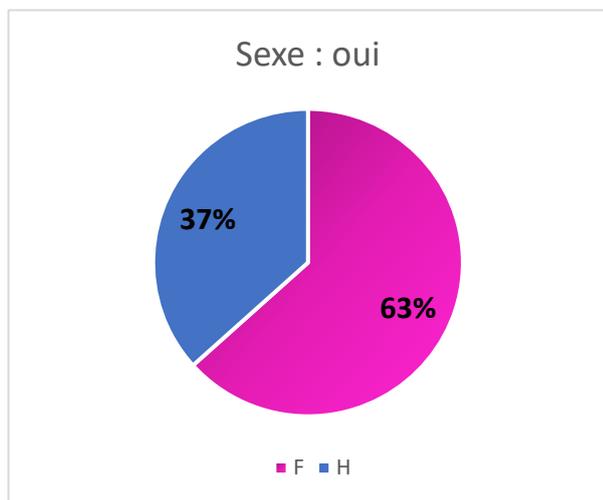


Sexe	Nombre
F	63
H	2

Fonction officine	Nombre
Adjoint	18
Remplaçant	0
Titulaire	6
Préparateur	41

Parmi les 65 participants qui ont répondu non à cette question, 97% étaient des femmes (63 participantes) et seulement 3% étaient des hommes (2 participants). Presque les deux tiers des femmes de cette enquête ne délivreraient pas le Xalacom® (Latanoprost + Timolol) à une femme enceinte.

La grande majorité des participants étaient des préparateurs (41 participants : 63%) et 37% des pharmaciens (24 participants). Il n'y a eu aucun remplaçant ayant répondu « non » à cette question.



Sexe	Nombre
F	38
H	22

Fonction officine	Nombre
Adjoint	23
Remplaçant	8
Titulaire	10
Préparateur	19

Parmi les 50 participants qui ont répondu oui à cette question, 63% étaient des femmes (38 participantes) et 37% étaient des hommes (22 participants). Plus d'un tiers des femmes et quasiment la totalité des hommes de cette enquête (22 hommes sur 24) délivreraient le Xalacom® (Latanoprost + Timolol) à une femme enceinte.

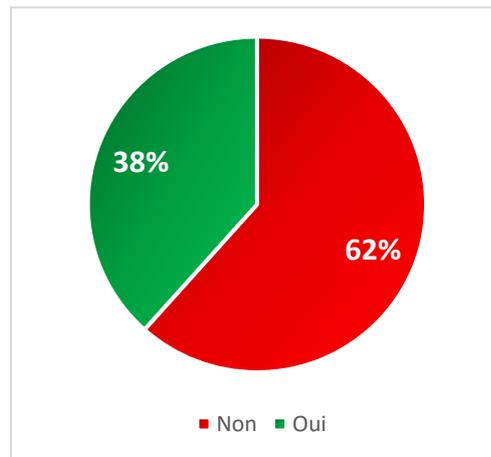
C'est la première fois que les préparateurs ne sont pas la majorité à répondre à cette question : seulement 32% (19 participants) ont répondu « oui » face à 38% de pharmaciens adjoints (23 participants). Parmi les 68% pharmaciens d'officine, 17% étaient des titulaires (10 participants) et 13% des remplaçants (8 participants).

4. Question 4 :

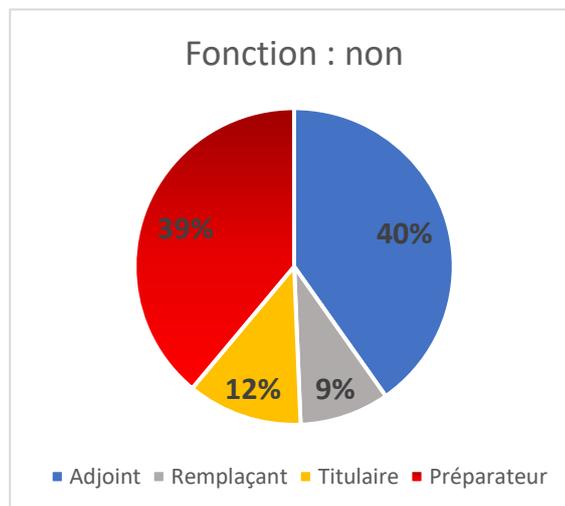
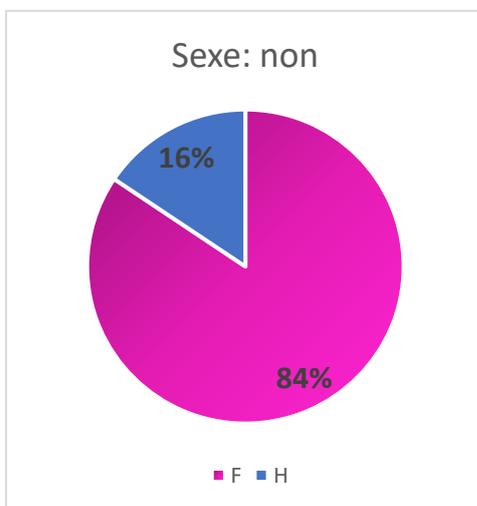
Cette même patiente a rendez-vous prochainement pour un examen ophtalmologique dans le cadre du suivi de sa myopie. Elle doit appliquer avant l'examen Mydriaticum® (Tropicamide) et Néosynéphrine Faure 10%® (Phényléphrine Chlorhydrate 10%).

a. Délivreriez-vous le Mydriaticum ?

	Q4 a)
Non	77
Oui	48



La grande majorité des participants (77 : 62%) ne délivreraient pas le Mydriaticum® (Tropicamide) aux femmes enceintes et 48 participants (38%) pensent au contraire que la délivrance de ce médicament est possible pendant la grossesse.



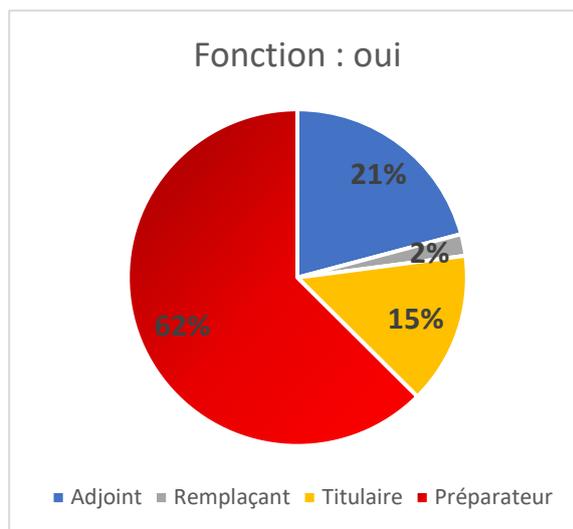
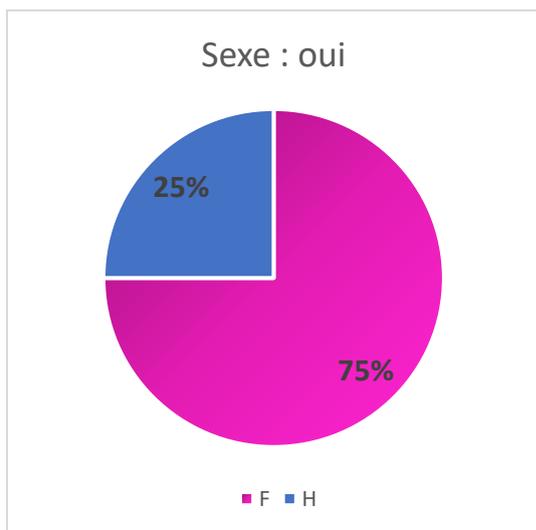
Sexe	Nombre
F	65
H	12

Fonction officine	Nombre
Adjoint	31
Remplaçant	7
Titulaire	9
Préparateur	30

Parmi les 77 participants qui ont répondu non à cette question, 84% étaient des femmes (65 participantes) et 16% étaient des hommes (12 participants). Presque les deux tiers des femmes et la moitié des hommes de cette enquête ne délivreraient pas le Mydriaticum® (Tropicamide) à une femme enceinte.

Il y a eu quasiment le même pourcentage de préparateurs (39%) que d'adjoint (40%).

Parmi les 61% de pharmaciens, 12% sont des titulaires et 9% sont des remplaçants.



Sexe	Nombre
F	36
H	12

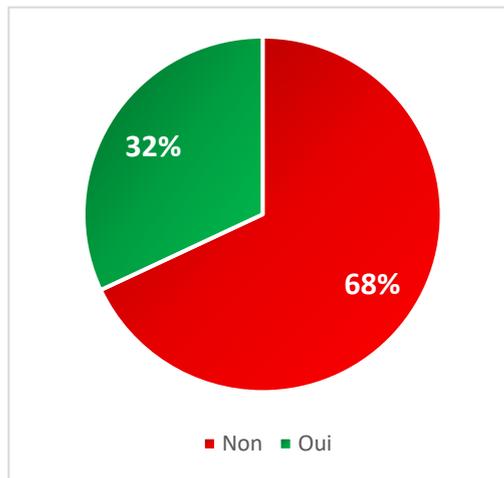
Fonction officine	Nombre
Adjoint	10
Remplaçant	1
Titulaire	7
Préparateur	30

Parmi les 48 participants qui ont répondu oui à cette question, 75% étaient des femmes (36 participantes) et 25% étaient des hommes (12 participants). Presque un tiers des femmes (36 femmes sur 101) et la moitié des hommes de cette enquête (12 hommes sur 24) délivreraient le Mydriaticum® (Tropicamide) à une femme enceinte.

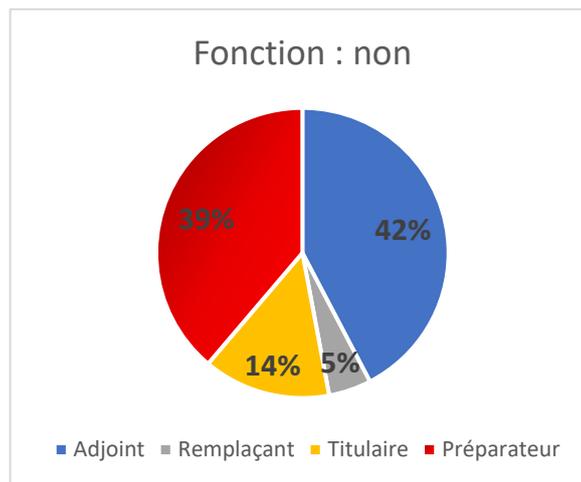
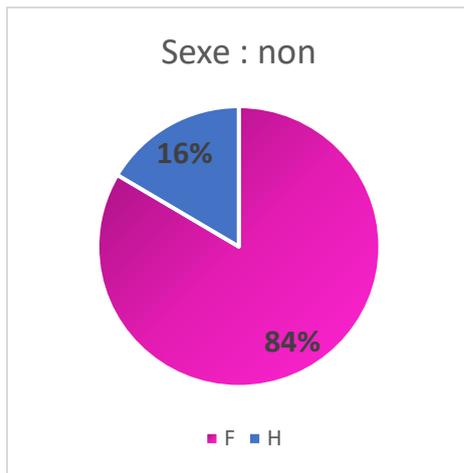
La majorité étaient des préparateurs (62% : 30 préparateurs). Parmi les 38% de pharmaciens d'officine, 21% étaient des adjoints (10 participants), 15% étaient des titulaires (7 participants) et seulement 2% sont des remplaçants (1 participant).

b. Délivreriez-vous la Néosynéphrine ?

	Q4 b)
Non	85
Oui	40



Plus du double des participants (85 : 68%) ne délivreraient pas la Néosynéphrine Faure 10%® (Phényléphrine Chlorhydrate 10%) aux femmes enceintes et 40 participants (32%) pensent au contraire que la délivrance de ce médicament est possible pendant la grossesse.

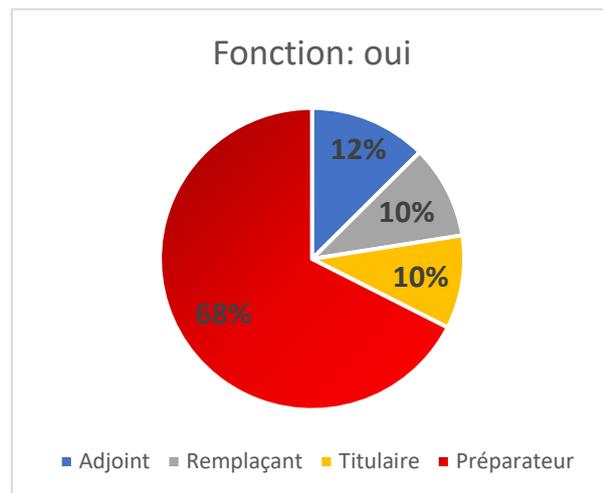
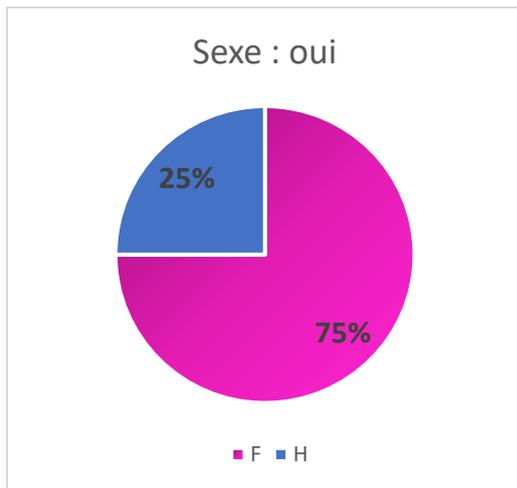


Sexe	Nombre
F	71
H	14

Fonction officine	Nombre
Adjoint	36
Remplaçant	4
Titulaire	12
Préparateur	33

Parmi les 85 participants qui ont répondu non à cette question, 84% étaient des femmes (71 participantes) et 16% étaient des hommes (14 participants). Plus des deux tiers des femmes et plus de la moitié des hommes de cette enquête ne délivreraient pas la Néosynéphrine Faure 10%® (Phényléphrine Chlorhydrate 10%) à une femme enceinte.

La majorité à répondre non à cette question sont des pharmaciens adjoints (42%) devant les préparateurs (39%). Parmi les 61% de pharmaciens, 14% sont des titulaires et 5% sont des remplaçants.



Sexe	Nombre
F	30
H	10

Fonction officine	Nombre
Adjoint	5
Remplaçant	4
Titulaire	4
Préparateur	27

Parmi les 40 participants qui ont répondu oui à cette question, 75% sont des femmes (30 participantes) et 25% sont des hommes (10 participants). Moins d'un tiers des femmes (30 femmes sur 101) et moins de la moitié des hommes de cette enquête (10 hommes sur 24) délivreraient la Néosynéphrine Faure 10%® (Phényléphrine Chlorhydrate 10%) à une femme enceinte.

La grande majorité étaient des préparateurs (68% : 27 préparateurs) face à 13 pharmaciens. Parmi les 32% de pharmaciens d'officine, 12% sont des adjoints (5 participants), 10% sont des titulaires (4 participants) et 10% sont des remplaçants (4 participants).

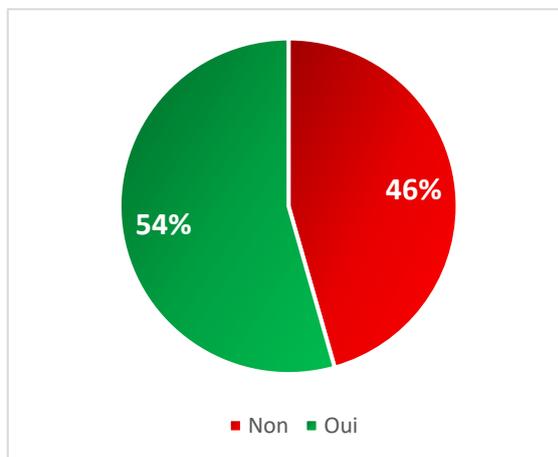
5. Question 5 :

Une femme 28 ans à 6 SA vient vous voir à la pharmacie avec sa prescription de Sterdex® (Dexaméthasone et Oxytétracycline) en pommade ophtalmique : 1

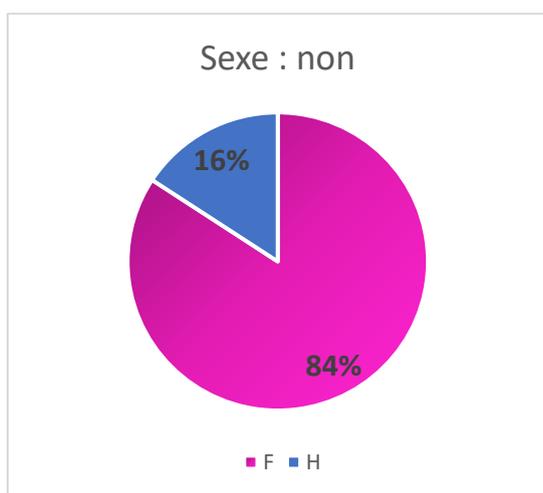
dose matin et soir pendant 6 jours pour le traitement de sa conjonctivite bactérienne.

Délivreriez-vous ce médicament ?

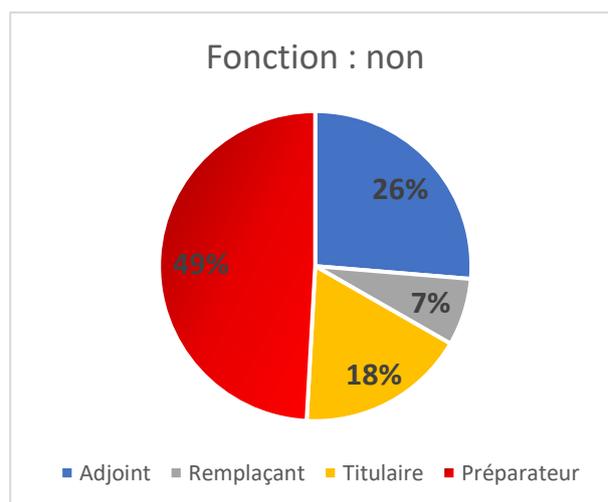
	Q5
Non	57
Oui	68



Moins de la moitié des participants (57 : 46%) ne délivreraient pas le Sterdex® (Dexaméthasone et Oxytétracycline) aux femmes enceintes et 68 participants (54%) pensent au contraire que la délivrance de ce médicament est possible pendant la grossesse. C'est la première fois que plus de participants délivreraient un collyre à une femme enceinte.



Sexe	Nombre
F	48
H	9

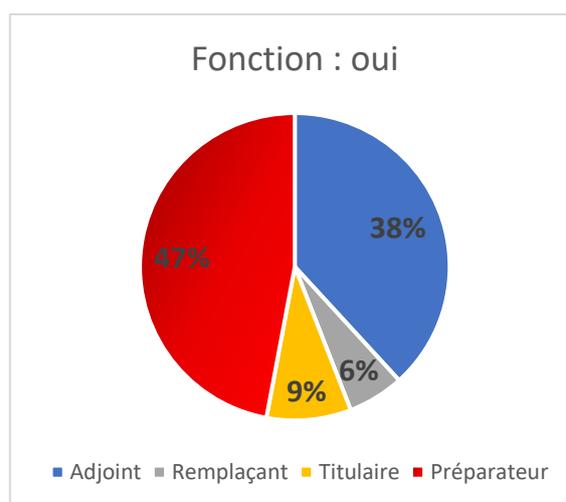
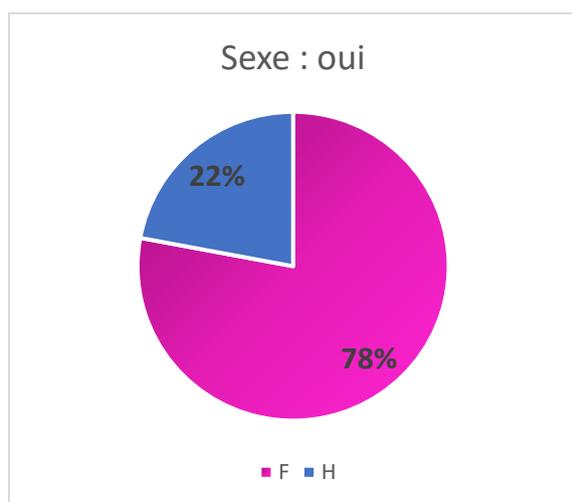


Fonction officielle	Nombre
Adjoint	15
Remplaçant	4

Titulaire	10
Préparateur	28

Parmi les 57 participants qui ont répondu non à cette question, 84% étaient des femmes (71 participantes) et 16% étaient des hommes (14 participants). Plus des deux tiers des femmes et plus de la moitié des hommes de cette enquête ne délivreraient pas le Sterdex® (Dexaméthasone et Oxytétracycline) à une femme enceinte.

La majorité à répondre non à cette question sont des préparateurs (49%) devant les pharmaciens adjoints (26%). Parmi les 51% de pharmaciens, 18% sont des titulaires et 7% sont des remplaçants.



Sexe	Nombre
F	53
H	15

Fonction officine	Nombre
Adjoint	26
Remplaçant	4
Titulaire	6
Préparateur	32

Parmi les 68 participants qui ont répondu oui à cette question, 78% sont des femmes (53 participantes) et 22% sont des hommes (15 participants). Un peu plus de la moitié

des femmes (53 femmes sur 101) et plus de la moitié des hommes de cette enquête (15 hommes sur 24) délivreraient le Sterdex® (Dexaméthasone et Oxytétracycline) à une femme enceinte.

La majorité sont des préparateurs (47% : 32 préparateurs) devant les pharmaciens adjoints (38% : 26 participants). Parmi les 53% de pharmaciens d'officine, 9% sont des titulaires (6 participants) et 6% sont des remplaçants (4 participants).

6. Question 6 :

Pour répondre aux questions précédentes, avez-vous consulté des documents ou sources d'information ?

Pour répondre à ce questionnaire, les participants avaient le choix de s'aider de documents ou non (Figure 14). Vingt-neuf participants sur cent vingt-cinq ne se sont aidés d'aucun document et ont répondu à toutes les questions seulement avec les connaissances qu'ils avaient. Parmi tous les documents ou sources d'informations consultés, le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) arrive largement en tête avec 44 participants. Le CRAT est un service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances pendant la grossesse et l'allaitement. Le site du CRAT est rédigé pour les professionnels de santé. En deuxième et troisième positions arrivent respectivement la Base Claude Bernard (30 participants) et le Vidal (28 participants). La BCB (Base Claude Bernard) est la première base de données électronique sur les médicaments agréés par la HAS (Haute Autorité de Santé) dans le cadre de la certification des LAP (Logiciels d'Aide à la Prescription). La BCB est intégrée aux logiciels des professionnels de santé pharmaciens, médecins, dentistes et établissements de soins. Elle a pour finalité

d'apporter une aide efficace et d'assurer la sécurisation de la prescription et de la délivrance de médicaments.

Le Dictionnaire papier VIDAL est un outil d'information sur le médicament qui fait référence. C'est un ouvrage médical français rassemblant les résumés des caractéristiques du produit de médicaments. Comme la BCB, le Vidal est une base de données sur les médicaments agréés par la HAS. Il en existe 4 aujourd'hui en France pour le support des Logiciels d'Aide à la Prescription et des LAD (logiciels d'aide à la dispensation) d'officine et hospitalier : VIDAL, Base Claude Bernard (BCB), Thesorimed et Theriaque (cette dernière n'étant pas agréée à ce jour pour les LAD d'officine).

Le Vidal existe également sous format digital : le [Vidal.fr](http:// Vidal.fr) est le site de référence des produits de santé (médicaments, parapharmacies, DM...) et de l'information médicale à destination des professionnels de santé mais aussi de l'information santé pour les patients et leurs proches.

Douze participants se sont servis de la notice des médicaments afin de répondre au questionnaire. Huit participants se sont appuyés sur la base de données d'Alliance Pharmathèque intégrée au logiciel officinal Smart Rx. Arrivent ensuite ex aequo avec 4 participants la monographie issue d'un autre logiciel officinal Phoenix et la base de données publiques des médicaments. Enfin certains ont répondu qu'ils s'aidaient de documents mais sans préciser quelles sources ils avaient consulté.

La base de données publique des médicaments permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les trois dernières années en France. (Figure 14)

Cette base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé est mise en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la santé.

Au total 163 documents ont été consultés par les 125 participants, ceci montre que des participants se sont aidés de plusieurs sources différentes afin de répondre à ce questionnaire.

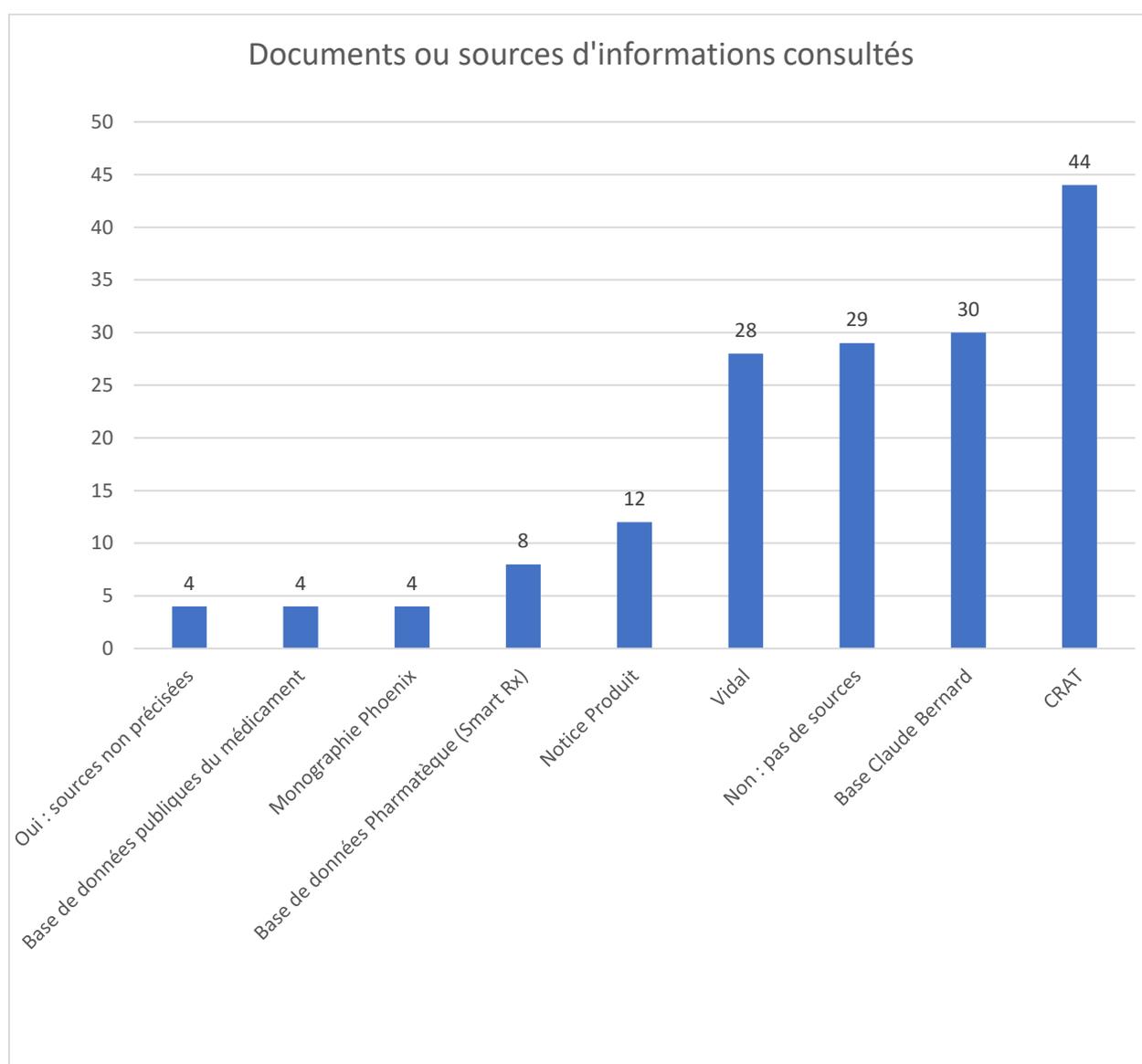


Figure 14 : Documents ou sources d'informations consultés pour répondre au questionnaire.

IV. Discussion

Au terme de cette enquête, on constate que seulement 29 participants sur 125 ne se sont pas aidés de documents pour répondre à ce questionnaire. Parmi toutes les thèses de pharmacie ou de médecine recensées, aucune d'entre elles n'a associé les médicaments d'ophtalmologie à la grossesse. Il existe des thèses dans le domaine de l'ophtalmologie (8) mais aucune étude n'a été trouvée sur la délivrance de médicaments à visée d'ophtalmologie à l'officine.

Une étude s'est intéressée à la prescription médicamenteuse chez les femmes enceintes (251) avec une enquête auprès de 139 médecins généralistes. Cette enquête a permis de mettre en évidence une multiplicité des prescriptions et une assez bonne connaissance des recommandations de bonne pratique. Mais elle soulève également des préoccupations, concernant notamment le manque de connaissance des risques tératogènes ou fœtaux de certains médicaments et la prescription massive de principes actifs dont l'utilisation au cours de la grossesse a très peu voire jamais été évaluée. Une autre étude s'est adressée directement aux femmes enceintes. Elle a montré la forte proportion de femmes exposées aux médicaments pendant la grossesse : près d'une femme sur cinq a recours à l'automédication (252)

En comparaison avec les autres enquêtes réalisées, celle-ci s'adresse à d'autres professionnels de santé : les préparateurs et les pharmaciens d'officine. En effet, ce sont les professionnels de santé consultés en dernier avant la prise de médicaments. D'où l'importance de notre rôle dans le conseil et la délivrance de médicaments aux femmes enceintes.

Ma thèse est donc la première à être réalisée sur le sujet « Des médicaments d'ophtalmologie et la grossesse » avec une enquête auprès des pharmacies d'officine d'Occitanie. C'est une enquête de terrain et de portée régionale. Ce sont les grandes

forces de mon étude. Avec seulement 125 participants, mon enquête atteint des limites car elle constitue un petit échantillon, sans tirage au sort et non représentatif.

Pour la grande majorité des questions, la non délivrance d'un collyre l'a emporté : les préparateurs en pharmacie et les pharmaciens préféreraient ne pas délivrer le collyre à la femme enceinte.

Pour 4 collyres (Indocollyre®, Allergodil®, Mydriaticum® et Néosynéphrine®), la majorité des femmes et des hommes, et la majorité des préparateurs et pharmaciens d'officine ne délivreraient pas ces collyres à une femme enceinte. En effet, cela rejoint les 81% des préparateurs et pharmaciens d'officine de cette enquête qui pensent que les médicaments d'ophtalmologie pourraient engendrer des risques pour le fœtus. Une autre hypothèse serait qu'ils préfèrent ne pas les délivrer car ils ignorent leurs effets pendant la grossesse. On remarque également que beaucoup plus d'hommes que de femmes préfèrent ne pas délivrer un collyre pendant la grossesse. De plus, plus d'un tiers (35%) des préparateurs et pharmaciens d'officine délivreraient l'Indocollyre® à une femme enceinte alors qu'il est contre indiqué dans le RCP.

Pour le Xalacom® et le Sterdex®, la délivrance était mitigée (environ 50-50). On remarque que la majorité des préparateurs (41 préparateurs sur 60) ne délivreraient pas le Xalacom® contrairement aux pharmaciens d'officine (24 pharmaciens sur 65). Pour le Xalacom®, une moitié des participants a probablement conscience de la pathologie du glaucome et qu'il est vital de le traiter au risque de perdre la vue. Une seconde moitié penserait peut-être qu'il existe d'autres alternatives ayant moins de risque pour la grossesse. Pour la première fois, plus de participants (la majorité des préparateurs et des pharmaciens d'officine) pensent que la délivrance du Sterdex® chez la femme enceinte est possible (54% dont 32 préparateurs sur 60 et 36 pharmaciens sur 65). Les participants ont éventuellement connaissance de la non

toxicité de ce collyre sur la grossesse car il y a seulement un infime passage du collyre au niveau de l'œil. Ils peuvent aussi penser que le traitement par Sterdex® ne permet pas d'autres alternatives pour traiter la pathologie et que la balance bénéfices/risques est favorable.

En ce qui concerne « les médicaments et la grossesse », on remarque le manque de formation avec seulement 26% dont 88% pendant les études. Elle concerne des participants qui ont eu leur diplôme après les années 1990. On voit bien que ce thème sur la grossesse a pris une place de plus en plus importante au fil des années au sein des études. Pour les 12% des formations réalisées après les études, elles ont été menées par Form'UTIP. Form'UTIP est un organisme de formation spécialisé dans les formations continues à destination des professionnels de santé et plus particulièrement pour les pharmaciens et préparateurs en pharmacie.

En revanche sur le thème des « médicaments d'ophtalmologie et la grossesse », aucune étude ni formation n'a été réalisée que ce soit pendant ou après les études. Elle montre bien le manque de connaissance de ce sujet-là. De plus, plus de 60% des participants ont parfois eu au comptoir des femmes enceintes qui viennent à l'officine chercher un médicament d'ophtalmologie avec ou sans ordonnance. Ceci montre bien que cette situation arrive assez régulièrement à la pharmacie et donc l'importance du conseil de la part des préparateurs et pharmaciens d'officine. Mais pour cela, il faut tout d'abord acquérir les connaissances nécessaires sur la délivrance ou non de ces collyres à une femme enceinte.

Il serait donc peut-être judicieux d'ouvrir des formations pendant les études et dans le développement professionnel continu comme par exemple Form'UTIP.

V. Conclusion de l'enquête

Dans cette enquête, aucune réponse pour la délivrance ou non d'un collyre n'a été une évidence. En effet, le plus fort pourcentage de non délivrance d'un collyre est de 68% (pour la Néosynéphrine®) et le plus fort pourcentage de délivrance d'un collyre est de 54% (pour le Sterdex®). Dans ce questionnaire, la non délivrance des collyres l'a emportée (à l'exception du Sterdex®). De plus, plus d'un tiers des participants délivreraient l'Indocollyre® à une femme enceinte alors qu'il est contre indiqué dans le RCP en raison des effets foetotoxiques des AINS. On constate donc deux attitudes : un excès et un manque de prudence vis-à-vis de la délivrance des médicaments d'ophtalmologie à une femme enceinte, ce qui rend la démarche d'information compliquée.

La majorité des préparateurs et pharmaciens en officine se sont aidés de sources d'informations pour répondre à ces cas de délivrance aux comptoirs.

On pourrait donc envisager de rajouter des formations pendant les études et/ou dans le développement professionnel continu afin d'accroître nos connaissances sur ce thème « des médicaments d'ophtalmologie et la grossesse ».

PROPOSITIONS DE CONDUITE A TENIR DANS LES SITUATIONS CLINIQUES DE L'ENQUÊTE

Au vu des éléments de la bibliographie et de la pharmacocinétique que nous avons retrouvés et en tenant en compte la gravité de la pathologie maternelle, nous proposons les démarches suivantes.

- 1- Une femme de 30 ans à 30 SA vient à la pharmacie à l'arrivée du printemps : elle éternue beaucoup, elle a les yeux rouges, larmoyants et qui démangent. Elle vous donne son ordonnance de son ophtalmologiste avec le collyre Indocollyre® (Indométacine) en unidoses et Allergodil® (Azélastine) en flacon.

Délivreriez-vous l'Indocollyre ?

Au cours des 5 premiers mois de grossesse c'est-à-dire avant la 24 SA, l'administration de l'Indométacine est possible. En revanche, à partir de la 25 SA, l'administration est contre indiquée.

Dans cette situation la future maman est à 30 SA, donc non on ne délivre pas l'Indocollyre® à cette femme enceinte.

Délivreriez-vous l'Allergodil ?

L'administration d'Azélastine est possible quel que soit le terme de la grossesse.

Dans cette situation, oui nous pouvons délivrer l'Allergodil® à cette femme enceinte.

- 3- Une femme de 44 ans qui débute une grossesse vient à la pharmacie pour le renouvellement de Xalacom® (Latanoprost + Timolol) pack de 3 mois pour le traitement de son glaucome.

Délivreriez-vous ce médicament ?

Le Latanoprost et le Timolol peuvent être administrés quel que soit le terme de la grossesse.

Dans cette situation où la pression intra-oculaire doit être maintenue dans des valeurs normales et dans la mesure où la quantité absorbée dans l'œil est infime, oui nous pouvons délivrer le Xalacom® à cette femme enceinte.

De plus, conseiller d'appuyer l'angle interne de l'œil afin de réduire les effets systémiques.

- 4- Cette même patiente a rendez-vous prochainement pour un examen ophtalmologique dans le cadre du suivi de sa myopie. Elle doit appliquer avant l'examen Mydriaticum® (Tropicamide) et Néosynéphrine Faure 10%® (Phényléphrine Chlorhydrate 10%).

Délivreriez-vous le Mydriaticum ?, Délivreriez-vous la Néosynéphrine ?

Le Tropicamide et la Phényléphrine peuvent être administrés pendant la grossesse si l'examen est nécessaire. Si celui-ci n'est pas urgent, il vaut mieux reporter l'examen par mesure de précaution.

S'il y a urgence et que l'examen ne peut être reporté sans nuire à la patiente, oui on peut délivrer le Mydriaticum® et la Néosynéphrine® à cette femme enceinte.

De plus, conseiller d'appuyer l'angle interne de l'œil afin de réduire les effets systémiques.

- 5- **Une femme 28 ans à 6 SA vient vous voir à la pharmacie avec sa prescription de Sterdex® (Dexaméthasone et Oxytétracycline) en pommade ophtalmique : 1 dose matin et soir pendant 6 jours pour le traitement de sa conjonctivite bactérienne.**

Délivreriez-vous ce médicament ?

La Dexaméthasone peut être administrée quel que soit le terme de la grossesse si nécessaire.

Pour l'oxytétracycline, la délivrance des tétracyclines est possible pendant le 1^{er} trimestre de grossesse c'est-à-dire avant le 15 SA. En revanche, pendant les 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestre de grossesse c'est-à-dire après la 16 SA, les tétracyclines sont à éviter. Dans cette situation où la future maman est à 6 SA, oui l'administration du Sterdex® est possible.

CONCLUSION

Pour tous les médicaments d'ophtalmologie présents dans ma thèse, on constate qu'ils sont tous administrables chez la femme enceinte à l'exception des AINS qui sont contre indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse dans le RCP (à l'exception du diclofénac). En effet, on observe qu'une infime quantité est absorbée au niveau de l'œil et par conséquent que leurs effets indésirables sont négligeables pour le fœtus. Afin de diminuer encore davantage ces effets indésirables potentiels, leur absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après instillation.

Dans tous les cas, si un pharmacien ou un préparateur d'officine a le moindre doute quant à la délivrance d'un collyre, il peut discuter avec le prescripteur et se référer à un centre d'information. Si le médicament est contre-indiqué ou s'il a un effet potentiellement néfaste et que son administration peut être différée (examen ophtalmologique), ne pas le délivrer.

J'espère que cette thèse permettra aux professionnels de santé d'avoir plus de connaissances sur les risques potentiels des médicaments d'ophtalmologie pendant la grossesse et qu'elle représentera une aide à la délivrance.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Flament J. Pathologie du système visuel. Masson ; 2003.
- (2) CHU de Poitiers. Ophtalmologie. [Site internet]. Disponible sur : <http://www.chu-poitiers.fr/en/ophtalmologie/> Consulté le : 10 mars 2020.
- (3) Le van Gong L. Les collyres : intérêts et application en officine [Thèse Doctorat pharmacie]. Bordeaux : Université de Bordeaux ; 2017.
- (4) Gatinel D. La cornée. [Site internet]. Disponible sur : <https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/> Consulté le : 13 mars 2020.
- (5) Wikipédia. Acétylcholine. [Site internet]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ac%C3%A9tylcholine> Consulté le : 18 mars 2020.
- (6) Surface oculaire rose Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Principes thérapeutiques : galénique. Société Française d'Ophtalmologie/ Elsevier Masson. Surface Oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex : Elsevier Masson ; 2015. 509-519.
- (7) Le Gargasson B. Identification de la prise en charge thérapeutique des conjonctivites aiguës en médecine générale enquête auprès des médecins généralistes de l'Indre [Thèse Doctorat médecine]. Limoges : Université de Limoges ; 2014.
- (8) Delrous O. Le glaucome Prise en charge thérapeutique et conseil officinal [Thèse Doctorat pharmacie]. Limoges : Université de Limoges ; 2004.
- (9) Pharmacomédicale.org. Antiglaucomateux. [Site internet]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiglaucomateux> Consulté le : 2 février 2020.
- (10) Marty T. Etude de la réfraction et de la kératométrie au cours du dépistage du 9^{ème} mois chez une population d'enfants prématurés. [Thèse Doctorat médecine]. Toulouse : Université Toulouse III – Paul Sabatier ; 2013.
- (11) Wouessi Djewe D. Formes galéniques administrées par voie oculaire [Cours universitaire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Grenoble]. Grenoble : Université Joseph Fourier de Grenoble ; 2011-2012.
- (12) Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. Journal Français d'Ophtalmologie. 2010 ; 33 (7) : 505-524.
- (13) Chibret H. ABAK un concentré de technologie dans un flacon. Laboratoire Théa. Clermont Ferrand : Théa.
- (14) Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, et al. Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. Curr Eye Res.1997 ; 5 : 482-6.
- (15) Janszky I, Vamosi P, Orszagh I, et al. Demonstration of increasing standard pH value of lacrimal fluid with increase of flow rate. Acta Ophthalmol Scand. 2001 ; 2 : 180-3.
- (16) Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. The British Journal of Ophthalmology .1984 ; 8 : 549-52.
- (17) Abelson MB, Ousler G, Anderson R. Tear substitutes. In : Albert DM, Azar DT, Blodi BA, et al. Eds. Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology. 3rd ed. WB Saunders Company.2008 ; 287-92.
- (18) Paugh JR, Nguyen AL, Ketelson HA, et al. Precorneal residence time of artificial tears measured in dry eye subjects. Optom Vis Sci.2008 ; 8 : 725-31.
- (19) Omedit Pays de la Loire. Administration des médicaments chez la personne âgée, voie oculaire [Fiches du CHU d'Angers]. Angers : 2014.

- (20) St-Gelais M-P. L'Absorption des médicaments. [Site internet]. Disponible sur : <https://www.google.fr/search?q=transport+transcellulaire+et+paracellulaire&hl=fr&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwipi8Lm77rnAhUGJhoKHcCLCIYQAUoA3oECAwQBQ&biw=1280&bih=578#imgsrc=5EaIu5X2rFxFxUVM&imgdii=XHWEOjBToxZKcM> Consulté le : 10 avril 2020.
- (21) Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Substituts lacrymaux. Société Française d'Ophtalmologie/ Elsevier Masson. Surface Oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex : Elsevier Masson ; 2015. 521-536.
- (22) Abittan G. De la mère au nourrisson : ces cotes qui n'ont plus la cote... [Site internet]. Disponible sur : https://www.professionsante.ca/files/2009/11/QPharmacie_de_la_mere_mar08.pdf Consulté le : 3 mai 2020.
- (23) Takayama S, Watanabe T, Akiyama Y, Ohura K, Harada S, Matsushashi K, Mochida K, Yamashita N : Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzneimittelforschung*.1986 ; 36(8) : 1244-8.
- (24) Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikkos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med*.1989 ; 87(5A) : 49S-51S.
- (25) Peled Y, Friedman S, Hod M, Merlob P. Ofloxacin during the second trimester of pregnancy. 1991 ; 25 : 1181-2.
- (26) Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T et al. 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.
- (27) Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann, M, Schaefer C. Observational cohort study of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014 ; 58(8) : 4392-4398.
- (28) Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *British J Obstet Gynecol*. 1998 ;105 : 882-889.
- (29) Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations : a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 ; 83 : 2557-2571.
- (30) Shin YJ, Choi JS, Chung JH, Han JY, Ahn HK, Ryu HM. Pregnancy outcomes in women reporting exposure to ofloxacin in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2018 ; 22 :1-6.
- (31) Polachek H, Holcberg G, Sapir G et al. Transfer of ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin across the perfused human placenta in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 ; 122 : 61-5.
- (32) Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 ; 41 : 277-84.
- (33) Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones : a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 ; 42 : 1336-9.
- (34) Acara S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiza T, Cem Kaplana Y. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy : A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 2019 ; 85 : 65-74.
- (35) Corrado ML et al. Norfloxacin : review of safety studies. *Am J Med*. 1987 ; 82 : 22-6.
- (36) Clark RL et al. Association between adverse maternal and embryo-fetal effects in norfloxacin-treated and food-deprived rabbits. *Fundam Appl Toxicol*. 1986 ; 7 : 272-86.

- (37) Cukierski MA et al. Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: I. Teratology studies and norfloxacin plasma concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology*. 1989 ; 39 : 39-52.
- (38) Aboubakr M, Elbadawy M, Soliman A, El-Hewaity M. Embryotoxic and teratogenic effects of norfloxacin in pregnant female albino rats. *Adv Pharmacol Sci*. 2014 ; 2014 : 924706.
- (39) Merck and Co, Inc. Noroxin product label. [Site internet]. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019384s052lbl.pdf Consulté le : 2 juin 2020.
- (40) Cukierski MA, Hendkickx AG, Prahalada S, Tarantal AF, Hess DL, Lasley BL et al. Embryotoxicity Studies of Norfloxacin in Cynomolgus Monkeys. It. Role of Progesterone. *TERATOLOGY*. 1992 ; 46 : 429-438.
- (41) Minta M, Wilk I, Zmudzki J. Inhibition of cell differentiation by quinolones in micromass cultures or rat embryonic limb bud and midbrain cells. *Toxicol In Vitro*. 2005 ; 19(7) : 915-9.
- (42) Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994 ; 84 : 535-8.
- (43) Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T et al. 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.
- (44) Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann, M, Schaefer C. Observational cohort study of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014 ; 58(8) : 4392-4398.
- (45) Connell W, Miller A. Treating Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy Risks and Safety of Drug Therapy. *Drug Safety*. 1999 ; 21 (4) : 311-323.
- (46) Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med*. 1989 ; 87 : 5A(37s) - 5A(39s).
- (47) Lupin Pharmaceuticals, Inc. Ciprofloxacin for oral suspension product label. [Site internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f8f4461c-c9fa-451b-ba24-b080c8bfc2d7> Consulté le : 20 juin 2020.
- (48) Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994 ; 84 : 535-8.
- (49) Koul PA, Wani JI, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet*. 1995 ; 346 : 307-8.
- (50) Ludlam H, Wreghitt TG, Thornton S et al. Q Fever in pregnancy. *J Infect*. 1997 ; 34 : 75-8.
- (51) Kemp MW, Miura Y, Payne MS, et al. Maternal intravenous administration of azithromycin results in significant fetal uptake in a sheep model of second trimester pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 ; 58(11) : 6581-91.
- (52) Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 ; 105 : 882-889.
- (53) Choi E-K, Pai H. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1998 ; 27 : 1538-1539.

- (54) Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 ; 188 : 714-8.
- (55) Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson, AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2006 ; 6 : 18.
- (56) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Ray WA. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and major congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 ; 15(Suppl 1) : S6-S7.
- (57) Tellem R, Schechtman S, Arnon, J, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides : a prospective controlled cohort study. *Reprod Toxicol.* 2005 ; 20(3) : 484-5.
- (58) Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, Berkovitch M, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides" A prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 ; 141 : 31-34.
- (59) Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG.* 2000 ; 107(6) : 770-5.
- (60) Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2017 ; 189(17) : E625-E633.
- (61) Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: A cohort study using the Health Improvement Network. *PLoS ONE.* 2015 ; 10(3) : e0122034.
- (62) Welles JS et al. Preclinical toxicity studies of tobramycin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1973 ; 25 : 398-409.
- (63) Mantovani A, Macri C, Stazi AV et al. Tobramycin-induced changes in renal histology of fetal and newborn Sprague-Dawley rats. *Teratogen Carcinogen Mutagen.* 1992 ; 12 : 19-30.
- (64) Akiyoshi M. Evaluation of ototoxicity of tobramycin in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother.* 1978 ; 4 (Suppl A) : 69-72.
- (65) Bernard B et al. Tobramycin : maternal-fetal pharmacology. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977 ; 11 : 688-94.
- (66) Bourget P, Fernandez H, Delouis C, Taburet AM. Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen. *J Clin Pharm Ther.* 1991 ; 16 : 167-76.
- (67) Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 2000 ; 32 : 309-13.
- (68) Kameyama T, Nabeshima T, Itoh J. Measurement of an auditory impairment induced by prenatal administration of aminoglycosides using a shuttle box method. *Folia Pharmacol Jpn.* 1982 ; 80 : 525-535.
- (69) EMEA. 2002. Committee for Veterinary Medicinal Products. Neomycin. Summary report (3). EMEA/MRL/816/02-FINAL. [Site Internet]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015172.pdf Consulté le : 2 avril 2020.
- (70) Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 2000 ; 32(3) : 309-313.
- (71) West GB. Drugs and rat pregnancy. *J Pharm Pharmacol.* 1962 ; 14 : 828-30.
- (72) Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Parenteral polymixin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2005 ; 20 : 181-182.
- (73) Gilbert T et al. Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. *Toxicology.* 1987 ; 43 : 301-13.

- (74) Mallie JP et al. In-utero gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pediatr Pharmacol (NY)*. 1986 ; 5 : 229-39.
- (75) Mallie JP et al. In utero aminoglycosides-induced nephrotoxicity in rat neonates. *Kidney Int*. 1988 ; 33 : 36-44.
- (76) Locksmith GJ, Chin A, Vu T, Shattuck KE, Hankins GD. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis : a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol*. 2005 ; 105 : 473-9.
- (77) Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus ? *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 ; 29(2) :140-5.
- (78) McColl JD et al. Effect of some therapeutic agents on the developing rat fetus. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1965 ; 7 : 409-17.
- (79) Savitskaia TN. [Features of the structure of the mesenteric and tracheobronchial lymph nodes in rat offspring after exposure to tetracycline]. *Arkh Anat Gistol Embriol*. 1984 ; 87 : 66-72.
- (80) Petrova TB. Structure of the thymus gland of the rat in the prenatal and early postnatal periods of development after exposure to tetracycline during the period of fetogenesis. *Arkh Anat Gistol Embriol*. 1984 ; 87 : 61-6.
- (81) Fillippi B. Antibiotics and congenital malformations : Evaluation of the teratogenicity of antibiotics, in Woollam DHM (ed) : *Advances in Teratology*, vol 2, New York, Academic Press. 1967 ; 237-56.
- (82) Bevelander G, Cohlan SQ. The effect on the rat fetus of transplacentally acquired tetracycline. *Biol Neonate*. 1962 ; 4 : 365-70.
- (83) Kline AH et al. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. *J Am Med Assoc*. 1964 ; 188 : 178-80.
- (84) Kutscher AH et al. Discoloration of deciduous teeth induced by administrations of tetracycline antepartum. *Am J Obstet Gynecol*. 1966 ; 96 : 291-2.
- (85) Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 ; 88 : 27-33.
- (86) Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol*. 1997 ; 89 : 524-8.
- (87) Puh EH, Szunyogh M, Mtneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007 ; 44(2) : 194-202.
- (88) Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts : a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 ; 21(3) : 246-253.
- (89) Cohlan SQ. Tetracycline staining of teeth. *Teratology*. 1977 ; 15(1) : 127-129.
- (90) Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2017 ; 189(17) : E625-E633.
- (91) New Zeland Data Sheet, Fucidin. [Site Internet]. Disponible sur : <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/f/Fucidintab.pdf> Consulté le : 30 juin 2020
- (92) Walker BE. Cleft palate produced in mice by human-equivalent dosage with triamcinolone. *Science*. 1965 ; 149 : 862-3.
- (93) Walker BE. Induction of cleft palate in rabbits by several glucocorticoids. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967 ; 125 : 1281-4.
- (94) Shah RM, Kilistoff A. Cleft palate induction in hamster fetuses by glucocorticoid hormones and their synthetic analogues. *J Embryol Exp Morphol*. 1976 ; 36 : 101-8.
- (95) Parker RM, Hendrickz AG. Craniofacial and central nervous system malformations induced by triamcinolone acetonide in nonhuman primates. 2. Craniofacial pathogenesis. *Teratology*. 1983 ; 28 : 35-44.

- (96) Tarara RP et al. Central nervous system malformations induced by triamcinolone acetonide in nonhuman primates : Pathology. *Teratology*. 1989 ; 39 : 75-84.
- (97) Jerome CP, Hendrickx AG. Comparative teratogenicity of triamcinolone acetonide and dexamethasone in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol*. 1988 ; 17 : 195-203.
- (98) Hendrickx AG, Tarara RP. Triamcinolone acetonide-induced meningocele and meningoencephalocele in rhesus monkeys. *Am J Pathol*. 1990 ; 136 : 725-7.
- (99) Hendrickx AG et al. Craniofacial and central nervous system malformations induced by triamcinolone acetonide in non-human primates. 1. General teratogenicity. *Teratology*. 1980 ; 22 : 103-14.
- (100) Katz VL et al. Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with the topical use of triamcinolone. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 ; 162 : 396-7.
- (101) Rotschild A, Solimano A, Sekhon HS et al. Effect of triamcinolone acetonide on the development of the pulmonary airways in the fetal rat. *Pediatr Pulmonol*. 1997 ; 23 : 76-86.
- (102) Furukawa S, Usuda K, Abe M, Ogawa I. Histopathological findings of cleft palate in rat embryos induced by triamcinolone acetonide. *J Vet Med Sci*. 2004 ; 66(4) : 397-402.
- (103) Miyagi Hm, Kubota Y, Tsuda T, Sasaki Y, Ono S, Kimura Om Iwai N. Congenital anomalies induced by triamcinolone acetonide in murine embryos. *Eur J Pediatr Surg*. 2008 ; 18(3) : 164-167.
- (104) Carmichael SL ; Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999 ; 86 : 242-4.
- (105) Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 ; 197 : 585.e1-585.e7.
- (106) Edwards MJ, Agho K, Attia J, Diaz P, Hayes T, Illingworth A, Roddick LG. Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy. *Am J Med Genet A*. 2003 ; 120 : 459-63.
- (107) Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*. 1997 ; 56 : 335-40.
- (108) Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, Shaw GM, Carmichael SL. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res (Part A)*. 2014 ; 100 : 499-506.
- (109) Rodriguez-Panilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts : A case-control study. *Teratology*. 1998 ; 58 : 2-5.
- (110) Pinsky L and DiGeorge AM. Cleft palate in the mouse : a teratogenic index of glucocorticoid potency. *Science*. 1965 ; 147 : 402-3.
- (111) Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology*. 1995 ; 51 : 45-6.
- (112) Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P, Contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003 ; 67 : 968-70.
- (113) Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 ; 197 : 585.e1-585.e7.
- (114) Walker BE. Induction of cleft palate in rabbits by several glucocorticoids. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967 ; 125 : 1281-4.
- (115) Walker BE. Induction of cleft palate in rats with antiinflammatory drugs. *Teratology*. 1971 ; 4 : 39-42.
- (116) Jerome CP, Hendrickx AG. Comparative teratogenicity of triamcinolone acetonide and dexamethasone in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol*. 1988 ; 17 : 195-203.

- (117) Uno H, Lohmiller L, Thieme C et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*.1990 ; 53 : 157-67.
- (118) Uno H, Eisele S, Sakai A et al. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav*. 1994 ; 28 : 336-48.
- (119) Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. A randomized double-blind study. *Am J Dis Child*. 1993 ; 147 :187-92.
- (120) Ljubic A, Cvetkovic M, Sulovic V et al. New technique for artificial lung maturation. Direct intramuscular fetal corticosteroid therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1999 ; 26 :16-9.
- (121) Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 ; 179 :1120-3.
- (122) Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol*. 2001 ; 97 : 485-90.
- (123) Allergan, Inc. FML - fluorometholone suspension/drops product label. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=42336>
Consulté le : 30 juin 2020.
- (124) Klein KL, Scott WJ, Clark KE, Wilson JG. Indomethacin - placental transfer, cytotoxicity, and teratology in the rat. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 ; 141 : 448-52.
- (125) Randall CL, Anton RF, Becker HC. Effect of indomethacin on alcohol-induced morphological anomalies in mice. *Life Sci*. 1987 ; 41 : 361-9.
- (126) O'Grady JP et al. The effects of an inhibitor of prostaglandin synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy, and pseudopregnancy in the rabbit. *Prostaglandins*. 1972 ; 1 : 97-106.
- (127) Walker MPR, Moore TR, Brace RA. Indomethacin and arginine vasopressin interaction in the fetal kidney, a mechanism of oliguria. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 ; 171 : 1234-41.
- (128) Moise KJ et al. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 ; 162 : 549-54.
- (129) Katz Z et al. Absence of teratogenicity of indomethacin in ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil*. 1984 ; 29 : 186-8.
- (130) Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TRB. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 ; 164 : 981-988.
- (131) Bivins HA Jr, Newman RB, Fyfe DA, Campbell BA, Stramm SL. Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline for the long-term suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 ; 169 : 1065-70.
- (132) Norton ME, Merrill J, Cooper BAB, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med*. 1993 ; 329 : 1602-7.
- (133) Van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F et al. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 ; 171 : 617-23.
- (134) Kirshon B, Moise KJ, Wasserstrum N et al. Influence of short-term indomethacin therapy on fetal urine output. *Obstet Gynecol*. 1988 ; 72 : 51-53.
- (135) Hendricks SK, Smith JR, Moore DE, Brown ZA. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 ; 97 : 312-6.

- (136) Dudley DK, Hardie MB. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 ; 151 : 181-4.
- (137) Neibyl JR, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 ; 155 : 747-9.
- (138) Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Ylikorkala O, Hallman M. The effects of indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetal ductus arteriosus during treatment of premature labor : a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 ; 164 : 141-6.
- (139) Moise KJ et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. *N Engl J Med.* 1988 ; 319 : 327-31.
- (140) Doyle NM, Gardner MO, Wells L, Qualls C, Papile LA. Outcome of very low birth weight infants exposed to antenatal indomethacin for tocolysis. *J Perinatol.* 2005 ; 25 : 336-40.
- (141) Butler-O'Hara M, D'Angio CT. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol.* 2002 ; 22 : 541-546.
- (142) Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia : A systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 ; 212 : 505.e1-13.
- (143) Gokcimen A, Aydin G, Karaoz E, Malas MA, Oncu M. Effect of diclofenac sodium administration during pregnancy in the postnatal period. *Fetal Diagn Ther.* 2001 ; 16 : 417-22.
- (144) Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003 ; 68 : 47-56.
- (145) Mas C ; Menahem S. Premature in utero closure of the ductus arteriosus following maternal ingestion of sodium diclofenac. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999 ; 39 : 106-7.
- (146) Siu SS, Yeung JH, Lau TK. A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod.* 2000 ; 15 : 2423-5.
- (147) Rein AJ, Nadjari M, Elchalal U, Nir A. Contraction of the fetal ductus arteriosus induced by diclofenac. Case report. *Fetal Diagn Ther.* 1999 ; 14 : 24-5.
- (148) Auer M, Brezinka C, Eller P et al. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 ; 23 : 513-6.
- (149) Siu KL, Lee WH. Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health.* 2004 ; 40(3) : 152-153.
- (150) Cassina M, De Santis M, Cesari E, van Eijkeren M, Berkovitch M, Eleftheriou G, Raffagnato F, Di Gianantonio, Clementi M. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* 2010 ; 30 : 401-4.
- (151) Phadke V, Bhardwaj S, Sahoo B, Kanhere S. Maternal ingestion of diclofenac leading to renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2012 ; 27(6) : 1033-6.
- (152) Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome : a prospective cohort study. *BJOG.* 2013 ; 120(8) : 948-59.
- (153) Scherneck S, Schopa FL, Entezami M, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Reversible oligohydramnios in the second trimester of pregnancy in two patients with long-term diclofenac exposure. *Reprod Toxicol.* 2015 ; 58 : 61-64.

- (154) Padberg S, Tissen-Diabate T, Dathe K, Hultzsich S, Meixner K, Linsenmeier V, Meister R, Schaefer C. Safety of diclofenac use during early pregnancy : A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2018 ; 77 : 122-129.
- (155) Walker JJ, Johnston J, Fairlie FM, Lloyd J, Bullingham R. A comparative study of intramuscular ketorolac and pethidine in labour pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992 ; 46 : 87-94.
- (156) Schorr SJ, Ascarelli MH, Rust OA et al. A comparative study of ketorolac (Toradol) and magnesium sulfate for arrest of preterm labor. *South Med J*. 1998 ; 91 : 1028-32.
- (157) Mesen TB, Kacemi-Bourhim L, Marshburn PB, Usadi RS, Matthews M, Norton HJ, Hurst BS. The effect of ketorolac on pregnancy rates when used immediately after oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 2013 ; 100 : 725-728.
- (158) Bergman K et al. Effects of dietary sodium selenite supplementation on salicylate-induced embryo- and fetotoxicity in the rat. *Toxicology*. 1990 ; 17 : 135-46.
- (159) Lukas JC, Rosenkrantz TS, Raye JR, Porte PJ, Philipps AF. Intrauterine growth retardation after long-term maternal salicylate administration in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 ; 156 : 245-9.
- (160) Levin DL et al. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J Pediatr*. 1978 ; 92 : 478-483.
- (161) Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis : a case-control study. *Teratology*. 1997 ; 56 : 241-3.
- (162) Khan A, Bourgeois J, Mohide P. Agnathia-otocephaly complex in a fetus with maternal use of topical 1% salicylate. *Clin Dysmorphol*. 2008 ; 17(1) : 75-6.
- (163) Kong YL, Tey HL. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs*. 2013 ; 73(8) : 779-87.
- (164) Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2013 ; 68(4) : 663-671.
- (165) Lee KC, Korgavkar K, Dufresne RG Jr., Higgins HW 2nd. Safety of cosmetic dermatologic procedures during pregnancy. *Dermatol Surg*. 2013 ; 39(11) : 1573-1586.
- (166) Momma K, Takeuchi H. Constriction of the fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*. 1983 ; 26 : 631-43.
- (167) Momma K, Takao A. In vivo constriction of the ductus arteriosus by nonsteroidal antiinflammatory drugs in near-term and preterm fetal rats. *Pediatr Res*. 1987 ; 22 : 567-72.
- (168) Ozeren E, Er U, Guvenc Y, Demirci A, et al. The effect of flurbiprofen on the development of anencephaly in early stage chicken embryos. *Br J Neurosurg*. 2015 ; 29(2) : 265-71.
- (169) Zhao H, Feng Y, Jiang Y, Lu Q. Flurbiprofen axetil provides effective analgesia without changing the pregnancy rate in ultrasound-guided transvaginal oocyte retrieval: A double-blind randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2017 ; 125(4) : 1269-1274.
- (170) Physicians Total Care, Inc. Bromfenac product information. [Site Internet]. Disponible sur : <http://medlibrary.org/lib/rx/meds/bromfenac/> Consulté le : 30 juin 2020.
- (171) Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 1999 ; 67 : 758-9.
- (172) Genentech, Inc. Cytovene-IV product labeling. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=38e8f819-985c-4d20-aafd-3ba953af26ca> Consulté le : 30 juin 2020.
- (173) Hartmann J, Rune G et al. Number of spermatides in testes and testicular morphological evaluation after prenatal ganciclovir exposure in rats. *Arch Pharmacol*. 1992 ; 345(Suppl) : R33.
- (174) Puliyaanda DP, Silverman NS, Lehman D, et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis*. 2005 ; 7(2) : 71-4.

- (175) Viroptic. Drug label information. [Site Internet]. Disponible sur : <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f3a14d86-0ff2-4535-318c-ac8bc8ede42c> Consulté le : 1 juillet 2020.
- (176) Heindel JJ, Price CJ, Field EA et al. Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1992 ; 18 : 266-277.
- (177) Price CJ, Strong PL, Marr MC, Myers CB, Murray FJ. Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundam Appl Toxicol.* 1996 ; 32 :179-93.
- (178) Cherrington JW, Chernoff N. Periods of vertebral column sensitivity to boric acid treatment in CD-1 mice in utero. *Reprod Toxicol.* 2002 ; 16 : 237-43.
- (179) Harrouk WA, Wheeler KE, Kimmel GL, Hogan KA, Kimmel CA. Effects of hyperthermia and boric acid on skeletal development in rat embryos. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2005 ; 74 : 268-76.
- (180) Price CJ, Marr MC, Myers CB, Seely JC, Heindel JJ, Schwetz BA. The developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1996 ; 34 : 176-87.
- (181) Acs N, Banhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic effects of vaginal boric acid treatment during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2006 ; 93 : 55-56.
- (182) Bachrach LK et al. Maternal-fetal absorption of povidone-iodine. *J Pediatr.* 1984 ; 104 : 158-9.
- (183) l'Allemand D et al. Iodine-induced alteration of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone iodine. *J Pediatr.* 1983 ; 102 : 935-8.
- (184) Mahillon I, Peers W, Borudoux P, Ermans AM, Delange F. Effect of vaginal douching with povidone-iodine during early pregnancy on the iodine supply to mother and fetus. *Biol Neonate.* 1989 ; 56 : 210-7.
- (185) Novaes Junior M, Biancalana MM, Garcia SA, Rassi I, Romaldini JH. Elevation of cord blood TSH concentration in newborn infants of mothers exposed to acute povidone iodine during delivery. *J Endocrinol Invest.* 1994 ; 17 : 805-8.
- (186) Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, Ishigouoka T, Kawamura M. Effect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. *J Obstet Gynaecol.* 1995 ; 21 : 581-5.
- (187) Watanabe T, Minakami H, Matsubara S et al. Effect of daily vaginal disinfection on duration of gestation after premature rupture of the membranes and on infant outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998 ; 24 : 285-290.
- (188) Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P. Vaginal treatment with povidone--iodine suppositories during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 ; 84 : 83-5.
- (189) Tahirovic H et al. Maternal and neonatal urinary iodine excretion and neonatal TSH in relation to use of antiseptic during cesarean section in an iodine sufficient area. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2009 ; 22 (12) : 1145-1149.
- (190) Valizadeh M, Nazeri P, Fazli F, Mohammadian F, Kalantari S, Kamali K, Osali H. Application of povidone-iodine at delivery significantly increases maternal urinary iodine but not neonatal thyrotropin in an area with iodine sufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 ; 30(9) : 967-972.
- (191) Alcon Laboratories, Inc. Iopidine product information. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=2a6c44a6-e415-467f-bf3b-3e7f2c7dc714> Consulté le : 1 juillet 2020.
- (192) Galderma Laboratories, L.P. Mirvaso product labeling. [Site Internet]. Disponible sur : <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f6a4353f-ae69-4214-901f-e5d42a6fbde7> Consulté le : 1^{er} juillet 2020.
- (193) Johnson SM, Martinez M, Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol.* 2001 ; 45(5) : 449-54.
- (194) Prok L, Hall D. A 24-day old with episodic lethargy, hypotonia, and apnea : the eyes have it. *Curr Opin Pediatr.* 2003 ; 15 : 226-8.
- (195) Omori Y, Endo T, Hara Y et al. Absorption, distribution and excretion of 14C-pilocarpine following oral administration to rats. *Arzneimittelforschung.* 2004 ; 54 : 171-8.

- (196) Watanabe T et al. Study on the postnatal neuro-behavioral development in rats treated prenatally with drugs acting on the autonomic nervous systems. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1985 ; 85 : 79-90.
- (197) Tikinsky MH, Cummings JJ, Morin FC 3d. Acetylcholine increases pulmonary blood flow in intact fetuses via endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol.* 1992 ; 262 : H406-10.
- (198) Beuker ED, Platner WS. Effect of cholinergic drugs on development of chick embryo. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956 ; 91 : 539-43, cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*, Seventh Edition, Baltimore MD. Johns Hopkins University Press. 1992 ; 5.
- (199) Nakatsuka T, Komatsu T, Ban Y, Katoh M, Matsumoto H. Topical carbonic anhydrase inhibitor, dorzolamide hydrochloride (MK-0507). Developmental toxicity study in rabbits. *Clin Rep.* 1994 ; 28 : 1301-30, cited in Shepard TH, *Catalog of teratogenic agents*, 8th edition. Baltimore MD. Johns Hopkins University Press. 1995 ; 889-90.
- (200) Leading Pharma, LLC. Dorzolamide HCl prescribing information. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7d4cb6cd-86d0-41d9-baa9-bca0fa7b0694> Consulté le : 3 juillet 2020.
- (201) Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F, Santos-Bueso E, Martinez-de-la-Casa J, Megias AV, Fernandez-Vidal AM, Garcia-Sanchez J. Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *Clin Ophthalmol.* 2012 ; 6 : 1629-1632.
- (202) Alcon Laboratories, Inc. AZOPT Product Labeling. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e9ea2ae7-1b98-4034-9fba-8ce2225e0145> Consulté le : 1^{er} juillet 2020.
- (203) Cottle MK et al. Maternal and fetal cardiovascular indices during fetal hypoxia due to cord compression in chronically cannulated sheep. I. Response to timolol. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 ; 146 : 678-85.
- (204) Aton Pharma, Inc. Timoptic product labeling. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=15ca19c2-f28b-4703-aa23-5af265af9e8b> Consulté le : 13 juillet 2020.
- (205) Denis D, Touvron G. Conduite à tenir chez une patiente présentant un glaucome pendant la grossesse. *Journal français d'ophtalmologie.* 2010 ; 33 : 346-349.
- (206) Blaul G. Local beta blockaders in pregnancy, *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1985 ; 187 : 57-9.
- (207) Wagenvoort AM, Van Vugt JMG, Sobotka M, Van Geijn HP. Topical timolol therapy in pregnancy : Is it safe for the fetus ? *Teratology.* 1998 ; 58 : 258-262.
- (208) Pellegrino M, D'Oria L, De Luca C, et al. Glaucoma drug therapy in pregnancy : Literature review and teratology information service (TIS) case series. *Curr Drug Saf.* 2018 ; 13(1) : 3-11.
- (209) Vidal. Timoptol. [Site Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/timoptol-10352.html#39271> Consulté le : 13 juillet 2020.
- (210) Tateda C, Ichikawa K, Ono C et al. Reproduction study of betaxolol teratogenicity study in rats. *Yakuri to Chiryō.* 1990 ; 18 : s-1719-s-1739.
- (211) Tesh JM, Ross FW, Tesh SA et al. Reproduction study of betaxolol teratogenicity study in rabbits. *Yakuri to Chiryō.* 1990 ; 18 : s-1741-s-1752.
- (212) Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G et al. Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990 ; 38 : 477-83.
- (213) Boutroy MJ, Morselli PL, Bianchetti G et al. Betaxolol : a pilot study of its pharmacological and therapeutic properties in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990 ; 38 : 535-9.
- (214) Lennestal R, Otterblad Olausson P, Kallen B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 ; 65(6) : 615-625.

- (215) Bausch & Lomb Incorporated. Levobunolol hydrochloride product label. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5ab1efbe-530b-4787-b40a-c7dbf18161e1> \ Consulté le : 13 juillet 2020.
- (216) Tamagawa M et al. Reproduction study of carteolol hydrochloride in mice. 2. Perinatal and postnatal toxicology. *J Toxicol Sci.* 1979 ; 4 : 59-78.
- (217) Novartis. Ocupress prescribing information. [Site Internet]. Disponible sur : <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5f82e53e-d6db-432f-af68-9de88d1b1720> Consulté le : 15 juillet 2020.
- (218) De Santis M, Lucchese A, Carducci B et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 2004 ; 138 : 305-6.
- (219) Pharmacia and Upjohn Co. Xalatan product label. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f4e73059-5ba0-4d73-9ea1-09d8d654e844> Consulté le : 16 juillet 2020.
- (220) Allergan, Inc. Latisse prescribing information. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=34f83d9d-2c64-463e-8a90-9a460fedfead> Consulté le : 17 juillet 2020.
- (221) Alcon Labs. Travatan Z package labeling. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5549684b-1724-45ca-b67b-590c62b7c149> Consulté le : 18 juillet 2020.
- (222) Arcuri PA, Gautieri RF. Morphine - induced fetal malformations : III Possible mechanisms of action. *J Pharm Sci.* 1973 ; 62 : 1616-34.
- (223) Kivalo I, Saarikoski S. Placental transmission of atropine at full-term pregnancy. *Br J Anaesth.* 1977 ; 49 : 1017-21.
- (224) Kanto j et al. Placental transfer and pharmacokinetics of atropine after a single maternal intravenous administration. *Acta Anaesth Scand.* 1981 ; 25 : 85-8.
- (225) Abboud T et al. Fetal and maternal cardiovascular effects of atropine and glycopyrrolate. *Anesth Analg.* 1983 ; 62 : 426-30.
- (226) Onnen I, Barrier G, d'Athis Ph, Sureau C, Olive G. Placental transfer of atropine at the end of pregnancy. *Europ J Clin Pharmacol.* 1979 ; 15 : 443-6.
- (227) Vidal. Skiacol 0,5% collyre. [Site Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/skiacol-0-5-collyre-15112.html> Consulté le : 10 avril 2020.
- (228) Vidal. Mydriaticum. [Site Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/mydriaticum-6406.html> Consulté le : 14 avril 2020.
- (229) Cottle MKW et al. Effects of phenylephrine and sodium salicylate on maternal and fetal cardiovascular indices and blood oxygenation in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 ; 143 : 170-176.
- (230) Yau W-P, Mitchell AA, Lin KJ, Werler MM, Hernandez-Diaz S. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 2013 ; 178(2) : 198-208.
- (231) Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol.* 1979 ; 109 : 433-439.
- (232) Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med.* 1985 ; 313 : 347-352.
- (233) Agrawal DK, Daniel EE. Agonists interaction with radiolabeled alpha-adrenoceptor antagonists binding sites in rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985 ; 7 : S66-75.
- (234) Agrawal DK et al. Pharmacological characterization of the postsynaptic alpha adrenoceptors in vascular smooth muscle from canine and rat mesenteric vascular beds. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 ; 229 : 831-8.
- (235) Thomseth V, Cejvanovic V, Jimenez-Solem E, E. Poulsen H, Tor Paaske Utheim, T. Andersen J. Exposure to antazoline-naphazoline eye drops during pregnancy and the risk of congenital malformations : a Danish nationwide cohort study. *Acta Ophthalmologica.* 2019 ; 97 : 505-509.

- (236) Ribeiro CA, Macedo TA. Pharmacological characterization of the postsynaptic alpha-adrenoceptors in human uterine artery. *J Pharm Pharmacol*. 1986 ; 38 : 600-5.
- (237) Alcon Laboratories. Patanol product label. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=eae41728-12e3-4bde-a6bb-b384a5cbae41> Consulté le : 19 juillet 2020.
- (238) Vidal. Levophta. [Site Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/levophta-5506.html> Consulté le : 20 juillet 2020.
- (239) Duluth GA. Livostin package insert. Novartis Ophthalmics. [Site Internet]. Disponible sur : <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=888> Consulté le : 20 juillet 2020.
- (240) Johnson and Johnson Pacific (Australia). Product information. Zyrtec Levocabastine Eye Drops and Nasal Spray. [Site Internet]. Disponible sur : <http://www.medicines.org.au/files/pcpzyrds.pdf> Consulté le : 20 juillet 2020.
- (241) Vidal. Opatanol. [Site Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/opatanol-22467.html> Consulté le : 20 juillet 2020.
- (242) Tatsumi K, Ou T, Yamada H, Yoshimura H. Studies of metabolic fate of a new antiallergic agent, azelastine. *Jpn J Pharmacol*. 1980 ; 30 : 37-48.
- (243) Perrigo New York Inc. Azelastine HCl Nasal Solution prescribing information. [Site Internet]. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ccb6046c-3c10-42c6-aa22-23192c21a5fa> Consulté le : 21 juillet 2020.
- (244) Nakajima T, Ishizaka K, Hamada M, Matsuda M. Reproductive studies of HC-20-511 in rats. *Kiso to Rinsho*. 1979 ; 13 : 4096-114. cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*, Baltimore, Johns Hopkins University Press. 1989 ; 1078-9.
- (245) Clark B, Clarke AJ, Bamford DG, Greenwood B. Nedocromil sodium preclinical safety evaluation studies : a preliminary report. *Eur J Resp Dis*. 1986 ; 69[147 Suppl] : 248-251.
- (246) Akorn, Inc. Nedocromil sodium product label. [Site Internet]. Disponible sur : <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e5c6b084-f6f8-4c14-a742-48b0f4d9b9a7> Consulté le : 22 juillet 2020.
- (247) Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 ; 105 : 882-9.
- (248) Fujinaga M, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*. 1986 ; 65 : 626-632.
- (249) Del Valle LJ, Orihuela PA. Prolonged exposure to lidocaine disturbs preimplantation mouse embryo development. *Reprod Toxicol*. 1996 ; 10(2) : 113-118.
- (250) Sakuma S et al. Placental transfer of lidocaine and elimination from newborns following obstetrical epidural and pudendal anesthesia. *Ped Pharm*. 1985 ; 5 : 107-115.
- (251) Roche H. La prescription médicamenteuse chez la femme enceinte : Enquête de pratiques auprès de 139 médecins généralistes de Midi-Pyrénées [Thèse Doctorat médecine]. Toulouse : Université Toulouse III-Paul Sabatier ; 2013.
- (252) Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A, Montastruc J-L. Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. 2000 ; 29 : 77-85.

ANNEXE 1 : TABLEAU CONCLUSION DES MÉDICAMENTS

Médicaments	Les +	Les -	Conclusion
Fluoroquinolones			
Ofloxacin (Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères : conjonctivites sévères ; kératites et ulcères cornéens)	<p>CRAT : L'utilisation de l'ofloxacin en collyre est possible quel que soit le terme de la grossesse en raison de l'exposition systémique négligeable par cette voie.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1,08mg d'ofloxacin maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 200mg → 1333 plus dosé que dans une goutte de collyre).</p>	<p>RCP : L'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p>	ADMINISTRATION POSSIBLE
Norfloxacin (Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères : conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens)	<p>RCP : Compte-tenu des faibles doses administrées, l'utilisation de ce collyre peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin.</p> <p>CRAT : L'utilisation de la norfloxacin en collyre est possible quel que soit le terme de la grossesse en raison de l'exposition systémique négligeable par cette voie.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (sauf 		

	<p>dans 1 étude avec de fortes doses par VO).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1,08 mg de norfloxacin maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 400 mg → 2666 plus dosé que dans une goutte de collyre).</p>		
<p>Ciprofloxacine (Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères : conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée)</p>	<p>RCP : L'exposition systémique à la ciprofloxacine après une utilisation topique est faible. Collyre → Ces taux correspondent au 1/1000 des taux sériques après administration d'un comprimé de ciprofloxacine à 500 mg</p> <p>CRAT : L'utilisation de la ciprofloxacine en collyre est possible quel que soit le terme de la grossesse en raison de l'exposition systémique négligeable par cette voie. La ciprofloxacine est la fluoroquinolone de 1^{ère} intention.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 3,24mg de ciprofloxacine maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 250 et 500mg → entre 1666 et 3333 plus dosé que dans une goutte de collyre).</p>	<p>RCP : Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Ciloxan® pendant la grossesse, sauf si le bénéfice thérapeutique attendu est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>
Macrolides			

<p>Azithromycine (Traitement curatif local antibactérien des conjonctivites)</p>	<p>RCP : AZYTER peut être utilisé pendant la grossesse. CRAT : L'utilisation de l'azithromycine est possible, quel que soit le terme de la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité n'a été observée. PK : 0,00135 mg d'azithromycine maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 250 mg → 333 333 plus que dans une goutte de collyre.)</p>		<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>
Aminosides			
<p>Tobramycine (Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites et des ulcères cornéens)</p>	<p>RCP : La tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse et est donc peu résorbée dans la circulation systémique. CRAT : La tobramycine en collyre peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées par cette voie. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. PK : 1,08 mg de tobramycine maximum absorbé/jour (solution injectable entre 25 et 100 mg).</p>	<p>RCP : En conséquence, le collyre de tobramycine ne sera utilisé, au cours de la grossesse, que si l'indication est clairement établie.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

<p>Néomycine (Traitement local antibactérien de l'œil)</p>	<p>RCP : En usage topique, la néomycine pénètre mal la cornée. La néomycine en collyre et pommade ophtalmique peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées avec ces formulations.</p> <p>CRAT : La néomycine en collyre et pommade ophtalmique peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées avec ces formulations.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1224 UI de néomycine maximum absorbé/jour.</p>	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans une étude. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>
<p>Polymyxine B (Traitement local antibactérien de l'œil)</p>	<p>RCP : En usage topique, la polymyxine B pénètrent mal la cornée.</p> <p>CRAT : La polymyxine B en collyre et pommade ophtalmique peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées avec ces formulations.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. 	<p>RCP : Il n'y a pas de données disponibles concernant la sécurité de la polymyxine B chez les femelles gestantes.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 0,432mg de polymyxine B maximum absorbé/jour.</p>		
<p>Gentamicine (Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet)</p>	<p>RCP : Toutefois, par rapport à la forme collyre, le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible.</p> <p>CRAT : La gentamicine en collyre peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées par cette voie.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 0,88mg de gentamicine maximum absorbée/jour/œil</p> <p>Les posologies par voie parentérale sont de 3 à 8mg/kg/j (RCP Gentamicine Panpharma)</p>	<p>RCP : En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. A éviter par prudence durant la grossesse en raison d'un risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité fœtales.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une néphrotoxicité a été observée dans 3 études. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

<p>Tétracyclines Chlortétracycline (Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet, trachome)</p>	<p>RCP : La chlortétracycline présente une mauvaise pénétration transcornéenne sur l'œil sain. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. PK : 0,00405g de chlortétracycline maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : En conséquence, l'utilisation de l'Auréomycine®, pommade ophtalmique, est envisageable au cours du premier trimestre de la grossesse, et à éviter par prudence à partir du deuxième trimestre. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans 3 études. - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études (en particulier pendant le 1^{er} trimestre de grossesse).</p>	<p>1^{er} trimestre de grossesse : ASMINISTRATION POSSIBLE</p> <p>2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse : A EVITER</p>
<p>Fusidique acide (Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites, des ulcères cornéens, des blépharites et de l'orgelet)</p>	<p>CRAT : L'utilisation de l'acide fusidique est possible quel que soit le terme de la grossesse, en raison des faibles quantités administrées par cette voie. PK : 0,9mg d'acide fusidique maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : En raison du bénéfice thérapeutique attendu, l'utilisation d'acide fusidique peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire, malgré des données cliniques limitées. L'acide fusidique pénètre bien dans l'humeur aqueuse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Catégorie C FDA</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>
<p>Rifamycine (Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites et des ulcères cornéens)</p>	<p>PK : 6,048 mg de rifamycine maximum absorbé/jour/oeil.</p>	<p>RCP : En cas d'administration oculaire, le passage systémique est non négligeable. En conséquence, l'utilisation de ce collyre ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Données de la littérature : - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>
<p>Anti-inflammatoires</p>			
<p>Corticoïdes</p>			

<p>Triamcinolone acétonide (Traitement local anti-inflammatoire de l'œil et de ses annexes)</p>	<p>RCP : Le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible. CRAT : L'utilisation de la triamcinolone est possible quel que soit le terme de la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans 2 études. PK : 0,009mg de triamcinolone maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : L'utilisation de Cidermex® (triamcinolone acétonide + néomycine), pommade ophtalmique, est à éviter par prudence au cours de la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études. - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>
<p>Hydrocortisone (Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire)</p>	<p>CRAT : L'hydrocortisone peut être utilisée à posologie efficace quels que soient le terme de la grossesse, la voie d'administration et la durée du traitement. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Données humaines : aucune tératogénicité n'a été observée dans 2 études. PK : 1,809mg d'hydrocortisone maximum absorbé/jour (VO : comprimé à 10 mg → presque 60 fois plus dosé que dans une goutte de collyre.</p>	<p>RCP : L'utilisation de Softacort® n'est pas recommandée au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans une étude. - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans certaines études. Ces résultats sont controversés.</p>	
<p>Déxaméthasone (Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil)</p>	<p>CRAT : Par voie locale, la dexaméthasone peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Données humaines : aucune tératogénicité n'a été observée dans plusieurs études.</p>	<p>RCP : Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Dexafree®, collyre en solution en récipient unidose pendant la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée dans plusieurs études.</p>	

	PK : 0,27mg de dexaméthasone maximum absorbé/jour.	- Données humaines : une tératogénicité a été observée dans certaines études. Ces résultats sont controversés.	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)
Fluorométholone (Traitement des affections allergiques conjonctivo-palpébrales, kératites, uvéites antérieures, réactions inflammatoires post-opératoires, état inflammatoire du globe oculaire associé à un glaucome)	CRAT : L'utilisation de la fluorométholone est possible quel que soit le terme de la grossesse. De principe, on comprimera l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation, afin de réduire l'absorption systémique. PK : 0,135mg de fluorométholone maximum absorbé/jour.	RCP : En cas d'utilisation prolongée, le Flucon® collyre n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Données de la littérature : (Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité a été observée.	
<u>AINS</u>			
Indométacine (Indications : inhibition du myosis per-opératoire, prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil, traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours	CRAT : L'utilisation d'indométacine par voie oculaire est possible en durée brève, quel que soit le terme de la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans plusieurs études. PK : Compte tenu de la très faible quantité d'indométacine contenue dans une goutte de collyre (0,05mg d'indométacine dans une goutte), 500 fois moins dosé qu'une gélule d'Indocid® avec 25 mg d'indométacine. 0,27mg d'indométacine maximum absorbé/jour.	RCP : L'indométacine ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. La prescription d'indométacine est contre-indiquée à partir du 6 ^{ème} mois. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité a été observée dans plusieurs études.	AINS 5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)

des premiers jours post-opératoires)			
Diclofénac (Indications : inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte, prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil, traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires)	<p>CRAT : L'utilisation de diclofénac par voie oculaire est possible en durée brève, quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans quelques études. <p>PK : 0,45mg de diclofénac maximum absorbé/jour.</p> <p>Très faible quantité de diclofénac contenue dans une goutte de collyre (0,05mg de diclofénac dans une goutte) soit entre 500 et 2000 fois moins dosé qu'un comprimé de diclofénac par voie orale.</p> <p>0,45mg de diclofénac maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Bien qu'une très faible exposition systémique soit attendue après instillation du diclofénac collyre, Voltarenophabak® ne devra être seulement utilisé pendant la grossesse que si nécessaire.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité a été observée dans plusieurs études. 	<p>A partir du 6^{ème} mois de grossesse NON* → (*quand le RCP dit contre-indiqué) SAUF POUR LE DICLOFENAC (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>
Kétorolac (Prévention et traitement de l'inflammation oculaire dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte avec ou sans mise en place d'un implant)	<p>CRAT : Au-delà de 24 SA, les AINS sont formellement contre-indiqués jusqu'à l'accouchement, y compris en prise unique, à l'exception des collyres en raison des faibles quantités utilisées.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 1,8mg de kétorolac maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : La prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6ème mois.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	

			AINS
Salicylique acide (Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale)	CRAT : Au-delà de 24 SA, les AINS sont formellement contre-indiqués jusqu'à l'accouchement, y compris en prise unique, à l'exception des collyres en raison des faibles quantités utilisées. Données de la littérature : (Voie topique) - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. PK : 13,5mg de salicylique acide maximum absorbé/jour.	RCP : la prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6ème mois. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité ont été observées.	5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)
Flurbiprofène (Traitement de l'inflammation du segment antérieur de l'œil après chirurgie de la cataracte et trabéculoplastie au laser Argon, prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin, inhibition du myosis per-opératoire)	CRAT : Compte tenu de la très faible quantité de flurbiprofène contenue dans une goutte de collyre, l'utilisation oculaire est possible en durée brève, quel que soit le terme de la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. PK : 0,135mg de flurbiprofène maximum absorbé/jour.	RCP : la prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6ème mois. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées.	A partir du 6 ^{ème} mois de grossesse NON* → (*quand le RCP dit contre-indiqué) SAUF POUR LE DICLOFENAC (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)
Bromfénac (Traitement de l'inflammation oculaire post-opératoire après extraction de la cataracte)	CRAT : Au-delà de 24 SA, les AINS sont formellement contre-indiqués jusqu'à l'accouchement, y compris en prise unique, à l'exception des collyres en raison des faibles quantités utilisées.	RCP : L'utilisation de Yellox® pendant le troisième trimestre de la grossesse doit être évité. L'utilisation de Yellox® n'est généralement pas recommandée pendant la grossesse à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque potentiel.	

	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,081mg de bromfénac maximum absorbé/jour.</p>	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	
Antiviraux			
Ganciclovir (Traitement des kératites aiguës superficielles dues au virus <i>Herpes simplex</i>)	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. <p>PK : 0,3375mg de ganciclovir maximum absorbé/jour (500mg poudre pour perfusion).</p>	<p>RCP : L'utilisation du ganciclovir au cours de la grossesse est déconseillée, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées dans plusieurs études. 	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)
Trifluridine (Traitement des atteintes oculaires herpétiques du segment antérieur et de la conjonctive : kératite superficielle non dendritique, kératite dendritique et kératite géographique)	<p>Données de la littérature : (Voie oculaire + voie sous-cutanée)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 3,6 mg de trifluridine maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables.</p> <p>Données de la littérature : (Injection dans le sac vitellin)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité a été observée. 	
Antiseptiques			
Acide borique (Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale)	<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude. <p>PK : 1,62mg d'acide borique maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. 	ADMINISTRATION POSSIBLE

		<ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : Un faible potentiel tératogène au traitement vaginal à l'acide borique pendant la grossesse ne peut être exclue. 	
Povidone iodée (Indications : antiseptie cutanée péri-oculaire et conjonctivale avant une chirurgie oculaire pour faciliter le contrôle des infections postopératoires)	<p>RCP : Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu car l'exposition systémique à l'iode est négligeable. Povidone iodée® collyre en solution en récipient unidose peut être utilisé pendant la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans quelques études. <p>PK : 6,75 mg de povidone iodée maximum absorbée/jour.</p>	<p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : une toxicité a été observée dans quelques études. <p>PK : L'iode disponible de la povidone iodée peut traverser la barrière conjonctivale.</p>	ADMINISTRATION POSSIBLE
Héxamidine (Infections bactériennes de l'œil et de ses annexes telles que : conjonctivites, kérato-conjonctivites, blépharites, dacryocystites)	<p>RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables.</p> <p>PK : 0,54 mg d'héxamidine maximum absorbé/jour.</p>	<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme. 	ADMINISTRATION POSSIBLE
Picloxydine (Traitement antiseptique des infections superficielles de l'œil et de ses annexes)	<p>RCP : A utiliser avec prudence chez la femme enceinte faute de données cliniques exploitables.</p> <p>PK : 0,135mg de picloxydine maximum absorbé/jour.</p>	<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme. 	ADMINISTRATION POSSIBLE
<u>Glaucome</u>	La grossesse a tendance à diminuer la tension intraoculaire, surtout au 2 ^{ème} trimestre de grossesse. Les femmes enceintes devront recevoir un traitement adapté, en prenant en compte le rapport bénéfice/risque, pas de consensus. En cas de PIO limite, éviter les traitements médicaux pendant la période d'embryogénèse (3 ^{ème} à 8 ^{ème} semaine). Planifier et envisager la		

	chirurgie ou la trabéculoplastie selon le type et la sévérité du glaucome abant la grossesse. Suivi rapproché, pression des points lacrymaux lors de l'instillation. Aucune étude n'a été effectuée chez l'homme et l'on doit se fier aux études de tératogène chez l'animal.		
<u>Sympathomimétiques</u>			
Apraclonidine (Traitement additionnel à court terme du glaucome chronique nécessitant une réduction supplémentaire de la pression intra-oculaire)	PK : 0,9mg d'apraclonidine maximum absorbé/jour.	RCP : L'apraclonidine (Iopidine®) n'est pas recommandé pendant la grossesse. Données de la littérature : (VO) - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée.	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)
Brimonidine (Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire)	RCP : Lors des études chez l'animal, le tartrate de brimonidine n'a pas entraîné d'effet tératogène. CRAT : L'utilisation de la brimonidine est possible quel que soit le terme de la grossesse. Néanmoins, en première intention il faut préférer si possible un autre traitement. On peut rassurer la patiente quant au risque malformatif. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation. Données de la littérature : - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (VO). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée (voie oculaire). PK : 0,18mg brimonidine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).	RCP : Chez le lapin, le tartrate de brimonidine, à des concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues lors du traitement chez l'homme, a provoqué des pertes plus importantes lors de la période de préimplantation et une réduction de la croissance postnatale. La brimonidine ne doit être utilisée durant la grossesse que lorsque les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels encourus par le fœtus.	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)

<u>Parasympathomimétiques</u>			
<p>Pilocarpine (Réduction de la pression intra-oculaire en cas de : glaucome chronique à angle ouvert, crises aiguës de glaucome par fermeture de l'angle et pour le diagnostic des causes de mydriase)</p>	<p>CRAT : Par voie oculaire, la pilocarpine n'est pas le traitement de 1^{ère} intention pour le glaucome en cas de grossesse. Cependant si la pilocarpine est nécessaire, son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. Données de la littérature : (Voie sous-cutanée) - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée. PK : 3,6mg de pilocarpine maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pilocarpine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de la pilocarpine est déconseillée pendant la grossesse. CRAT : Par voie oculaire, la pilocarpine n'est pas le traitement de 1^{ère} intention pour le glaucome en cas de grossesse.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>
<p>Carbachol (Indiqué pour l'obtention rapide et complète d'un myosis en rapport avec une chirurgie intra-oculaire)</p>	<p>PK : 45 µg de carbachol maximum absorbé/jour.</p>	<p>RCP : Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Compte tenu de l'administration unique d'une dose faible administrée dans l'œil, le risque potentiel est jugé faible. Miostat® ne devra être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel apporté à la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. Données de la littérature : - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI EXAMEN NECESSAIRE ET NE POUVANT ETRE DIFFÉRÉ (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>
<p>Acétylcholine (Obtention rapide d'un myosis au cours de la chirurgie oculaire)</p>	<p>PD : L'acétylcholine est rapidement métabolisée par l'acétylcholinestérase. Données de la littérature : (Ø Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée dans une étude.</p>	<p>RCP : Compte tenu des données disponibles l'utilisation de l'acétylcholine en solution intra-oculaire est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme sauf en cas de nécessité absolue. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure.</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI EXAMEN NECESSAIRE ET NE POUVANT ETRE DIFFÉRÉ (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>

		<p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées. <p>PK : 18mg d'acétylcholine maximum absorbée/jour.</p>	
<u>Inhibiteurs AC</u>			
<p>Dorzolamide (Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant : une hypertonie oculaire, un glaucome à angle ouvert et un glaucome pseudo-exfoliatif)</p>	<p>CRAT : Le dorzolamide peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse. L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune toxicité, ni tératogénicité n'a été observée à faibles doses. <p>PK : 2,7 mg de dorzolamide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Le dorzolamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Chez des lapins, le dorzolamide administré à des doses materno-toxiques a produit des effets tératogènes.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (VO). - Données humaines : une tératogénicité a été observée dans une étude (Voie oculaire). 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>
<p>Brinzolamide (Réduction de la pression intra-oculaire élevée en cas d'hypertension intra-oculaire et de glaucome à angle ouvert)</p>	<p>CRAT : Le brinzolamide peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse. L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à faibles doses (VO). <p>PK : 1,35 mg de brinzolamide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation ophtalmique du brinzolamide chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après une administration systémique (voir également rubrique 5.3). Le brinzolamide n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Données de la littérature :</p>	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (VO). 	
Béta-bloquants			
<p>Timolol (Indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert)</p>	<p>RCP : Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance.</p> <p>CRAT : Par voie oculaire, il est possible d'utiliser le timolol quel que soit le terme de la grossesse. On choisira si possible une spécialité ophtalmique sous forme « gel » ou « LP », qui minimise l'exposition systémique par rapport aux collyres « simples ».</p> <p>L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (VO). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans deux études (voie oculaire). <p>PK : 0,45 mg de timolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux) (VO : comprimé Timolol 10 mg en comprimé c'est-à-dire 40 fois plus dosé que dans une goutte de</p>	<p>RCP : Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (VO et IV). - Données humaines : une tératogénicité et une toxicité ont été observées dans deux études (voie oculaire). 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

	collyre et 100 fois plus dosé que la quantité maximale absorbée par les deux yeux).		ADMINISTRATION POSSIBLE
Bétaxolol (Indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert)	<p>CRAT : Par voie oculaire, il est possible d'utiliser le bétaxolol quel que soit le terme de la grossesse. On préférera si possible un bêta-bloquant ophtalmique sous forme de « gel » ou « LP », qui minimise l'exposition systémique par rapport aux collyres « simples ». L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans deux études (VO). <p>PK : 0,45 mg de bétaxolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux)</p>	<p>RCP : Ce collyre n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il n'y a pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de bétaxolol chez les femmes enceintes. Le bétaxolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue. Si le Betoptic® collyre est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune tératogénicité, a été observée dans une étude (VO). 	
Lévobunolol (Indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert)	<p>CRAT : Par voie oculaire, aucun effet fœtal ou néonatal n'est retenu à ce jour chez les nouveaux nés de mères traitées par un bêta-bloquant par voie ophtalmique. En revanche, ces effets ne peuvent être exclus si l'exposition systémique maternelle n'est pas réduite (compression de l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation) → retard de croissance intra-utérin, hypoglycémie, bradycardie, hypotension. L'utilisation du lévobunolol est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p>	<p>RCP : Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du lévobunolol chez les femmes enceintes. Le lévobunolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si le Bétagan® est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé pendant les premiers jours de vie.</p>	

	<p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,45 mg de lévobunolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>		
<p>Cartéolol (Indiqué dans l'hypertonie intraoculaire et le glaucome chronique à angle ouvert)</p>	<p>RCP : Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées n'ont pas fait état de malformations à la naissance.</p> <p>CRAT : Par voie oculaire, aucun effet fœtal ou néonatal n'est retenu à ce jour chez les nouveaux nés de mères traitées par un bêta-bloquant par voie ophtalmique. En revanche, ces effets ne peuvent être exclus si l'exposition systémique maternelle n'est pas réduite (compression de l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation) → retard de croissance intra-utérin, hypoglycémie, bradycardie, hypotension. Il est possible d'utiliser le cartéolol quel que soit le terme de la grossesse. On choisira si possible un bêta-bloquant ophtalmique sous forme de « gel » ou « LP », qui minimise l'exposition systémique par rapport aux collyres « simples ». L'absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p>	<p>RCP : Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie orale mais néanmoins réel.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées à fortes doses (VO). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (VO). <p>PK : 1,8 mg de cartéolol maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>		ADMINISTRATION POSSIBLE
Analogues prostaG			
Latanoprost (Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire)	<p>CRAT : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au latanoprost sont très peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Administré chez le rat pendant la gestation par voie intraveineuse à des doses très supérieures à celles utilisées par voie oculaire, le latanoprost n'est pas tératogène mais il entraîne des avortements. L'utilisation du latanoprost est possible quel que soit le terme de la grossesse. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (IV). - Données humaines : aucune toxicité, ni tératogénicité n'a été observée (Voie oculaire). <p>PK : 0,00225 mg de latanoprost maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Il n'y a pas de données de sécurité concernant l'utilisation de cette spécialité pendant la grossesse. Elle possède des effets pharmacologiques potentiellement dangereux sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né. Par conséquent, le Xalatan® ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.</p> <p>CRAT : En cas de contractions utérines inexplicables, réévaluer la poursuite du latanoprost.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée à fortes doses (IV). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	ADMINISTRATION POSSIBLE
Bimatoprost (Réduction de la pression intraoculaire élevée chez	CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au bimatoprost mais aucun élément inquiétant n'a été signalé	RCP : Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en	

<p>les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire)</p>	<p>à ce jour. Administré chez l'animal pendant la gestation par voie intraveineuse à des doses très supérieures à celles utilisées par voie oculaire, le latanoprost n'est pas tératogène, mais il entraîne des avortements. L'utilisation du bimatoprost est possible quel que soit le terme de la grossesse. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (VO + IV + Voie oculaire). <p>PK : 0,0135 mg de bimatoprost maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées. Le bimatoprost ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.</p> <p>CRAT : En cas de contractions utérines inexplicées, réévaluer la poursuite du latanoprost.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée à fortes doses (VO + IV). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>
<p>Travoprost (Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert)</p>	<p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au travoprost mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Administré chez l'animal pendant la gestation par voie intraveineuse à des doses très supérieures à celles utilisées par voie oculaire, le travoprost entraîne des avortements et des anomalies (squelette, hydrocéphalie). Ces résultats ne sont pas extrapolables à l'utilisation par voie oculaire en thérapeutique. L'utilisation du travoprost est possible quel que soit le terme de la grossesse. Son absorption systémique peut être réduite en comprimant l'angle interne de l'œil immédiatement après l'instillation.</p> <p>Données de la littérature :</p>	<p>RCP : Le travoprost a des effets pharmacologiques puissants sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. Le travoprost ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.</p> <p>CRAT : En cas de contractions utérines inexplicées, réévaluer la poursuite du travoprost.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité et une tératogénicité ont été observées à fortes doses (SC + IV). - Données humaines : Catégorie C FDA. 	

	<ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée à faibles doses (IV). <p>PK : 0,0036 mg de travoprost maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>		ADMINISTRATION POSSIBLE
Mydriatiques et cycloplégiques			
<u>Anticholinergiques</u>			
Atropine (Traitement des inflammations uvéales : uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et postérieures, réactions uvéales secondaires à une agression ou un traitement chirurgical, cycloplégie pour réfraction en particulier en présence d'un strabisme accommodatif, traitement de l'amblyopie en particulier unilatérale)	<p>RCP : En clinique, l'utilisation de l'atropine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (SC). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée dans une étude. <p>PK : 3,6 mg d'atropine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'atropine dans une seule espèce et à doses très élevées. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'atropine pendant la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée (Injection dans embryon). - Données humaines : une toxicité a été observée dans une étude. 	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)
Cyclopentolate (Indiqué dans la cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction, diagnostic des ésootropies post-chirurgicales, dilatation	<p>PK : 0,45 mg de cyclopentolate maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Skiacol® chez la femme enceinte. Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une administration topique oculaire de Skiacol® sur la grossesse. Le Skiacol® n'est pas recommandé pendant la grossesse.</p>	

pré-opératoire pour cataracte, photocoagulation)		Données de la littérature : <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme. 	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)
Tropicamide (Obtention d'une mydriase à but diagnostic permettant la réalisation des examens du fond d'œil et à but thérapeutique en particulier, en pré-opératoire et avant photocoagulation)	RCP : En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. PK : 1,35 mg de tropicamide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).	RCP : Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au tropicamide est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation du tropicamide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Données de la littérature : <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme. 	
<u>Sympathomimétiques</u>			
Phényléphrine (Indiqué pour obtenir une mydriase à visée diagnostique, une mydriase thérapeutique et une mydriase pré-opératoire)	PK : 0,558 mg de phényléphrine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Insert ophtlamique → 4,86 mg de phényléphrine maximum absorbé/jour.	RCP : Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas de données spécifiques par voie oculaire chez la femme enceinte. De manière générale, les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas d'établir, sur des effectifs importants, qu'il existe un effet malformatif de la phényléphrine après exposition (toutes voies confondues) au 1 ^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, compte tenu de ses puissantes propriétés vasoconstrictives, l'utilisation de phényléphrine par voie oculaire ne doit être envisagée que si nécessaire au cours de la grossesse. Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin pendant la grossesse. Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée (Perfusion). 	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)

		- Données humaines : une toxicité et une tératogénicité ont été observées.	
Décongestionnant et anti-allergiques			
<u>Sympathomimétiques</u>			
Naphazoline (Irritations conjonctivales non infectieuses)	<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données humaines : aucune toxicité, ni tératogénicité n'a été observée (Voie oculaire). <p>PK : 0,135 mg de naphazoline maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Après administration locale, un faible passage de la naphazoline dans la circulation générale est possible.</p>	<p>RCP : A éviter durant la grossesse faute de données cliniques et expérimentales exploitables et des propriétés vaso-constrictives de la naphazoline.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	<p>ADMINISTRATION EVENTUELLEMENT POSSIBLE (Conseiller de comprimer l'angle interne de l'œil)</p>
<u>Antidégranulants mastocytaires</u>			
Cromoglicique acide = cromoglicatate de sodium (Traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique)	<p>RCP : Les données publiées sur un nombre limité de femmes enceintes traitées par le cromoglicatate de sodium n'ont montré aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus et/ou du nouveau-né. Des études chez l'animal n'ont révélé aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. Du fait du faible passage systémique après une administration topique oculaire, aucun effet indésirable n'est attendu et le cromoglicatate de sodium 20 mg/ml, collyre en solution peut être utilisé pendant la grossesse.</p> <p>CRAT : Il est possible d'utiliser le cromoglicatate de sodium quels que soient le terme de la</p>	<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

	<p>grossesse, la voie d'administration et la durée du traitement.</p> <p>PK : 5,4 mg de cromoglicatate de sodium maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Ce médicament passe très faiblement dans le sang. Son utilisation est possible pendant la grossesse ou l'allaitement après avis médical.</p>		
<p>Spaglumique acide (Traitement des manifestations modérées des conjonctivites et blépharoconjonctivites d'origine allergique)</p>	<p>RCP : L'utilisation de l'acide spaglumique ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p>CRAT : Le passage systémique de l'acide spaglumique est faible par voie ophtalmique. Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par l'acide spaglumique mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. L'acide spaglumique peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>PK : 13,23 mg de spaglumique acide maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>
<p><u>Anti -H1</u></p>			
<p>Olopatadine (Traitement des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières)</p>	<p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par l'olopatadine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de l'olopatadine est très faible. L'utilisation de l'olopatadine par voie ophtalmique est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. 	<p>RCP : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'olopatadine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique (voir rubrique 5.3). L'olopatadine n'est pas recommandée durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée à fortes doses. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

	<p>PK : 0,09 mg d'olopatadine maximum absorbé/jour.</p> <p>Comme pour d'autres médicaments administrés localement, il existe une absorption systémique de l'olopatadine. Cependant, l'absorption systémique d'olopatadine après administration locale est minime, allant de concentrations plasmatiques inférieures au seuil de sensibilité du dosage (< 0,5 ng/ml) jusqu'à des concentrations de 1,3 ng/ml. Ces concentrations sont 50 à 200 fois moins importantes que celles mesurées à la suite de doses orales bien tolérées.</p>		ADMINISTRATION POSSIBLE
Epinastine (Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières)	<p>RCP : L'utilisation d'épinastine au cours d'un nombre limité de grossesses (11) n'a apparemment révélé aucun effet délétère de l'épinastine sur la grossesse ou pour le fœtus/nouveau-né. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. L'épinastine ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.</p> <p>CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par l'épinastine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de l'épinastine est très faible.</p>	<p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune étude n'a été trouvée chez l'animal et chez l'homme. 	

	L'utilisation de l'épinastine est possible quel que soit le terme de la grossesse. PK : 0,045 mg d'épinastine maximum absorbé/jour.		
Lévocabastine (Indiqué dans les conjonctivites allergiques)	RCP : Aucune donnée concernant l'espèce humaine n'est disponible. Compte tenu du passage systémique négligeable et du fait qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors d'expérimentations animales, l'utilisation de la lévocabastine est envisageable avec précaution durant la grossesse. CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par la lévocabastine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de la lévocabastine est très faible. L'utilisation de la lévocabastine est possible quel que soit le terme de la grossesse. PK : 0,09 mg de lévocabastine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Après instillation oculaire, la lévocabastine est progressivement et partiellement résorbée par la muqueuse. Les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour produire des effets systémiques.	Données de la littérature : (∅ Voie oculaire) - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées à fortes doses (VO). - Données humaines : Catégorie C de la FDA.	ADMINISTRATION POSSIBLE
Azélastine (Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques)	CRAT : Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes traitées par l'azélastine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Par voie ophtalmique, le passage systémique de l'azélastine est faible. Rassurer	RCP : Par analogie avec la voie orale et bien que les quantités d'azélastine passant dans la circulation générale après instillation oculaire soient limitées, il convient de tenir compte des données suivantes : A des doses élevées chez l'animal, équivalentes à 500	

	<p>la patiente quant au risque malformatif de l'azélastine en cas d'exposition en début de grossesse en raison de son faible passage systémique : cette substance n'augmente pas le risque malformatif de base de toute grossesse qui est d'environ 2%.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée à faibles doses. <p>PK : 0,09 mg d'azélastine maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux). Après administration répétée de collyre d'azélastine (jusqu'à une goutte dans chaque œil 4 fois par jour), les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont très faibles, à la limite de la quantification (0,25 ng/ml) ou en dessous.</p>	<p>fois la dose journalière par voie orale proposée chez l'homme, des morts fœtales, des retards de croissance et des malformations du squelette ont été observés pendant les études de reproduction. Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'azélastine lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.</p> <p>CRAT : On préférera utiliser un autre traitement antiallergique pendant la grossesse dans la conjonctivite.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une tératogénicité et une toxicité ont été observées à fortes doses. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE mais préférer d'autres médicaments mieux évalués</p>
<p><u>Anti H1 + antidégrenulants mastocytaires</u></p>			
<p>Kétotifène (Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière)</p>	<p>RCP : Les taux systémiques observés après instillation oculaire sont très largement inférieurs à ceux observés après administration orale. Néanmoins, la prudence sera de rigueur lorsqu'on prescrira ce médicament aux femmes enceintes.</p> <p>CRAT : Par voie ophtalmique, le passage systémique du kétotifène est très faible. Les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont très peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant</p>	<p>RCP : On ne dispose pas de données cliniques pertinentes concernant l'exposition des femmes enceintes au kétotifène en collyre. Des études effectuées chez l'animal utilisant des doses materno-toxiques par voie orale, ont montré une augmentation de la mortalité pré et post-natale, mais pas d'effet tératogène.</p> <p>Données de la littérature : (∅ Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : une toxicité a été observée. 	<p>ADMINISTRATION POSSIBLE</p>

	<p>n'a été signalé à ce jour. L'utilisation du kétotifène par voie ophtalmique est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature : (Ø Voie oculaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée. <p>PK : 0,0225 mg de kétotifène maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>		
<u>Autres anti-allergiques : cromones</u>			
Nédocromil (Indiqué dans les conjonctivites allergiques)	<p>CRAT : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au nedocromil sont très peu nombreuses, mais aucun élément n'a été signalé à ce jour. L'utilisation du nedocromil est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée (SC). - Données humaines : aucune tératogénicité, ni toxicité n'a été observée (Voie oculaire) <p>PK : 3,6 mg de nedocromil maximum absorbé/jour (x2 si dans les 2 yeux).</p>	<p>RCP : Comme pour tout nouveau médicament et bien qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été signalé lors des expérimentations animales, et en l'absence d'études spécifiques chez la femme, il est déconseillé d'utiliser ce produit durant la grossesse et tout particulièrement au cours du premier trimestre.</p>	ADMINISTRATION POSSIBLE
<u>Anesthésique local</u>			
Lidocaïne (Indiqué dans l'anesthésie intraoculaire au cours des interventions chirurgicales)	<p>CRAT : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées en cours de grossesse à la lidocaïne par voie locale sont nombreuses et rassurantes. La lidocaïne peut être utilisée</p>	<p>RCP : Ophthésic® (Lidocaïne) gel ophtalmique → Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation topique de gel de lidocaïne à 2% chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence</p>	

	<p>quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration.</p> <p>Données de la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expériences chez l'animal : aucune tératogénicité n'a été observée (∅ Voie oculaire). <p>PK : 18 mg de lidocaïne maximum absorbé/jour.</p>	<p>d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la lidocaïne est négligeable. Ophthesic peut être utilisé pendant la grossesse. Mydrane® (Tropicamide + Phényléphrine + Lidocaïne) → Bien que les études menées chez l'animal n'aient mis en évidence aucun effet délétère pour le fœtus, la lidocaïne traverse la barrière placentaire et ne doit donc pas être administrée au cours de la grossesse. Bien que l'absorption systémique attendue soit négligeable, une faible exposition systémique ne peut être exclue. En conséquence, MYDRANE ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.</p>	<p>Ophthesic® : ADMINISTRATION POSSIBLE</p> <p>Mydrane® : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (reporter l'intervention si c'est possible)</p>
--	--	--	---

ANNEXE 2 : FICHE RÉSUMÉE

DCI	Nom de spécialité	Conclusion
Antibiotiques		
Ofloxacin	Exocine®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Norfloxacin	Chibroxine®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Ciprofloxacine	Ciloxan® (collyre et pommade)	ADMINISTRATION POSSIBLE
Azithromycine	Azyter®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Tobramycine	Tobrex® (collyre et pommade)	ADMINISTRATION POSSIBLE
	Tobradex®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Néomycine	Atébémixine®, Cébémixine®,	ADMINISTRATION POSSIBLE
	Cidermex®, Chibro-cadron®, Maxidrol® (collyre et pommade)	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Polymixine B	Atébémixine®, Cébémixine®, Maxidrol® (collyre et pommade)	ADMINISTRATION POSSIBLE
	Maxidrol® (collyre et pommade)	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Gentamicine	Indobiotic® (Gentamicine + Indométacine)	5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
		A partir du 6 ^{ème} mois de grossesse NON
Chlortétracycline	Auréomycine Monot®, Auréomycine Evans®	1 ^{er} trimestre de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE
		2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de grossesse : A EVITER
Fusidique acide	Fucitalmic®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Rifamycine	Rifamycine Chibret® (collyre et pommade)	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Anti-inflammatoires		

Triamcinolone acétonide	Cidermex®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Hydrocortisone	Softacort®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Déxaméthasone	Chibro-cadron®, Frakidex® (collyre et pommade), Maxidrol® (collyre et pommade), Sterdex®, Tobradex®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Fluorométholone	Flucon®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Indométacine	Indocollyre®, Indobiotic®	5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
		A partir du 6 ^{ème} mois de grossesse NON
Diclofénac	Voltarenophtha®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Kétorolac	Acular®	5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
		A partir du 6 ^{ème} mois de grossesse NON
Salicylique acide	Ciella®, Antalyre®	5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
		A partir du 6 ^{ème} mois de grossesse NON
Flurbiprofène	Ocufen®	5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
		A partir du 6 ^{ème} mois de grossesse NON
Bromfénac	Yellox®	5 premiers mois de grossesse : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
		A partir du 6 ^{ème} mois de grossesse NON
Antiviraux		

Ganciclovir	Virgan®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Trifluridine	Virophtha®, Viroptic®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Antiseptiques		
Acide borique	Dacryoserum®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Povidone iodée	Bétadine® (solution oculaire)	ADMINISTRATION POSSIBLE
Héxamidine	Désoméline®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Picloxydine	Vitabact®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Anti-glaucmateux		
Apraclonidine	Iopidine®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Brimonidine	Alphagan®, Simbrinza®, Combigan®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Pilocarpine	Pilocarpine Faure®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Dorzolamide	Trusopt®, Cosidime®, Cosopt®, Dualkopt®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Brinzolamide	Azopt®, Simbrinza®, Azarga®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Timolol	Timolol ALcon®, Timoptol®, Timoptol LP®, Timabak®, Ophtim®, Geltim®, Azarga®, Combigan®, Duotrav®, Ganfort®, Xalacom®	ADMINISTRATION POSSIBLE
	Cosidime®, Cosopt®, Dualkopt®,	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE
Bétaxolol	Bétoptic®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Lévobunolol	Bétagan®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Cartéolol	Cartéol®, Cartéol LP®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Latanoprost	Xalatan®, Xalacom®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Bimatoprost	Lumigan®, Ganfort®	ADMINISTRATION POSSIBLE

Travoprost	Travatan®, Duotrav®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Examens/chirurgies		
Carbachol	Miostat®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI EXAMEN NECESSAIRE ET NE POUVANT ETRE DIFFÉRÉ
Acétylcholine	Miochole®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI EXAMEN NECESSAIRE ET NE POUVANT ETRE DIFFÉRÉ
Atropine	Atropine Alcon®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)
Cyclopentolate	Skiacol®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)
Tropicamide	Mydriaticum®, Mydrane®, Mydriaser®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)
Phényléphrine	Néosynéphrine Faure®, Mydrane®, Mydriaser®	ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (Reporter l'examen si c'est possible)
Anti-allergiques		
Naphazoline	Collyre bleu laiter®	ADMINISTRATION EVENTUELLEMENT POSSIBLE
Cromoglicate de sodium	Allergocomod®, Cromabak®, Cromadoses®, Cromedil®, Cromofree®, Cromoptic®, Multicrom®, Ophtacalm®, Ophtacalmfree®, Opticron®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Spaglumique acide	Naabak®, Naaxia®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Olopatadine	Opatanol®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Epinastine	Prurivist®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Lévocabastine	Levophta®, Allergiflash®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Azélastine	Allergodil®	ADMINISTRATION POSSIBLE mais préférer d'autres médicaments mieux évalués
Kétotifène	Zalerg®, Monokéto®, Zalergonium®	ADMINISTRATION POSSIBLE

Nédocromil	Tilavist®	ADMINISTRATION POSSIBLE
Anesthésique local		
Lidocaïne	Ophtésic®	Ophtésic® : ADMINISTRATION POSSIBLE
	Mydrane®	Mydrane® : ADMINISTRATION POSSIBLE SI NECESSAIRE (reporter l'intervention si c'est possible)

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE

ENQUETE AUPRES DES PHARMACIES D'OFFICINE SUR LES MEDICAMENTS D'OPHTALMOLOGIE ET LA GROSSESSE

Cette enquête est réalisée dans le cadre d'une Thèse de Doctorat en Pharmacie encadrée par le service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de l'Université Toulouse III.

Cette enquête est anonyme.

Nous vous remercions par avance d'avoir bien voulu participer à cette enquête.

Officine : Ville : Code postal :

- Vous êtes :
un Homme une Femme

- Dans votre officine vous êtes :
Titulaire Adjoint Remplaçant Préparateur

- Année d'obtention du diplôme :

- Avez-vous bénéficié d'une formation sur le thème : « Médicaments et grossesse » ?
 - Au cours de vos années d'études ? oui non
 - Après vos études ? oui non , Si oui par quel biais ?
.....
.....

- Avez-vous bénéficié d'une formation sur le thème : « Médicaments d'ophtalmologie et la grossesse » ?
 - Au cours de vos années d'études ? oui non
 - Après vos études ? oui non , Si oui par quel biais ?
.....
.....

- Une femme enceinte vous a-t-elle déjà demandé si elle pouvait prendre un médicament destiné à être administré dans l'œil pendant sa grossesse ?
 - Prescrit par son médecin ? jamais parfois fréquemment
 - Sans ordonnance ? jamais parfois fréquemment

- Pensez-vous qu'il peut exister un risque pour l'enfant à naître lors de la prise d'un médicament d'ophtalmologie pendant la grossesse ? jamais parfois toujours ne sait pas

Quelques situations réelles :

SA = semaines d'aménorrhée

- 1- Une femme de 30 ans à 30 SA vient à la pharmacie à l'arrivée du printemps : elle étternue beaucoup, elle a les yeux rouges, larmoyants et qui démangent. Elle vous donne son ordonnance de son ophtalmologiste avec le collyre Indocollyre® (Indométacine) en unidoses et Allergodil® (Azélastine) en flacon.**

Délivreriez-vous l'Indocollyre ?

Délivreriez-vous l'Allergodil ?

Oui Non

Oui Non

Quels conseils donneriez-vous à cette patiente lors de la délivrance ?

.....
.....
.....

- 2- Une femme de 35 ans à 29 SA vous présente une prescription de Zovirax® (Aciclovir) en pommade ophtalmique à 3 % à appliquer 5 fois par jour pendant une dizaine de jours pour le traitement d'un herpès oculaire.**

Délivreriez-vous ce médicament d'ophtalmologie ?

Oui Non

Quels conseils donneriez-vous à cette patiente lors de la délivrance ?

.....
.....
.....

- 3- Une femme de 44 ans qui débute une grossesse vient à la pharmacie pour le renouvellement de Xalacom® (Latanoprost + Timolol) pack de 3 mois pour le traitement de son glaucome.**

Délivreriez-vous ce médicament ?

Oui Non

Quels conseils donneriez-vous à cette patiente lors de la délivrance ?

.....
.....
.....

- 4- Cette même patiente a rendez-vous prochainement pour un examen ophtalmologique dans le cadre du suivi de sa myopie. Elle doit appliquer avant l'examen Mydriaticum® (Tropicamide) et Néosynéphrine Faure 10%® (Phényléphrine Chlorhydrate 10%).**

Délivreriez-vous le Mydriaticum ?

Délivreriez-vous la Néosynéphrine ?

Oui Non

Oui Non

Quels conseils donneriez-vous à cette patiente lors de la délivrance ?

.....
.....
.....

- 5- Une femme 28 ans à 6 SA vient vous voir à la pharmacie avec sa prescription de Sterdex® (Dexaméthasone et Oxytétracycline) en pommade ophtalmique : 1 dose matin et soir pendant 6 jours pour le traitement de sa conjonctivite bactérienne.**

Délivreriez-vous ce médicament ?

Oui Non

Quels conseils donneriez-vous à cette patiente lors de la délivrance ?

.....
.....
.....

6- Pour répondre aux questions précédentes, avez-vous consulté des documents ou sources d'information ?

Non Oui lesquels :

.....
.....
.....
.....

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Ophthalmic medications are most often presented in the form of eye drops or ophthalmic ointments. The ocular route is a local route of administration, but a systemic passage is possible. During pregnancy, a drug given by the ocular route can have an effect on the foetus and on the pregnant woman. Health professionals must consider the adverse effects of these treatments as well as their potential teratogenic and foetotoxic effects. For this thesis, I have carried out a survey in pharmacies in Occitanie, with several dispensing situations. These clinical cases concerned ophthalmology medications dispensed with or without a prescription to pregnant women. The question was to know if the health professionals would have dispensed these medications during pregnancy. Moreover this thesis provides a review of studies on potential teratogenic and foetotoxic effects of drugs used by ocular route.

AUTEUR : CYRIELLE LOUSTEAU

TITRE : MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE OPHTALMIQUE ET GROSSESSE : ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIES D'OFFICINE EN OCCITANIE

DIRECTEUR DE THÈSE : Mme DAMASE-MICHEL Christine

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 9 juin 2021.

RÉSUMÉ : Les médicaments d'ophtalmologie constituent une classe de médicaments à part entière ; ils se présentent le plus souvent sous la forme de collyre ou de pommade ophtalmique. La voie oculaire est une voie d'administration locale mais un passage systémique est possible. Pendant la grossesse, un médicament administré par voie oculaire peut avoir un effet sur le fœtus et sur la femme enceinte. Les professionnels de santé doivent considérer les effets indésirables des traitements ainsi que leurs potentiels effets tératogènes ou foetotoxiques. J'ai réalisé pour cette thèse, une enquête auprès de pharmacies d'officine d'Occitanie en proposant plusieurs situations de dispensation de médicaments administrés par voie oculaire. Elles concernent des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance à des femmes enceintes. L'objectif de cette thèse était de répondre à ces questions et de réaliser une revue de la littérature sur les études permettant d'évaluer le risque tératogène ou foetotoxique des médicaments administrés par voie oculaire.

TITRE et résumé en anglais au recto de la dernière page

MOTS-CLÉS : MÉDICAMENTS, VOIE OPHTALMIQUE, GROSSESSE, TÉRATOGENICITÉ, DÉLIVRANCE, COLLYRE, POMMADE

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE (identique à celle de la page de titre) : TÉRATOGENICITÉ DES MÉDICAMENTS

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences pharmaceutiques
35, chemin des maraîchers
31 062 Toulouse Cedex 9