

THÈSE

En vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Délivré par l'Université de Toulouse III – Paul Sabatier

Présentée et Soutenue publiquement par

Maylis BALON

COMPARAISON DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS SUR
LES FEMMES ENCEINTES ET NON ENCEINTES :
ÉTUDE DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE.

Le vendredi 11 mars 2022

Directrice de thèse : Dr. Isabelle LACROIX

JURY :

Président :	Pr. Daniel CUSSAC
1 ^{er} assesseur :	Dr. Isabelle LACROIX
2 ^{ème} assesseur :	Dr. Marie-Andrée THOMPSON BOS
3 ^{ème} assesseur :	Dr. Leslie THEUX

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-STAU MONT 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

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE 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 Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

À ma directrice de thèse,

Docteur Isabelle Lacroix,

Pharmacologue, Praticienne Hospitalier dans le service de Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse.

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur un projet si intéressant et de m'avoir fait confiance. Vous m'avez apporté tant de soutien, de bienveillance et de motivation pour cette thèse. Merci pour votre grande gentillesse, et votre disponibilité.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

À mon président de thèse,

Professeur Daniel Cussac,

Professeur à la Faculté de santé de Toulouse - Département Pharmacie
Chef du service de Physiologie et Physiopathologie humaines de l'INSERM

*Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.
Merci également pour ces années d'enseignement à la faculté de pharmacie de Toulouse.
Veuillez trouver ici, l'expression de mes plus sincères remerciements.*

À mon assesseur,

Docteur Marie-Andrée Thompson-Bos,

Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, Hôpital Lapeyronie, Montpellier

*Merci de me faire l'honneur de venir de Montpellier, afin de siéger au jury de cette thèse.
J'espère que cette thématique saura vous plaire, et qu'en tant qu'experte vous y trouverez de l'intérêt. Je vous adresse ma sincère gratitude.*

À mon assesseur,

Docteur Leslie Theux,

Docteur en pharmacie, adjointe à la Pharmacie du Conseil, à Toulouse.

*Merci de me faire l'honneur et le plaisir de participer à ce jury de thèse.
Je t'exprime ma plus grande gratitude pour la gentillesse et la disponibilité dont tu as fait preuve envers moi.*

À Samuel Tessier,

Biostatisticien, pôle de Neurosciences, et au Centre de Pharmacovigilance de Toulouse.

Merci de m'avoir aidée pendant ces derniers mois, d'avoir été patient et pédagogue dans l'explication des analyses statistiques.

Je te souhaite une très bonne continuation, et bon courage dans le rythme effréné de ton travail.

À ma famille, si extraordinaire,

À ma **maman**, en réécrivant dix fois ce paragraphe pour toi, j'en viens à conclure qu'il est impossible de te remercier pour tout ce que tu m'as donné : ton amour inconditionnel, ton écoute, ton soutien, tes réponses, tes conseils, et surtout tu m'as permise de voir le modèle d'une femme tellement forte à qui j'aimerais pouvoir ressembler un jour. Durant toutes les phases difficiles, que ce soit les concours, les déceptions, les blessures, mais aussi toutes les joies, sans un mot tu comprenais parfaitement, même avant moi, ce dont j'avais besoin.

Merci d'avoir été exactement la mère qu'il me fallait.

À mon **papa**, merci d'avoir été cette figure de réussite et de courage dont j'avais besoin pour traverser toutes les étapes de ma vie. Tu es à jamais ce soutien tellement solide, et essentiel. Tu es la personne que j'appelle en premier parce que je sais que tu sauras toujours me secourir. Merci d'avoir financé aussi toutes mes études, beaucoup de mes voyages et bien plus de rêves encore...

Merci d'avoir été exactement le père qu'il me fallait.

À ma ribambelle de frères, **Étienne, Pierre-Louis, Edgar et Anatole**, merci de mettre tant d'ambiance et de joie dans toutes ces réunions de famille. Etienne, merci pour ton incroyable bienveillance, et ta gentillesse (sauf quand j'avais 5 ans) qui sont maintenant pour moi si réconfortantes au quotidien. Un grand frère que je n'échangerais pour rien au monde.

À ma deuxième famille,

Delphine, Christophe, Elliot et Adrien, merci d'avoir épongé autant de larmes de tristesse que de joie, en étant si attentifs à moi. Votre foyer est le premier refuge auquel je pense encore quand il me faut de l'amour, et de la positivité dont vous avez le secret.

À la Pharmacie du Conseil,

Leslie, Margot et Cécile, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe avec tant de gentillesse et de patience ! Vous êtes plus que des collègues, de véritables amies, qui m'ont soutenue pendant plus d'un an, en m'apportant tant de courage pour cette thèse, et dans ma vie. Je ne quitte la France que pour peu de temps, qui sait... ?

Merci à **Jean-Charles Bettan**, mon maître de stage de mes 15 à 25 ans ! Vous avez suivi tout mon parcours universitaire, et m'avez vu grandir, m'épanouir dans ce métier. Vous m'avez donné confiance en moi en tant que pharmacienne, vous avez su valoriser mes qualités, et comprendre mes failles. J'ai une éternelle reconnaissance pour votre gentillesse, votre bienveillance, et vos conseils. Vous avez été le mentor idéal, merci.

À mes amies proches de mon cœur, quoique pendant longtemps tenues éloignées par la distance,

Ma **Sophie**, merci pour ces plus de 10 ans d'amitié, de soutien, et d'aventures. Que ce soit à l'autre bout du monde, ou dans notre ville, nous avons parcouru tellement de chemins, qu'être ensemble c'est me sentir chez moi.

Mon **Estelle**, merci pour toute ta tendresse, ta sagesse, et ton écoute si précieuses. On s'est connues petites ballerines, nous voilà femmes, j'espère partager avec toi encore bien d'autres étapes de nos vies.

À mes amies de l'Octogone, Pharmaciennes de mon cœur,

Emelyne, merci pour tout ton soutien à travers ces années, notre superbe complicité, tous nos week-ends à Bordeaux, pluvieux mais si ressourçants. Merci surtout pour toutes tes réponses sur ma thèse durant ces derniers mois, tes relectures et tes speechs pour me remotiver !

Salomé, merci pour ces moments inoubliables, nos soirées enflammées, nos sessions révisions toutes aussi loufoques, et ces grands instants de haute couture ! Pardon pour mes regards noirs en première année... Amourlets

Charlotte, la vie avec toi est toujours si lumineuse et trépidante, je m'abonne pour toujours. Merci pour tous ces moments, et surtout ceux qui suivront ! Merci d'être capable d'ouvrir, dans les moments les plus sombres, les volets d'une fenêtre condamnée.

Laura, merci de nous avoir fait vibrer tant de fois sur Sean Paul. Merci surtout d'avoir pris soin de moi si souvent, merci d'avoir été là.

Amélie, merci à mon super BO, pendant tellement d'années. Tout a commencé par une soirée d'inté entre nous, puis les TP. Les PLS ont suivi. Tu rimes avec bonne humeur et coup de folie, merci pour ces années pleines de vie.

Maÿlis, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance toutes ces années. Je nous souhaite d'autres embourbements dans la neige, d'autres cache-cache d'épouvante, et d'autres voyages aux couleurs de Chefchaouen !

Agathe, à jamais ma cycliste préférée. Merci d'avoir pris ce premier saut d'eau au hammam, de nous avoir fait tant rire pendant toutes ces années, d'être toujours partante pour tout avec nous ! On ne risque pas de « ronfler » sur nos lauriers avec toi.

Merci à mes cousins **Cédric, Florian et Aline**, devenus toulousains pour mon plus grand bonheur, de m'avoir si bien entourée, et de m'avoir ouvert votre monde.

Grâce à vous j'ai pu rencontrer toutes ces personnes géniales, qui sont devenues aussi mes amis : **Zac, Seb, Maëva, Clem, Guillaume, Charlène, Salah, Judith, Alice, Camo, Mel, Vince, Tom, Alia...** La vie avec vous est une fête, une ode à la bonne humeur !

Et enfin à mon amour de Patate, aucun mot ne peut décrire à quel point tu m'as aidée tous les jours. Tu as été toutes les personnes à la fois pour moi. Je me sens capable de tout surmonter si tu es à mes côtés. En commençant par ces études, puis cette thèse... Maintenant, il nous reste tout le rêve d'une vie, dans un premier temps sous les tropiques... alors merci **Adrien**.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	11
INTRODUCTION	12
PREMIÈRE PARTIE - PHYSIOLOGIE DE LA FEMME ENCEINTE	13
I. Modifications hormonales	14
1) Les hormones sexuelles	14
2) Les hormones thyroïdiennes	15
3) Les hormones stéroïdiennes	16
II. Modifications cardiovasculaires	17
1) Vasculaire	17
2) Cardiaque	18
III. Modifications hématologiques	18
IV. Modifications rénales	19
V. Modifications respiratoires	21
VI. Modifications digestives	22
1) Au niveau de l'estomac	22
2) Au niveau de l'intestin	22
3) Au niveau du foie	23
VII. Modifications métaboliques	23
1) Les glucides	24
2) Les lipides	24
3) Les protéines	25
4) Modifications calciques	25
VIII. Préparation à la lactation	25
IX. Placenta	26

DEUXIÈME PARTIE – COMPARAISON DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS CHEZ LES FEMMES ENCEINTES PAR RAPPORT AUX FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER NON ENCEINTES : ÉTUDE DANS LA BNPV..... 29

I.	Introduction	30
II.	Objectif	31
III.	Matériels et Méthodes	31
	1) Source de données	31
	2) Schéma d'étude	32
	3) Définition d'une population d'étude	32
	4) Recueil des données	34
	5) Analyse de données	35
IV.	Résultats	36
	1) Données générales	36
	a. Nombre de cas et d'effets indésirables	36
	b. Situation géographique	37
	c. Années de notification	38
	d. Age des femmes enceintes	38
	e. Type de notificateurs	39
	2) Effets indésirables	39
	a. Types d'effets indésirables	39
	b. Gravité des effets indésirables	45
	c. Évolution des effets indésirables	46
	3) Médicaments	47
	a. Par classe ATC de niveau 1	47
	b. Par sous-classe ATC de niveau 2	48
	c. Par DCI	52
V.	Discussion	55
	Résultats principaux	55
	Limites de l'étude	55
	Données générales	56
	Effets indésirables	56
	Médicaments	61
	Données de la littérature	66
VI.	Conclusion	67
	ANNEXES	68
	BIBLIOGRAPHIE	82

Liste des abréviations :

ABC (transporteurs) : Transporteurs à cassettes liant l'ATP
ACTH : hormone adrénocorticotrope
ADH : hormone antidiurétique
ADN : acide désoxyribonucléique
ALAT : alanine transaminase
AOD : anticoagulants oraux directs
ATC (classe) : Anatomique, Thérapeutique, Chimique
BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance
bpm : battements par minute
CO₂ : dioxyde de carbone
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance
CYP (XXX) : cytochromes
DMO : densité minérale osseuse
CRH : corticolibérine
DCI : dénomination commune internationale
DFG : débit de filtration glomérulaire
FSH : hormone folliculo-stimulante
gGT : gamma-glutamyl transferase
GH : hormone de croissance
GLUT : protéines transporteuses de glucose
hCG : gonadotrophine chorionique humaine
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HDL : lipoprotéine de haute densité
HELLP (syndrome) : hémolyse, élévation des enzymes hépatiques, diminution du nombre de plaquettes.
HPL : hormone lactogène placentaire
LDL : lipoprotéine de basse densité
LH : hormone lutéinisante
LLT (MedDRA) : terme de plus bas niveau
MedDRA : dictionnaire médical pour les activités réglementées
MRP1 (transporteurs) : protéine de la famille des ABC
MRP2 (transporteurs) : protéine de la famille des ABC
NO : oxyde nitrique
O₂ : oxygène
PGI₂ : prostaglandines I₂
P-gp (transporteur) : glycoprotéine P
PT (MedDRA) : terme préférentiel
RCP : résumé des caractéristiques du produit
SOC (MedDRA) : classification par discipline médicale
TSH : hormone thyroïdostimulante
T₃ : triiodothyronine
T₄ : thyroxine

INTRODUCTION

Les femmes enceintes vivent de réelles modifications anatomiques et physiologiques afin de s'adapter aux nouvelles contraintes mécaniques, biologiques, métaboliques qui surviennent durant leur grossesse. Les systèmes cardiovasculaires, respiratoires, hématologiques, rénaux et autres, sont tous remaniés pour que le corps de la femme enceinte soit capable de s'adapter à la grossesse, à la croissance de son fœtus, ainsi qu'à la phase d'accouchement.

Ces changements physiologiques peuvent induire des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. Dans la littérature médicale, on retrouve des études de pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte. (1) (2) Par contre, il n'y a quasiment pas d'études sur les éventuelles modifications d'efficacité des médicaments dans cette population ou sur le profil d'effets indésirables chez la femme enceinte par rapport à la population générale.

On peut imaginer que les changements physiologiques de la grossesse à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments pourraient être responsables de différences concernant le type d'effets indésirables chez la femme enceinte.

Les modifications physiologiques observées au cours de la grossesse ont été détaillées dans la première partie de cette thèse. (3) (4) Nous avons décrit les modifications observées au niveau des différents organes ou systèmes tels que les modifications hématologiques, cardiaques, hépatiques...

Dans une deuxième partie, nous présenterons les résultats d'une étude, que nous avons réalisée à partir de la base de données nationale de pharmacovigilance (BNPV), comparant les effets indésirables des médicaments chez les femmes enceintes par rapport à ceux observés chez les femmes en âge de procréer non enceintes.

PREMIÈRE PARTIE

PHYSIOLOGIE DE LA FEMME ENCEINTE

On trouvera dans cette première partie les principales modifications physiologiques de la femme enceinte. Depuis les variations hormonales jusqu'aux changements structurels des organes ; du nouveau métabolisme aux adaptations physiques ; le corps subit de nombreuses acclimations afin de vivre au mieux les 9 mois de grossesse ainsi que l'accouchement puis le post-partum.

I. Modifications hormonales

Dès le début de la grossesse, il se produit des variations hormonales importantes, ayant pour effet des modifications physiologiques chez la femme enceinte. On évoquera ici les principales hormones faisant l'objet de variation au cours de la grossesse, à savoir : les hormones sexuelles, les hormones thyroïdiennes et les hormones stéroïdiennes.

1) Les hormones sexuelles

Après la fécondation, et la nidation de l'embryon, le corps jaune produit de la progestérone, des œstrogènes, mais aussi l'hormone spécifique de la grossesse, la hCG (human chorionic hormone). Le corps jaune disparaît au bout de la 6^{ème} semaine d'aménorrhée, mais le placenta prend le relais pour la production de ces hormones. L'hCG diminue entre la 11^{ème} et 12^{ème} semaine de grossesse. (5)(6)

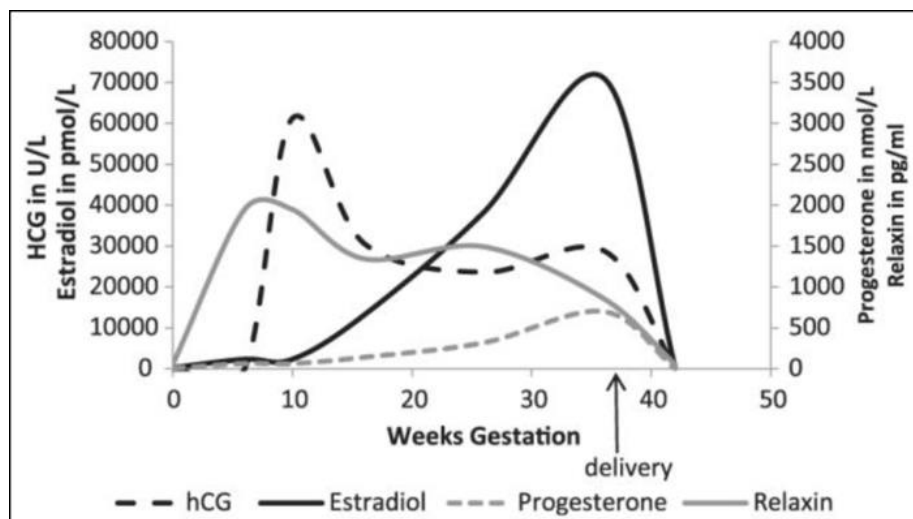


Figure 1 : Variations d'hCG, œstradiol, progestérone et hormone de relaxation au cours de la grossesse (7).

La **progestérone** augmente l'épaisseur de l'endomètre et stimule le développement des glandes mammaires. C'est l'hormone qui s'oppose aux contractions utérines et maintient le calme utérin. Elle a une action synergique avec l'hCG, et le cortisol afin de diminuer le rejet

des tissus étrangers (et donc de l'embryon). Elle permet aussi de produire du cortisol et des minéralocorticoïdes tels que l'aldostérone. La progestérone a une concentration plasmatique qui augmente de 27 à 138 ng/mL au cours de la grossesse. En fin de grossesse, il y a une nette diminution de la progestérone et une augmentation du taux d'œstradiol favorisant les contractions et le déclenchement de l'accouchement.

Les **œstrogènes** vont, entre autres, exercer avec la progestérone, un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH (hormone folliculostimulante) et de LH (hormone lutéinisante). L'œstradiol permet l'accroissement du volume sanguin, augmente la production par le foie de l'angiotensinogène ou encore augmente la fréquence et le débit cardiaques. Les taux sanguins d'œstrogènes augmentent de 2 à 22 ng/mL au cours de la grossesse.

L'hypophyse produit de la **prolactine** de façon croissante tout au long de la grossesse, jusqu'à dix fois le taux normal avant l'accouchement. (3) La glande pituitaire produit aussi l'**ocytocine** juste avant l'accouchement. (4) La prolactine stimule la croissance des glandes mammaires et après accouchement la sécrétion lactée. L'ocytocine permet le déclenchement des contractions et leur maintien en fin de grossesse.

2) Les hormones thyroïdiennes

Pendant la grossesse, les **hormones thyroïdiennes** vont permettre le bon développement du placenta, ainsi que le développement neurologique du fœtus.

Au cours de la grossesse, le stock d'iode a tendance à diminuer à cause de l'utilisation fœtale (50 à 75 mg/jour vers le fœtus à la fin de la gestation) et de l'augmentation du fonctionnement de la glande thyroïdienne maternelle (50% de production en plus).

Afin de pallier au déficit éventuel d'iode pendant la grossesse, il est conseillé à la femme enceinte d'augmenter son apport alimentaire, en consommant du sel iodé. La quantité à ingérer quotidiennement est d'environ 150 mg/j d'iode. (7)

La TSH (thyroïdostimuline) est moléculairement proche de l'hCG, ainsi cette dernière peut stimuler la glande thyroïdienne. L'hCG est produite par le syncytiotrophoblaste surtout au cours du 1^{er} trimestre. Cela permet de stimuler le récepteur de la TSH et donc de produire une augmentation de T3 (triiodothyronine) et T4 (thyroxine), et une diminution de TSH par rétrocontrôle négatif, voir une suppression complète de sa présence en début de grossesse.

Les œstrogènes augmentent progressivement en cours de grossesse et induisent une hausse de TGB (hormone de liaison des hormones thyroïdiennes). Cette protéine se lie aux T4 et T3 et on observe donc au bout de quelques mois, une chute de la fraction libre de T3 et T4.

La synthèse de TSH reprend normalement dès le 2^{ème} trimestre, puisqu'il n'y a plus de rétrocontrôle négatif et ce, jusqu'à la fin de la grossesse. (7)

Parameter	First trimester	Second trimester	Third trimester	After delivery
hCG	↑↑	↘→	↘	↓↓
TSH	↘↓	↗	↗	↘
fT ₄	↗↑	↘	↘↓	↗
fT ₃	↗↑	↘	↘↓	↗
Treg	↑	↑↑	↘	↓↓
TAb	↘	↓	↓↓	↑↑

→: No change; ↘: Slight decrease; ↓: Decrease; ↓↓: Marked decrease; ↗: Slight increase; ↑: Increase; ↑↑: Marked increase when compared with the previous period.
 fT₃: Free triiodothyronine; fT₄: Free thyroxine; hCG: Human chorionic gonadotropin; TAb: Thyroid autoantibodies; TSH: Thyroid stimulating hormone.
 Data taken from [2,3,14,18–24,49,52,55].

Figure 2: Évolution des taux d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse, et au moment de l'accouchement (8).

Compte tenu de ces grandes variations pendant la grossesse, il est difficile d'établir un diagnostic clinique de dysthyroïdie. (3) Il est recommandé de réaliser des bilans thyroïdiens réguliers et d'équilibrer les femmes enceintes traitées en légère hyperthyroïdie.

3) Les hormones stéroïdiennes

Au cours de la grossesse, le placenta va synthétiser des **hormones stéroïdiennes**.

Le placenta produit notamment une dose importante de CRH (corticolibérine), qui permet de stimuler l'hypophyse et d'induire la synthèse d'ACTH (hormone corticotrope hypophysaire). Le rôle de l'ACTH est d'augmenter les taux de glucocorticoïdes, d'androgènes, et d'aldostérone via la glande surrénale.

Le taux de cortisol augmente progressivement pendant la grossesse, mais explose en fin de grossesse pour l'accouchement. Il y a un état d'hypercortisolisme physiologique avec un taux de cortisol 3 fois supérieur à la fin de la grossesse par rapport au taux d'une femme non enceinte. (4) Cela est dû à une altération de la boucle de rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'ACTH. (3) Le taux de cortisol augmente aussi grâce à la grande production de la globuline liant le cortisol dans le sang. Les taux de rénine et d'angiotensine augmentent aussi pendant la grossesse, ce qui induit un accroissement du taux d'aldostérone. Le rein se met à produire une pro-rénine, puis les ovaires et le placenta aussi, ce qui augmente la rénine et la rétention en eau et en sel notamment en fin de grossesse. (9)

Les stéroïdes sont également produits de manière conséquente par la présence croissante du cholestérol LDL de la mère.

II. Modifications cardiovasculaires

1) Vasculaires

Le volume plasmatique augmente de 30 à 50% principalement au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse, ce qui équivaut à une augmentation de 1250 mL en moyenne. L'augmentation du volume vasculaire commence autour de la 7^{ème} semaine de grossesse, et augmente jusqu'à la 30-34^{ème} semaine. (3)

L'augmentation de la volémie est un phénomène physiologique essentiel pour protéger la mère et le fœtus. Cela prévient d'éventuels collapsus de veine, et accroît la production de shunts périphériques. Elle permet d'éviter une diminution du débit cardiaque (d'autres mécanismes sont aussi en jeu), et prépare la mère à tolérer une perte de sang conséquente durant l'accouchement. (10)

Avec l'avancée de la grossesse, la peau, les reins, et l'utérus sont de plus en plus vascularisés afin d'augmenter leurs capacités et leur régénération. (11)

Le placenta produit l'hormone CRH qui active l'ACTH et donc favorise la production d'aldostérone par les glandes surrénales. L'aldostérone est hypervolémiant, elle participe donc à l'augmentation du volume vasculaire. (10) (12)

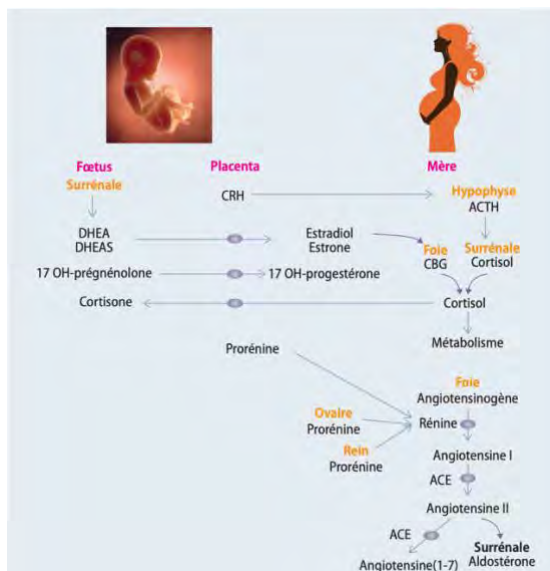


Figure 3 : Régulation de la sécrétion des stéroïdes surrénaux durant la grossesse (10).

2) Cardiaques

Dès la 8^{ème} semaine de grossesse, le débit cardiaque augmente de 20% environ, pour atteindre entre 30 et 50% d'augmentation en fin de grossesse. (3) L'augmentation de débit cardiaque résulte de 2 mécanismes importants :

- Augmentation de la volémie.
- Diminution de la résistance vasculaire systémique.

Les prostaglandines PGI₂, l'oxyde nitrique NO, et l'œstradiol induisent tous une vasodilatation périphérique durant la grossesse. De ce fait, pour garder une pression artérielle suffisante, un débit compensatoire plus fort de 40% survient autour de la 20^{ème} semaine de grossesse. (4)

Le volume systémique augmente, ce qui induit une augmentation de la pré charge au niveau du cœur, mais la post charge elle est réduite puisqu'il y a, en même temps, une vasodilatation physiologique.

La pression artérielle moyenne dépend directement du débit cardiaque et des résistances périphériques. Elle va être légèrement diminuée en cours de grossesse en raison de la vasodilatation, principalement au cours des premier et deuxième trimestres. Cette pression augmente cependant au cours du troisième trimestre, et engendre dans 6 à 10% des grossesses une hypertension artérielle. (13)

La fréquence cardiaque va aussi s'élever pour atteindre 15 à 20 bpm de plus qu'une femme non enceinte. (4) Le flux sanguin augmente donc dans la plupart des organes notamment au niveau du placenta et de l'utérus.

La position du cœur est aussi modifiée, il se déplace vers le haut, et vers l'avant de la cage thoracique. En raison d'un débit cardiaque plus important, ses parois musculaires sont épaissies, et les diamètres valvulaires agrandis. (3)

III. Modifications hématologiques

Les reins vont être hyper stimulés pendant la grossesse et vont produire en masse de l'érythropoïétine induisant ainsi une augmentation de production de globules rouges. Le nombre de globules rouges circulants augmente de 18 à 25% (250mL). Cette augmentation n'est pas aussi importante que celle du volume plasmatique. (3) La femme enceinte se retrouve donc en hémodilution, avec une baisse physiologique de l'hématocrite. (4)

Cette hémodilution va permettre une diminution de la viscosité du sang et va donc jouer un rôle dans l'augmentation du flux sanguin vers les organes.

Les plaquettes peuvent chuter autour de 150 G/L via le même mécanisme de dilution, mais on considère que la femme enceinte se trouve en réelle thrombopénie si son taux est inférieur à 100G/L.

Il se produit aussi une légère hyperleucocytose pendant la grossesse avec un taux autour de 14000 GB/mm³.

Les facteurs de coagulation 7, 8, 9, 10 et 12, ainsi que le fibrinogène augmentent de façon significative au cours de la grossesse. En revanche, on observe une diminution de l'antithrombine et un ralentissement de l'activité de la protéine S, et de l'activité fibrinolytique. Ces phénomènes physiologiques de la grossesse se mettent en place pour préparer le corps à la coagulation nécessaire lors de l'accouchement (prévention de l'hémorragie). En contrepartie, cela prédispose la femme enceinte à un risque de thrombose plus important dès le 1^{er} trimestre, avec un risque de thromboembolie veineuse multiplié par 4. (3)

Ce risque est augmenté par la stase veineuse dans les membres inférieurs favorisée par la compression des veines et artères iliaques. (4)

Pendant la grossesse, il se produit un accroissement des besoins en nutriments notamment en fer, folate et vitamine B12, nécessaires pour la synthèse des globules rouges et d'enzymes fœtales.

Le fer permet la synthèse de l'hème, les transferts d'électrons dans le processus enzymatique et la synthèse de l'ADN. Un adulte présente dans son organisme 50 mg/kg de fer, soit entre 3 et 4 g. La femme enceinte a des besoins supérieurs pour permettre l'augmentation du nombre de globules rouges, la croissance fœtale et le bon fonctionnement du placenta. La mère transmet environ 75 g de fer/kg fœtal.

À la fin du deuxième trimestre, on observe donc une chute importante de la ferritine plasmatique. Le corps s'adapte naturellement à ce besoin avec une absorption intestinale du fer héminique et minéral bien plus efficace. Néanmoins, une anémie survient en fin de grossesse chez près d'un tiers des femmes enceintes. (14)

IV. Modifications rénales

L'augmentation de volume plasmatique se retrouve surtout au niveau des veines, ce qui produit un état de sous-remplissage artériel spécifique de la grossesse. Ce phénomène n'a pas lieu dans le rein, où il y a une augmentation du flux artériel rénal et de la filtration glomérulaire. Ce phénomène est principalement dû à l'amplification de la chaîne rénine-angiotensine-aldostérone.

La relaxine, hormone de la superfamille des insulines, sécrétée au cours de la grossesse, permet entre autres de stimuler la formation d'endothélium fœtal et maternel. Cette stimulation aurait pour effet de produire plus de NO qui vasodilate les artères rénales. On observe en moyenne 40% de résistance vasculaire en moins. Un système de résistance à l'angiotensine II se met également en place pour contrer la vasoconstriction. (4)

Le débit rénal augmente de 40-65%, et la filtration glomérulaire de 50%, sans hypertension glomérulaire pour autant. Le rein filtre donc 180 mL/min, et ce jusqu'en fin de grossesse. (3) Ce débit de filtration glomérulaire, appelé DFG, peut induire une altération de la filtration des électrolytes et des médicaments. La créatininémie a tendance à passer de 75 microg/L à 50-60 microg/L pendant la grossesse. (15) Les protéines, l'albumine, l'urée et le glucose sont sur-excrétés. Ce dernier est notamment moins réabsorbé par les tubules distaux. (4)

Le sodium est aussi plus excrété mais sa réabsorption par les tubules rénaux est parallèlement augmentée, donc sa concentration reste constante lors de la grossesse.

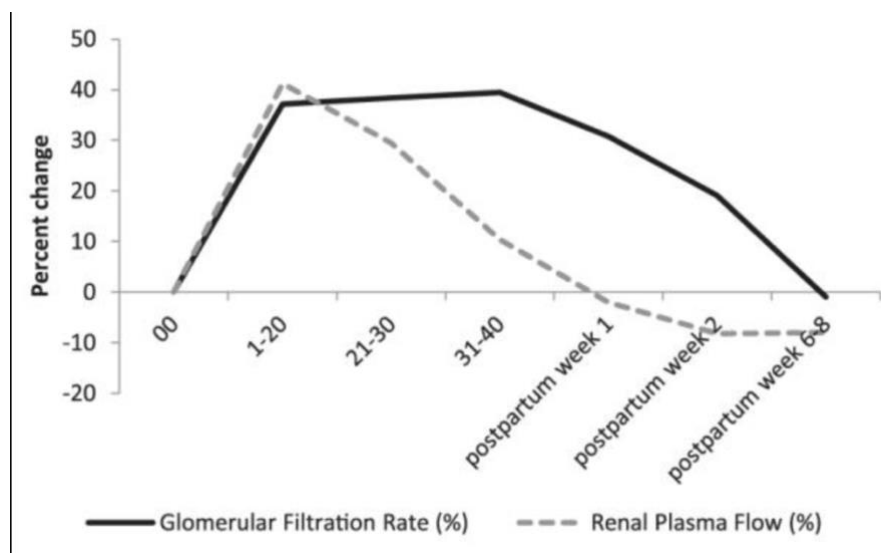


Figure 4 : Fluctuations du DFG et du débit rénal pendant une grossesse physiologique (7).

Le placenta produit la vasopressinase qui permet l'élimination au niveau du rein de la vasopressine (dite Hormone AntiDiurétique ou ADH). Une augmentation trop importante de la vasopressinase peut induire un diabète gestationnel ou insipide transitoire chez la mère, ainsi qu'une fuite importante de protéines, ou d'autres électrolytes. (4) (3)

L'augmentation du volume utérin produit une compression urétérale. Cette compression induit une stase urinaire à l'origine d'un risque majoré d'infections urinaires, de lithiases, et de pyélonéphrites pendant la grossesse. (16)

V. Modifications respiratoires

La capacité résiduelle fonctionnelle diminue de 10 à 15%. Elle correspond au volume expiratoire de réserve. La capacité inspiratoire augmente de 5 à 10%.

De ce fait, la capacité pulmonaire totale, qui est la somme de la capacité inspiratoire et de la capacité résiduelle fonctionnelle, diminue globalement de 5%. (17) Ce phénomène peut être expliqué par l'élevation du diaphragme et une rigidification de la paroi thoracique inférieure.(3)

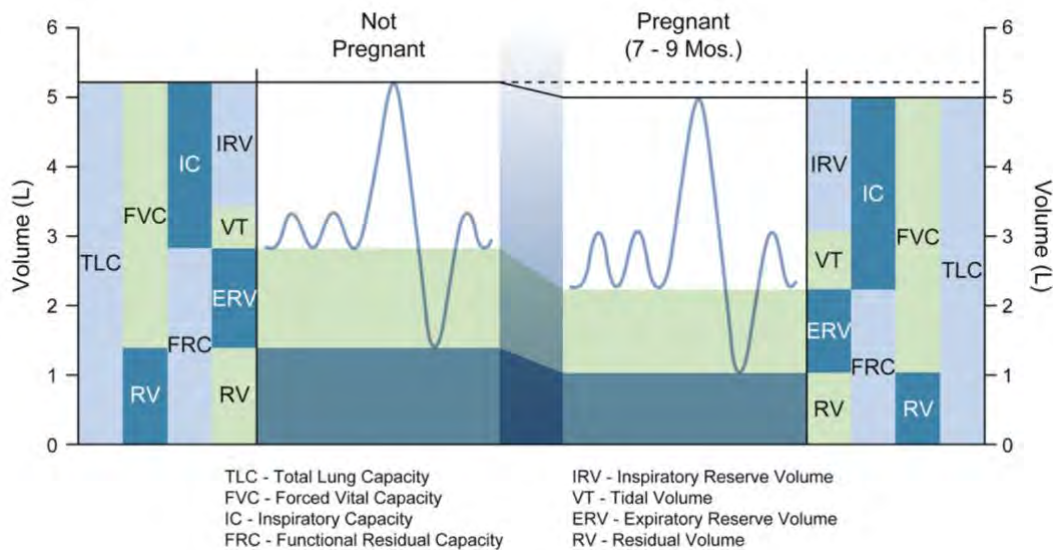


Figure 5 : Modifications physiologiques des capacités respiratoires d'une femme enceinte ou non (3).

Pendant la grossesse, la demande en O₂ par le corps augmente de 20 à 30%, et la consommation métabolique de 15%. Cela accroît encore le risque hypoxique chez la femme enceinte, qui est compensée par une hyperventilation, qui permet alors d'augmenter l'O₂ et de diminuer le CO₂. La fréquence respiratoire augmente donc d'environ 1 à 2 respirations par minute. (3)

Le pH artériel devient de ce fait alcalin (à 7,44). (4) Afin de rester dans une plage de pH normal, il y a une augmentation d'excrétion du bicarbonate. Cette diminution du taux de bicarbonate va induire d'une part une sensibilité accrue à l'acidocétose diabétique mais d'autre part déplacer l'affinité de l'hémoglobine de la mère vers le fœtus pour permettre sa bonne oxygénation. (3)

L'augmentation du débit cardiaque accroît le débit pulmonaire, sans suppression des capillaires pulmonaires pour autant. Les résistances vasculaires pulmonaires sont diminuées, comme celles des vaisseaux systémiques.

La pression osmotique colloïdale, pression qui attire l'eau vers les protéines, diminue dans le secteur systémique. Cette diminution induit une chute de 30% du gradient de pression osmotique général. Cette cascade engendre un risque non négligeable d'œdème du poumon. (3)

VI. Modifications digestives

Au cours de la grossesse, le fœtus se développe de plus en plus, et l'utérus s'étire pour occuper une place centrale, ce qui implique que les organes de la digestion, estomac et intestin principalement, changent de place.

1) Au niveau de l'estomac

L'estomac est de plus en plus poussé vers le haut, et cela modifie son axe, augmentant ainsi la pression gastrique. Le tonus du sphincter œsophagien inférieur diminue aussi, et cela provoque l'apparition de reflux gastro-œsophagien.

Les œstrogènes et la progestérone rendent le système gastrique plus neutre (hypochlorhydrique). (4)

L'augmentation de la progestérone participe aussi au ralentissement de la vidange gastrique et à la lenteur du transit gastro-intestinal. (3)

Les nausées et les vomissements sont fréquents au cours de la grossesse et n'ont pas d'étiologie vraiment connue. (18) Les hormones sexuelles pourraient avoir un rôle. Le trophoblaste sécrète l'hCG dès le 1^{er} trimestre. L'augmentation de cette hormone est la piste la plus probable à l'heure actuelle pour expliquer les nausées de la 4^{ème} à la 16^{ème} semaine de grossesse majoritairement. (4) Les nausées et vomissements pourraient aussi être provoqués par d'autres hormones telles que la progestérone, les œstrogènes, et la TSH.

Dans 1 cas sur 200, ces nausées se transforment en hyperemesis gravidarum, une maladie provoquant des vomissements incoercibles avec déshydratation, cétose, et perte de poids. (19)

2) Au niveau de l'intestin

Au cours de la grossesse, les nombreux changements impactent la qualité du microbiote, comme : la prise de poids, les variations hormonales, le système immunitaire modifié, le changement de régime alimentaire...

Le microbiote intestinal au troisième trimestre aurait tendance à favoriser la prise de poids, en augmentant l'absorption du glucose, des acides aminés, des facteurs adipocytaires.

Ce même microbiote serait favorable à la résistance à l'insuline, et induirait une inflammation chronique intestinale plus importante qu'au cours du premier trimestre.

La grossesse peut donc s'apparenter à un syndrome métabolique sur certains aspects, avec une modification de la glycémie à jeun, une résistance à l'insuline et une inflammation résiduelle.

3) Au niveau du foie

L'augmentation des hormones sexuelles, œstrogènes et progestérone, induit des modifications de la fonction hépatique.

On observe une augmentation en fin de grossesse de l'activité de la phosphatase alcaline, notamment car le placenta se met à en synthétiser.

L'activité de l'ALAT augmente aussi mais uniquement au cours du deuxième trimestre de la grossesse, et reste dans la limite supérieure normale.

L'activité de la Gamma-GT diminue entre le premier et le troisième trimestre de grossesse, en restant dans les limites normales.

La concentration de la bilirubine totale et libre, diminue durant toute la grossesse. Cette baisse est probablement liée à la diminution d'albumine qui transporte la bilirubine. (20)

On observe aussi une augmentation de la production de glucose par le foie. Le rétrocontrôle sur le foie ne fonctionne plus aussi bien pendant la grossesse, ainsi malgré l'augmentation de l'insuline due à la baisse de glycémie à jeun, le foie continue de produire du glucose de façon plus importante.

Durant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse, il est possible d'observer une cholestase gravidique chez la femme enceinte. La prévalence en France est de 1%. Elle se manifeste dans un premier temps par un prurit généralisé, d'éventuels calculs biliaires, mais surtout une augmentation des transaminases, jusqu'à 10 fois la valeur normale.

L'augmentation de progestérone et d'œstrogènes, ainsi que des facteurs génétiques, serait en cause. Cette pathologie de la grossesse, pourrait avoir un retentissement sur la métabolisation des médicaments. (21)

VII. Modifications métaboliques

On observe une modification de répartition des ressources au cours de la grossesse. Les acides gras et le glycérol sont utilisés préférentiellement pour la femme enceinte, alors que le glucose et les acides aminés sont plutôt réservés au fœtus.

1) Les glucides

Le foie est l'organe majoritaire de production et libération de glucose. Étant le nutriment principal du fœtus, 50% du glucose maternel lui est redistribué. La glycémie à jeun est diminuée de 10 à 20% comparée à une femme non enceinte. (3) En conséquence la production hépatique de glucose augmente fortement, grâce à l'hyperplasie des cellules β du pancréas. Cette augmentation de synthèse glucidique induit notamment une forte sécrétion d'insuline d'au moins 200% chez la mère. (22)

Cependant pendant le premier trimestre de grossesse, il se produit une résistance à l'insuline pour permettre une perte de sensibilité à l'insuline des tissus périphériques de la mère. Cela conduit à un bon acheminement des nutriments de la mère vers le fœtus. La glycémie post-prandiale est à ce moment-là plus élevée que la normale en attendant la redistribution. (4) La captation du glucose pour le fœtus permettra alors un retour à l'homéostasie glucidique.

Si la fonction pancréatique endocrinienne d'une femme est altérée et que son métabolisme est incapable de surmonter la résistance à l'insuline associée à la grossesse, un diabète gestationnel peut se développer. De même si la femme enceinte possédait au préalable une résistance à l'insuline, il faudra augmenter les doses quotidiennes de son hypoglycémiant médicamenteux au cours de la grossesse. (4)

2) Les lipides

Au cours du deuxième trimestre de la grossesse, le métabolisme lipidique se voit modifié. On observe une augmentation du cholestérol total (de 25 à 50%), ainsi que des triglycérides (taux multiplié par 2 à 4). (23) Cela implique une augmentation des graisses dans le corps de la femme enceinte. (3) Cette augmentation métabolique est entre autres due à la surproduction de triglycérides par le foie, et la diminution de l'enzyme lipoprotéine lipase. (4) Elle est destinée à constituer une réserve lipidique qui sera utilisée à la fin de la grossesse et pour l'allaitement. Au cours du dernier trimestre, il se produit une lipolyse avec utilisation majoritaire des ressources de graisse en faveur du fœtus, ainsi qu'une libération sanguine des acides gras et du glycérol pour répondre aux besoins de la mère. (3) On observe une augmentation des LDL de 50%, et des HDL de 30%, qui permettent les apports nécessaires au fœtus. (4)(23)

3) Les protéines

On observe également une augmentation de production de protéines sériques durant la grossesse, permettant le transport adéquat des acides aminés nécessaires au bon développement du fœtus. Le phénomène de catabolisme des acides aminés est largement diminué. (4)

4) Modifications calciques

La mère transmet environ 300 à 500 mg par jour de calcium au fœtus au cours des 6 dernières semaines de grossesse, grâce à une pompe à calcium/phosphore placentaire à gradient favorable pour le fœtus.

Elle répond à cette demande, par deux moyens :

- En augmentant l'absorption intestinale du calcium dès la 12^e semaine de grossesse. (24) La mère peut temporairement être en surdosage de calcium puisque le fœtus sera en mesure de le capter surtout au cours du troisième trimestre. Cela représente un risque majeur de faire des calculs rénaux pendant le 2nd trimestre. (12)

- En augmentant la résorption osseuse. Les marqueurs de ce processus augmentent dès le début de la grossesse, et, à l'inverse, les marqueurs de formation osseuse diminuent. Néanmoins, on n'observe pas de modifications significatives de la densité minérale osseuse au cours de la grossesse.

Ces deux phénomènes tendent à augmenter le taux de calcium fœtal et maternel, pour permettre une bonne calcification du squelette du futur nouveau-né. (24)

VIII. Préparation à la lactation

Durant la grossesse, des changements physiologiques des seins vont s'opérer afin d'aboutir à la lactation. Plusieurs hormones sont à l'origine de ces changements : l'œstradiol, la progestérone, la prolactine, l'hormone de croissance, et d'autres hormones placentaires comme l'hormone lactogène placentaire, HPL.

L'augmentation des œstrogènes en fin de grossesse engendre une multitude de conséquences au niveau des seins :

- Dilatation et ramification du système canalaire.
- Diminution de la proportion du tissu adipeux.

- Augmentation de la proportion de l'épithélium alvéolaire, qui favorise un accroissement de la taille globale des seins.
- Stimulation de la glande pituitaire, ce qui enclenche la cascade de lactation via la prolactine, sécrétée par les cellules lactotrophes.
- Multiplication du nombre des glandes de Montgomery.

La progestérone qui augmente également en fin de grossesse entraîne :

- Une ramification lobulaire dans le sein.
- Une hypertrophie du sein.

L'HPL, sécrétée par le placenta, possède une action mammothrophique et lactogénique avec :

- Mobilisation des acides gras.
- Accumulation d'azote, de potassium, de phosphore.
- Sur-excrétion du calcium.

La production de lait n'est pas active avant l'accouchement grâce à un blocage hormonal. En effet, les hautes concentrations d'œstrogènes, progestérone et d'HPL exercent un blocage de la libération de prolactine. (25)

On observe un accroissement des artères et des veines superficielles des seins, qui se dilatent pour mieux les vasculariser, et permettre à terme la lactation. (26)

Les lymphocytes, les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes se concentrent dans les cellules du tissu conjonctif du sein afin d'assurer une transmission immunitaire via le lait maternel quand la lactation aura débuté. (25)

IX. Placenta

Le placenta se forme en début de grossesse à partir d'une invasion profonde du trophoblaste dans l'utérus de la mère. Des villosités crampons migrent progressivement au plus proche des artères utérines maternelles. Durant le premier trimestre on observe principalement une chambre intervillieuse, dépourvue de cellules sanguines maternelles. C'est un milieu pauvre en oxygène, qui est propice au développement de l'embryon, et à la prolifération des vaisseaux. A partir de la 10^{ème} semaine, le placenta accueille les premières cellules sanguines et devient hémochorial. La croissance du fœtus est donc possible. (27)

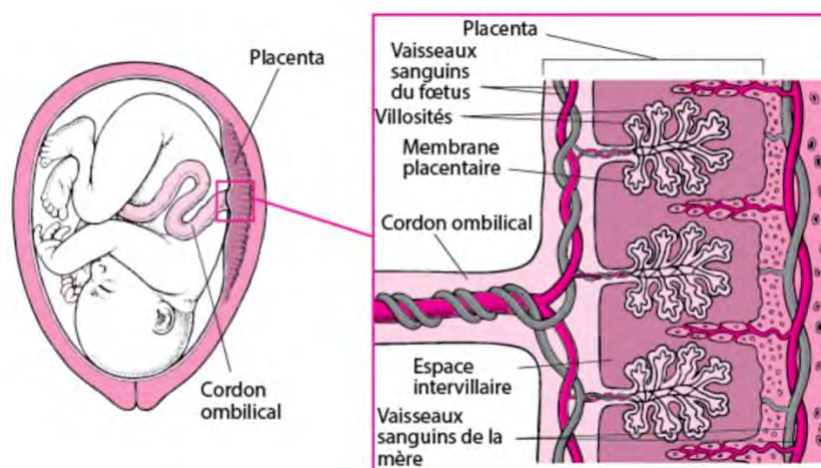


Figure 6 : Schématisation du placenta humain lors d'une grossesse physiologique.(28)

Le placenta tient un rôle majeur dans les échanges entre la mère et le fœtus. Des éléments sont amenés vers le fœtus et d'autres sont excrétés. L'oxygène (par la veine ombilicale), des nutriments, anticorps, mais également des toxines, micro-organismes, et médicaments sont importés vers le fœtus via le placenta. Le placenta permet également l'excrétion, du fœtus vers la mère, du CO₂ (par les artères ombilicales), et de certaines toxines. (29)

La diffusion est passive dans le cas de l'eau, l'oxygène, le CO₂, l'azote, l'urée, et l'éthanol. Ils suivent les gradients de concentration.

Pour d'autres éléments, il faut des transporteurs actifs placentaires pour assurer leur passage. Le glucose est transporté grâce à des protéines GLUT. Les acides aminés passent via un transfert actif d'énergie. Les triglycérides sont transformés en acides gras libres afin de pouvoir passer via des transporteurs membranaires spécifiques. Le cholestérol est également conduit via un transporteur ABC.

Les médicaments vont pouvoir passer en fonction de différentes caractéristiques telles que leur poids moléculaire, leur lipophilie..., et leur métabolisation. Certains médicaments ont besoin de transporteurs pour traverser le placenta et sont pris en charge par des transporteurs tels que P-gp, BCRP, MRP1, MRP2... Ils sont plus ou moins exprimés en fonction du moment de la gestation. (30)

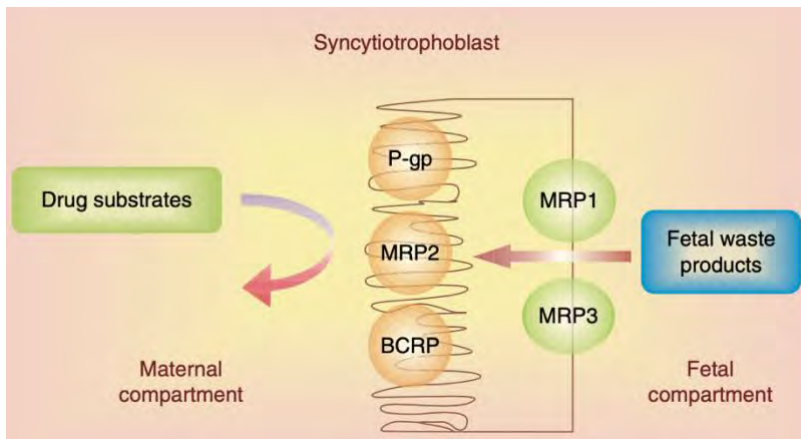


Figure 7 : Transporteurs d'efflux des médicaments, dans le placenta. (28)

Le deuxième rôle principal du placenta est celui de synthèse et modulation hormonales. Comme vu précédemment, le placenta synthétise de la progestérone, des œstrogènes, de l'hCG, ... (27) Le placenta va pouvoir également métaboliser du glucose en lactate, ou en fructose ; des lipides en acides gras ; des acides aminés en amino-acides... De plus, le placenta peut avoir aussi bien un rôle protecteur contre des agents pathogènes, que permissif dans le passage d'éléments infectieux vers le fœtus, suivant le stade de grossesse, et l'agent en question. Les virus de la rubéole et de la varicelle, les agents responsables de listériose, toxoplasmose, paludisme... peuvent passer par exemple et avoir des conséquences sur le fœtus.

DEUXIÈME PARTIE

COMPARAISON DES EFFETS INDÉSIRABLES DES
MÉDICAMENTS CHEZ LES FEMMES ENCEINTES PAR
RAPPORT AUX FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER NON
ENCEINTES :
ÉTUDE DANS LA BNPV

I - Introduction

On serait tenté de croire que pendant la grossesse le nombre de médicaments pris par la femme enceinte diminue mais en fait il demeure stable, voire en légère hausse. Une étude publiée en 2020 a montré que les femmes enceintes consommaient en moyenne plus de 7 médicaments différents pendant leur grossesse. (31)

Les médicaments prescrits et consommés peuvent être différents entre une population de femmes non enceintes et une population de femmes enceintes. Par exemple, certaines femmes enceintes pourront avoir tendance à se tourner davantage vers des médecines alternatives, dites douces, comme l'homéopathie ou la phytothérapie, afin de limiter d'éventuels risques pour leur grossesse. Les femmes enceintes sont aussi fortes consommatrices de vitamines et de médicaments contre les petits maux de la grossesse comme par exemple les médicaments destinés à soulager les nausées et vomissements, courants au début de la grossesse. (32)

De nos jours, on dénombre assez peu d'études concernant les effets indésirables des médicaments sur la femme enceinte. Les firmes pharmaceutiques ne réalisent pas d'essais cliniques des médicaments sur des populations de femmes enceintes pour des raisons éthiques. Les connaissances sur le risque des médicaments chez elles et leur fœtus sont donc plutôt limitées. Un grand nombre d'études sur les effets indésirables des médicaments lors de la grossesse concernent les effets sur le fœtus uniquement, ou sur le déroulement de la grossesse spécifiquement. Peu d'auteurs se sont intéressés aux effets indésirables sur la femme enceinte elle-même.

On sait qu'il y a un grand nombre de modifications physiologiques pendant la grossesse. On peut observer par exemple une hémodilution importante car la volémie augmente, ou bien une forte modification hormonale ayant des répercussions sur la tension artérielle, sur le système digestif, ou thyroïdien, ou encore une viscosité supérieure du sang avec une augmentation des facteurs de coagulation... (3),(7),(4) Ces nombreuses modifications, évoquées plus en détails dans la première partie de cette thèse, prédisposent à des modifications pharmacocinétiques voire pharmacologiques des médicaments.

L'augmentation physiologique du pH gastrique peut, par exemple, induire une altération de la biodisponibilité de médicaments. L'augmentation de la volémie peut conduire à un volume de distribution plus important des médicaments hydrophiles comme pour le paracétamol. L'augmentation des réserves graisseuses diminue l'élimination des médicaments hydrophobes, comme de nombreux psychotropes, en favorisant leur stockage dans les tissus adipeux. L'augmentation du débit de filtration rénal augmente la clairance des médicaments à élimination principale rénale comme pour la nifédipine ou l'amoxicilline.(2) (1) (33)

De plus, certaines enzymes (cytochromes P450), augmentent avec la grossesse ce qui a pour effet de diminuer la concentration de certains médicaments. (1) C'est le cas par exemple du darunavir et du citalopram métabolisés par le cytochrome P3A4 dont l'activité est augmentée pendant la grossesse. D'autres cytochromes ont une activité diminuée chez la femme enceinte ce qui peut conduire à des concentrations augmentées de certains médicaments comme le propranolol ou le paracétamol (cytochrome P1A2). (2)

Dans la littérature, on ne retrouve qu'une étude *sur les effets indésirables des médicaments sur la femme enceinte elle-même*. (34) Les auteurs ont comparé le type d'effet indésirable survenant dans une population de femmes enceintes à une population de femmes non enceintes, grâce aux notifications d'effets indésirables enregistrées dans la Base nationale de Pharmacovigilance. Cette étude révélait plus de réactions anaphylactiques médicamenteuses chez les femmes enceintes par rapport aux non enceintes et montrait que certains médicaments tels que ceux des classes « génito-urinaire », telle que la progestérone par exemple, ou « cardiovasculaire » étaient plus impliqués dans la survenue d'effets indésirables chez les femmes enceintes. Cependant, cette étude a inclus un nombre très faible de sujets (47 femmes enceintes ayant eu un effet indésirable et 94 témoins) limitant la puissance des analyses statistiques.

Dans ce contexte, nous avons décidé de mener une étude de plus grande envergure concernant les effets indésirables sur les femmes enceintes elles-mêmes suite à une prise médicamenteuse, à partir de la base nationale de pharmacovigilance.

II - Objectif

Cette étude avait pour but de comparer les effets indésirables sur les femmes enceintes et ceux survenant chez les femmes en âge de procréer non enceintes rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

Nous avons voulu déterminer si les femmes enceintes étaient plus à risque de rencontrer certains types d'effets indésirables et si certains médicaments étaient plus souvent en cause dans les effets indésirables survenant dans cette même population.

III - Matériels et Méthodes

1) Source de données

La Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV) est une base de données créée en 1985 qui centralise les cas d'effets indésirables survenus en France, notifiés par les

professionnels de santé et les patients, et recueillis par les Centres de Pharmacovigilance (CRPVs). Ces centres sont au nombre de 31 en France. Ils ont pour but, entre autres tâches, de recueillir, analyser et enregistrer dans la BNPV les notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux. La base nationale de Pharmacovigilance constitue donc une source mouvante d'informations sur les effets indésirables des médicaments. Grâce à celle-ci, il est possible de réaliser une veille des effets indésirables des médicaments et de mener des études de pharmacovigilance.

2) Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective comparant les effets indésirables survenus sur une population de femmes enceintes par rapport à ceux d'une population de femmes en âge de procréer non enceintes. Nous avons apparié une femme enceinte (cas) avec 3 femmes en âge de procréer (témoins) sur la zone géographique (localisation du CRPV), l'âge (+/- un an) et l'année de déclaration de l'effet indésirable (+/- un an).

Nous avons centré l'étude sur une période de 10 ans, du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2019.

3) Définition de la population d'étude

Nous avons inclus les observations d'effets indésirables sur la femme enceinte suite à une prise médicamenteuse enregistrée entre 2010 et 2019. Nous nous sommes intéressés uniquement aux effets indésirables ayant atteint directement la femme enceinte, et non le fœtus (affections congénitales...) ou la grossesse (affections gravidiques...).

Les effets indésirables des contraceptifs (cas d'inefficacité médicamenteuse, survenue de grossesse) ont été exclus.

Pour repérer les effets indésirables sur la femme enceinte, nous avons extrait tous les effets indésirables de la BNPV codés « grossesse ». Nous avons écarté les effets sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus ou l'enfant.

Dans la BNPV, les effets indésirables sont regroupés selon le dictionnaire médical des affaires réglementaires - MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Il existe cinq niveaux dans la hiérarchie MedDRA, classés du terme très spécifique au très général : 1 - « *Lowest Level Term* » (LLT) est le niveau le plus spécifique avec plus de 80 000 termes, 2 - « *Preferred Term* » (PT) constitue le concept médical décrivant un symptôme, signe, diagnostic de maladie, une indication thérapeutique, investigation, procédure chirurgicale ou médicale

et une caractéristique médicale, sociale ou familiale, 3 - « *High Level Term* » (HLT) regroupe les termes en fonction de l'anatomie, de la pathologie, de la physiologie, de l'étiologie ou de la fonction, 4 - « *High Level Group Term* » (HLGT) groupe les HLT de façon à obtenir un concept plus large, enfin 5 - « *System Organ Class* » (SOC) représente le niveau le plus large.

Pour supprimer les effets indésirables sur le fœtus/enfant et sur le déroulement de la grossesse parmi les notifications codées « grossesse » et ne garder que les effets indésirables médicamenteux sur la femme elle-même, nous avons donc exclu :

- Les effets indésirables du SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques » qui incluent les malformations congénitales.
- Les effets indésirables du SOC « Affections gravidiques, puerpérales et périnatales » qui concernent les effets sur le déroulement de la grossesse.
- Les effets indésirables se rapportant à **l'enfant**, le **nouveau-né** ou le **fœtus** dans les SOC :
 - o « Affections du système nerveux »,
 - o « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif »,
 - o « Affections psychiatriques »,
 - o « Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales »,
 - o « Investigations »,
 - o « Lésions, intoxications et complications d'interventions »,
 - o « Troubles du métabolisme et de la nutrition »,
 - o « Troubles généraux et anomalies au site d'administrations »,
 - o « Lésions, intoxications et complications d'interventions ».
- Les effets indésirables se rapportant à la **grossesse**, à **l'accouchement**, ou à la **stérilité** dans les SOC :
 - o « Affections des organes de reproductions et du sein »,
 - o « Caractéristiques socio-environnementales »,
 - o « Lésions, intoxications et complications d'interventions ».
- Les inefficacités médicamenteuses dans le SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administrations ».
- Les effets indésirables pour lesquels la voie d'administration du médicament était codée « voie intra-utérine », et « transplacentaire » et qui concernait donc le fœtus.

Après ce premier tri, nous avons exclu tous les effets indésirables incluant les termes « nouveau-né », « néo-natal », « fœtal », « juvénile », « exposition paternelle », « testiculaire ». En dernier ressort, nous avons exclu les cas se rapportant à l'enfant à partir de la description complète du cas (partie commentaire).

Les observations d'effets indésirables chez la femme en âge de procréer non enceintes suite à une prise médicamenteuse, ont constitué les **témoins**. Ces cas ont été appariés sur l'âge de la femme +/- 1 an, le CRPV et l'année de survenue de l'effet indésirable +/- 1 an.

Pour les témoins (effets indésirables chez les femmes non enceintes), nous avons sélectionné les cas non codés « grossesse » pour lesquels le sexe mentionné du patient était féminin et l'âge de 12 à 55 ans. Les cas en rapport avec une contraception ont été enlevés.

4) Recueil des données

Pour chaque notification d'effet indésirable, les informations suivantes ont été extraites de la BNPV :

- Numéro du cas de déclaration
- Année de déclaration
- Caractère de gravité

La gravité d'un effet indésirable se définit comme un événement entraînant le décès, mettant le pronostic vital en jeu, entraînant une invalidité ou une incapacité significative, une hospitalisation ou entraînant une anomalie/malformation congénitale.

- Notificateur de l'effet indésirable (médecin, spécialiste, autre professionnel de santé, non professionnel de santé...).
 - Caractéristiques des patientes
- Age
 - Terme de grossesse lors de l'effet indésirable ou date de début de grossesse

- Antécédents de la patiente
- Caractéristiques de l'effet indésirable
- Types d'effets indésirables (classe MedRA)
- Dates de début et fin
- Évolution

Les effets indésirables ont été triés suivant la classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), dans le but d'une harmonisation internationale des terminologies. Les SOC (classification par discipline médicale), sont utilisés pour trier les effets indésirables par catégories d'effets indésirables, et les LLT (termes de plus bas niveaux), correspondent au terme précis de l'effet indésirable.

- Médicaments
- Nom
- Voie
- Posologie
- Indication

Les médicaments ont été étudiés par DCI (nom de substance active), et triés selon la classification internationale ATC (Anatomique, Thérapeutique, et Chimique), les regroupant en 14 classes.

5) Analyse de données

Pour l'analyse descriptive des données, des indicateurs usuels de position et de dispersion ont été utilisés en présentant les variables continues par la moyenne (\pm l'écart-type; e.t. et l'étendue [min-max]) et les variables catégorielles par l'effectif et le pourcentage.

Des statistiques bivariées (après appariement des 2 groupes de femmes sur l'âge, le CRPV et la période de survenue de l'effet indésirable) ont été utilisées pour la comparaison des cas d'effets indésirables entre les femmes enceintes et non enceintes et des médicaments impliqués dans ces effets indésirables : tests t de Student pour la comparaison de moyennes (ou test non-paramétrique de Mann-Whitney Wilcoxon) et test du Chi-² pour la comparaison de proportions (ou test exact de Fisher si effectifs théoriques <5).

IV - Résultats

1) Données générales

a. Nombre de cas et d'effets indésirables

Lors de la recherche de cas d'effets indésirables chez la femme enceinte dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), nous avons retrouvé 3 671 cas enregistrés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2019. En ciblant spécifiquement les effets indésirables sur la femme enceinte elle-même, nous avons inclus dans l'étude 415 (11,3%) notifications.

Ces femmes ayant souvent plusieurs effets indésirables cités, on a pu comptabiliser 911 effets indésirables listés parmi ces 415 cas.

Ces 415 cas d'effets indésirables sur des femmes enceintes ont été comparés à 1245 cas d'effets indésirables sur des femmes non enceintes (témoins) appariés sur l'âge de la femme, l'année de déclaration de l'effet indésirable et la zone géographique (CRPV). Pour les femmes non enceintes, 3358 effets indésirables ont été relevés.

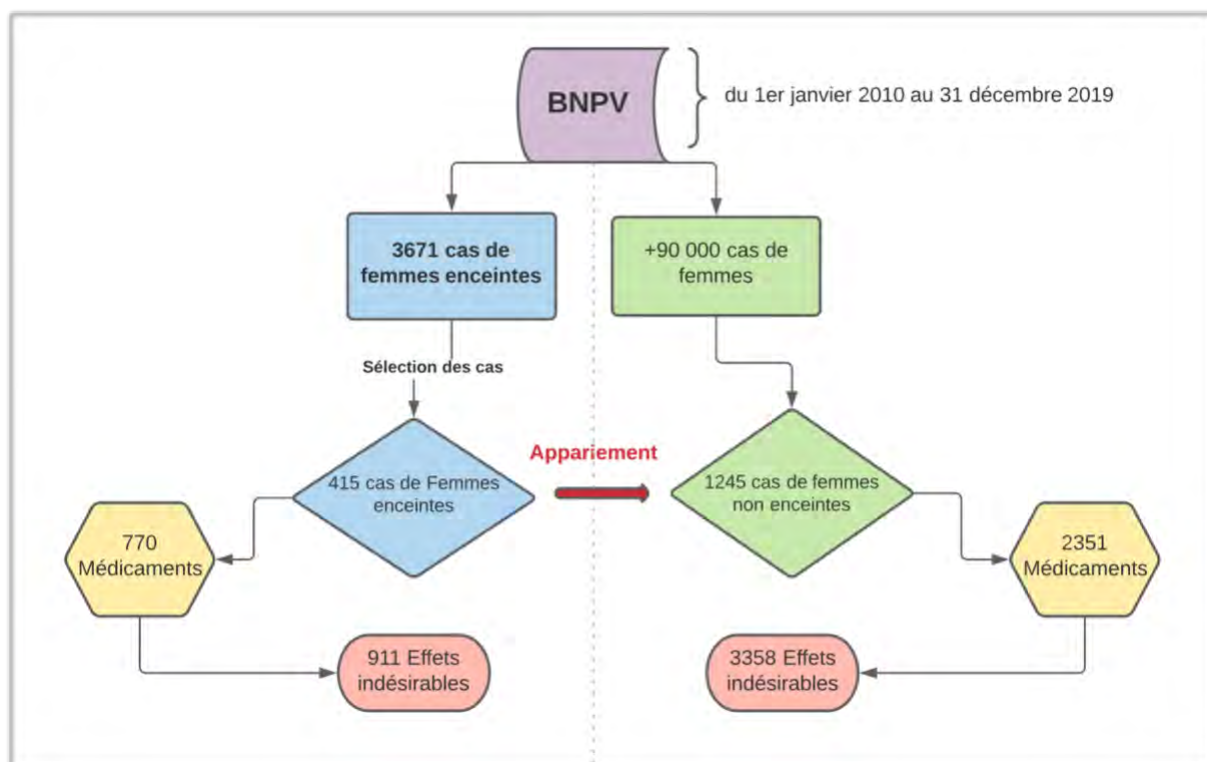
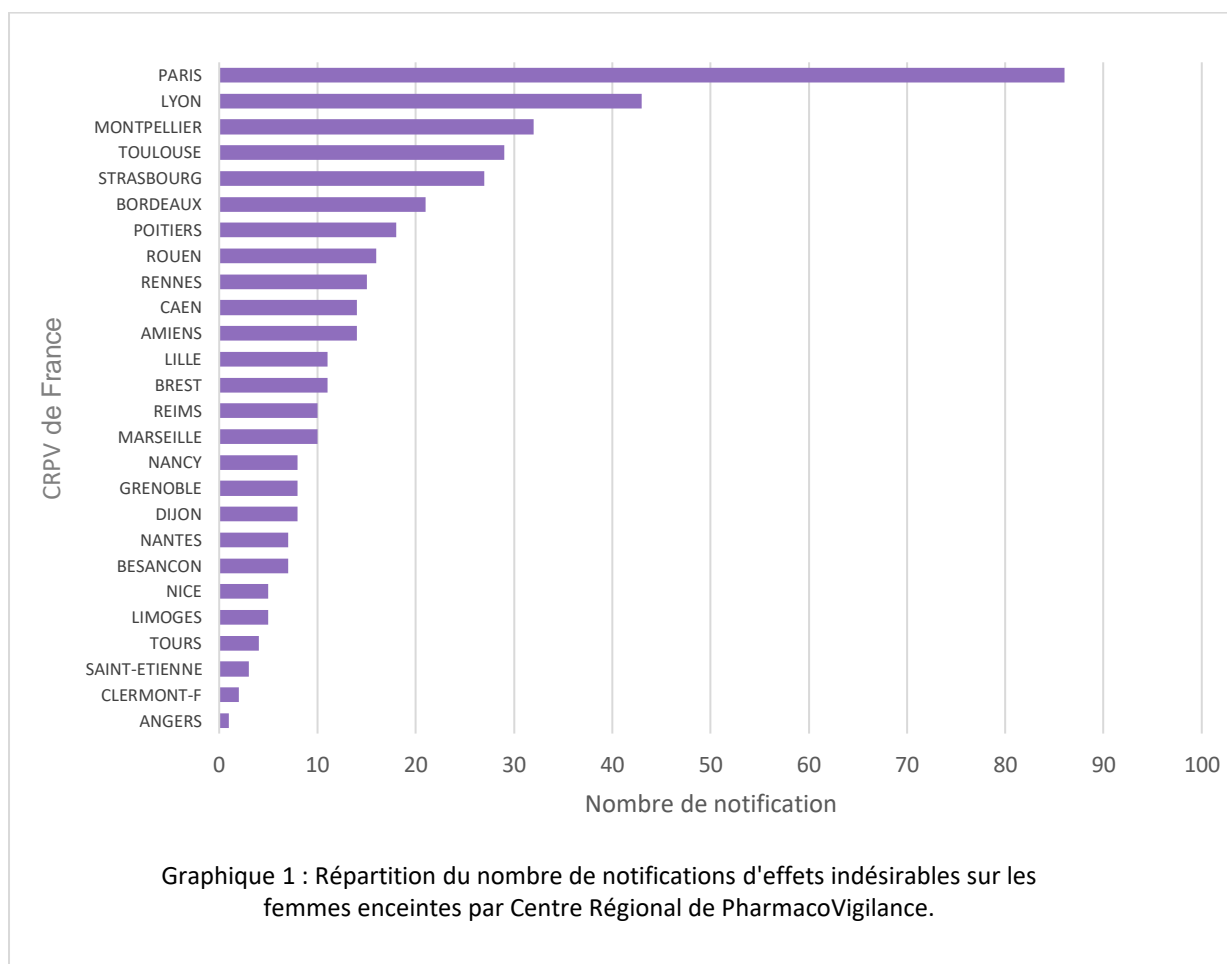


Figure 8 : Flowchart de sélection des cas et témoins.

b. Situation géographique

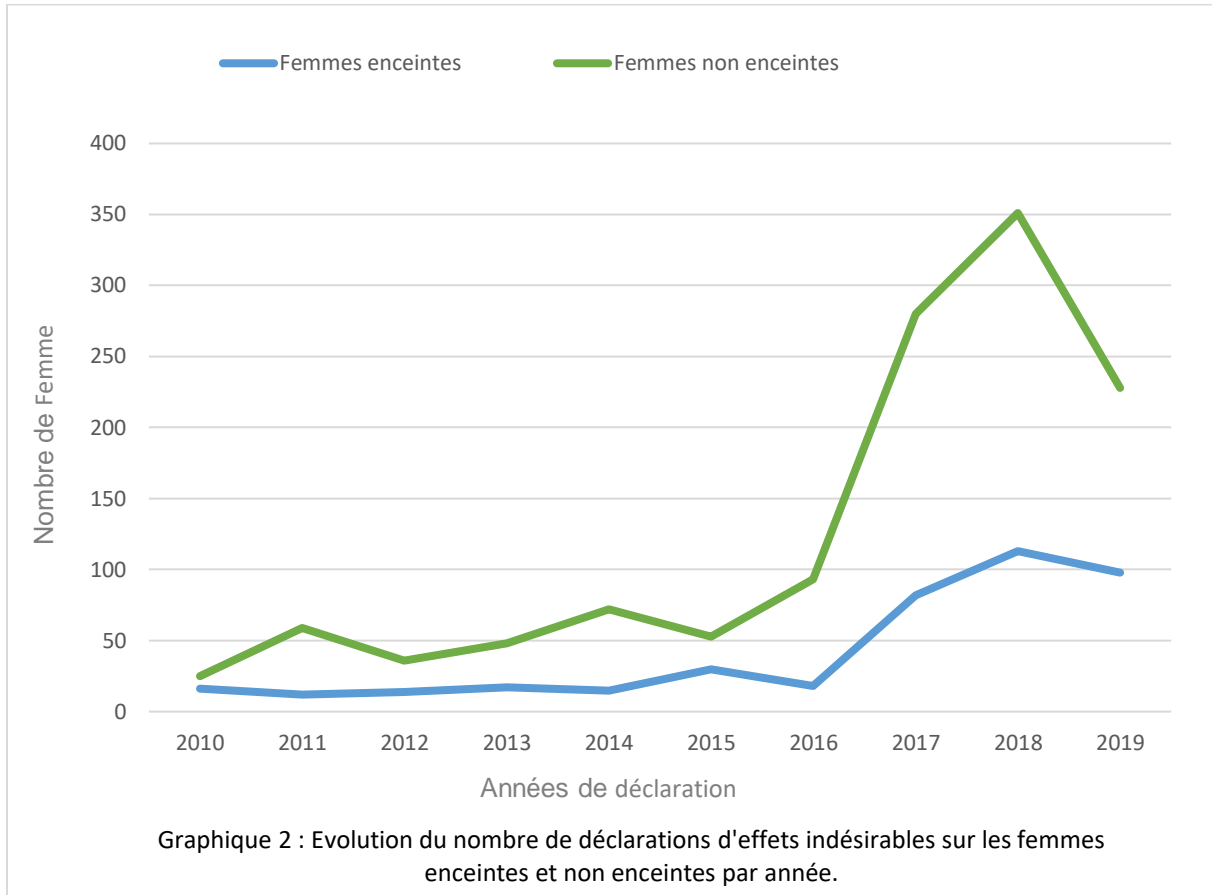
La répartition géographique des notifications d'effets indésirables sur la femme enceinte dans notre étude, est décrite grâce au graphique 1 ci-dessous, qui reprend les différents Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ayant recueilli les effets indésirables.



On observe une grande proportion (20,7%) de déclarations notifiées aux CRPVs de Paris, puisque la ville regroupe 6 CRPVs différents (HEGP, Henri Mondor, Fernand Widal, Pitié Salpêtrière, Saint-Antoine, Cochin-Port Royal). Les autres notifications d'effets indésirables émanaient principalement de régions couvertes par les CRPVs de Lyon (10,4%), Montpellier (7,7%), Toulouse (7%), Strasbourg (6,5%) et Bordeaux (5,1%).

c. Années de notification

Nous avons représenté sur le graphique 2, l'évolution du nombre de notifications d'effets indésirables par année et par population.



On observe un faible nombre de déclarations d'effets indésirables sur la femme enceinte de 2010 à 2016, avec un nombre de cas par an autour de 12. On peut voir ensuite une nette augmentation à partir de 2017 avec un nombre de déclarations beaucoup plus important.

Les cas et témoins étant appariés sur l'année de déclaration +/- un an, on observe de légères différences de nombres de notifications entre les deux groupes sur certaines années.

d. Âge des femmes enceintes

L'âge moyen des 415 femmes enceintes de notre étude est de 31 ans, avec un écart type de plus ou moins 6 ans, et des valeurs qui s'étendent de 16 à 47 ans.

L'âge moyen des 1245 femmes non enceintes est identique, 31 ans, avec un écart type de 6,1 ans, et des valeurs de 15 à 47 ans.

e. Notificateurs

Le tableau ci-dessous décrit les différents types de notificateurs des 414 cas d'effets indésirables sur les femmes enceintes et des 1244 cas chez les femmes non enceintes. Pour un cas de femme enceinte et un de non enceinte, nous n'avons pas de renseignement sur le notificateur.

Tableau 1 : Nombres et pourcentages du type de notificateur déclarant les effets indésirables survenus chez les femmes enceintes et non enceintes.

Types de notificateur :	Effets indésirables Femmes enceintes	%	Effets indésirables Femmes non enceintes	%	p
Médecin	246	59,4%	655	52,7%	0,017
Patiente ou autre, (non professionnel)	70	16,9%	365	29,3%	<0,001
Pharmacien	63	15,2%	186	15%	0,90
Autre professionnel de santé (infirmier, dentiste, ...)	35	8,5%	38	3%	<0,001

On peut observer que les effets indésirables sont en premier lieu déclarés par des médecins. Il y a plus de médecins et autres professionnels de santé qui déclarent les cas d'effets indésirables chez la femme enceinte que sur la femme non enceinte ($p=0,017$).

On observe plus de déclarations par les patientes ou leur entourage chez les femmes non enceintes ($p<0,001$).

On observe donc de manière globale que les professionnels de santé, tous confondus, déclarent significativement plus de cas d'effet indésirable sur la femme enceinte, que non enceinte, ($p<0,001$).

2) Effets indésirables

a. Types d'effets indésirables

Ce tableau répertorie les 25 classes différentes d'effets indésirables (SOC, classification MedRA) présentes dans notre étude, dans lesquelles les 911 et 3 358 effets indésirables cités (sur la femme enceinte et non enceinte) ont été classés.

Tableau 2 : Répartition en nombres et en pourcentages respectivement des 911 et 3 358 effets indésirables sur la femme enceinte et non enceinte parmi les 25 classes SOC.

Types d'effet indésirable (SOC)	Nombre d'EI Femmes enceintes	%	Nombre d'EI Femmes non enceintes	%	p
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	120	13,2%	457	13,6%	0,73
Affections du système nerveux	119	13,1%	427	12,7%	0,78
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	105	11,5%	498	14,8%	0,01
Affections gastro-intestinales	103	11,3%	406	12,1%	0,52
Lésions, intoxications et complications d'interventions	74	8,1%	55	1,6%	< 0,001
Investigations	52	5,7%	181	5,4%	0,71
Affections cardiaques	41	4,5%	97	2,9%	0,01
Affections psychiatriques	40	4,4%	312	9,3%	< 0,001
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	38	4,2%	107	3,2%	0,15
Affections du système immunitaire	36	4%	75	2,2%	< 0,01
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	30	3,3%	176	5,2%	0,01
Affections vasculaires	30	3,3%	69	2,1%	0,03
Affections hépatobiliaires	23	2,5%	50	1,5%	0,03
Affections de l'oreille et du labyrinthe	17	1,9%	122	3,6%	< 0,01
Affections hématologiques et du système lymphatique	16	1,8%	56	1,7%	0,85
Affections oculaires	15	1,7%	74	2,2%	0,30
Affections du rein et des voies urinaires	12	1,3%	22	< 1%	<0,05
Troubles du métabolisme et de la nutrition	11	1,2%	32	< 1%	0,50
Affections endocriniennes	7	< 1%	12	< 1%	0,10
Actes médicaux et chirurgicaux	6	< 1%	5	< 1%	0,02
Problèmes de produit	6	< 1%	16	< 1%	0,44
Affections des organes de reproduction et du sein	5	< 1%	50	1,5%	0,03
Infections et infestations	3	< 1%	39	1,1%	-
Caractéristiques socio-environnementales	2	< 1%	2	< 1%	-
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	0	< 1%	18	< 1%	-

(Nous n'avons pas réalisé de tests statistiques sur les SOC pour lesquels nous disposons de moins de 5 effets par classe).

Les types d'effets indésirables (SOC) les plus représentés, pour la femme enceinte, sont les « troubles généraux et anomalies au site d'administration », les « affections du système nerveux », les « affections de la peau et du tissu sous-cutané », les « affections gastro-

intestinales », et les « lésions, intoxications et complications d'interventions ». Ces cinq classes représentent à elles seules plus de 55% des effets indésirables de notre étude.

Chez les femmes enceintes, nous observons davantage de « Lésions, intoxications et complications d'interventions », ($p < 0,001$), d' « Affections cardiaques », ($p < 0,01$), d' « Affections du système immunitaire », ($p < 0,01$), d' « Affections vasculaires », d' « Affections hépatobiliaires », ($p = 0,03$), et d' « affections du rein et des voies urinaires », ($p < 0,05$) par rapport aux femmes non enceintes.

A l'inverse, les « affections psychiatriques », ($p < 0,001$), « Affections de l'oreille et du labyrinthe », ($p < 0,01$), « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » et « Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif », ($p = 0,01$) sont moins représentées.

Nous avons représenté dans le tableau ci-dessous les nombres et pourcentages d'effets indésirables chez les femmes enceintes classés par SOC, avec leurs 5 effets indésirables cités (PT) majoritaires. L'intégralité des effets indésirables PT de la femme enceinte se trouve en annexe 1.

Tableau 3 : Nombres et pourcentages d'effets indésirables sur la femme enceinte classés par SOC et par PT les plus fréquents.

Types d'effet indésirable (SOC)	% de cas	Effet indésirable (PT)	Nbre de cas
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13%	Asthénie	26
		Malaise	14
		Fièvre	9
		Douleur Thoracique	8
		Gêne thoracique	6
Affections du système nerveux	13%	Céphalée	19
		Somnolence	15
		Convulsions	13
		Tremblements	8
		Migraine	7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	12%	Rash	29
		Prurit	24
		Urticaire	14
		Erythème	14
		Alopécie	8
Affections gastro-intestinales	11%	Vomissements	35
		Nausées	23
		Douleur abdominale	13
		Diarrhées	9
		Constipation	6
Lésions, intoxications et complications d'interventions	8%	Erreurs médicamenteuses	44
		Mésusage intentionnel du produit	9
		Brûlure Thermique	3
		Surdosage intentionnel	2
		Complication de l'anesthésie	2
Investigations	6%	TSH Anormale	9
		Poids augmenté	6
		Enzymes hépatiques augmentées	6
		Concentration de médicament cardioactif augmentée	3
		Clairance de médicament augmentée	2
Affections cardiaques	5%	Tachycardie	16
		Palpitations	8
		Epanchement péricardique	3
		Cardiomyopathie	3
		Insuffisance cardiaque	2
Affections psychiatriques	4%	Insomnie	8
		Pharmacodépendance	7
		Dépression	4
		Anxiété	4
		Agitation	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4%	Dyspnée	18
		Oedème pulmonaire aigu	5
		Crise d'asthme	4
		Bronchospasme	2
		Embolie pulmonaire	2
Affections du système immunitaire	4%	Choc anaphylactique	15
		Réaction anaphylactique	9

		Hypersensibilité	5
		Réaction anaphylactoïde	5
		Réaction d'hypersensibilité type IV	2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	4%	Contractures musculaires	8
		Myalgie	6
		Arthralgie	5
		Gêne dans un membre	2
		Extrémités douloureuses	2
Affections vasculaires	4%	Hypotension	14
		Bouffée de chaleur	6
		Hypertension	3
		Cyanose	2
		Collapsus circulatoire	1
Affections hépatobiliaires	3%	Lésion hépatocellulaire	11
		Cholestase	5
		Hépatite	5
		Hyperbilirubinémie	1
		Ictère cholestatique	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2%	Vertiges	14
		Acouphènes	2
		Hypoacousie	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	2%	Anémie	4
		Thrombopénie	3
		Agranulocytose	2
		Neutropénie	2
		Leucopénie	1
Affections oculaires	2%	Douleur oculaire	3
		Diplopie	2
		Vision trouble	2
		Anomalie des mouvements conjugués des yeux	1
		Asthénopie	1
Affections du rein et des voies urinaires	1%	Anurie	4
		Insuffisance rénale aiguë	4
		Protéinurie	3
		Insuffisance rénale	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1%	Appétit diminué	2
		Acidose	2
		Glycémie anormale	2
		Acidocétose diabétique	1
		Diabète	1
Affections endocriniennes	< 1%	Hypothyroïdie	3
		Hématome surrénal	1
		Hyperthyroïdie	1
		Maladie de Basedow	1
		Nécrose de la corticosurrénale	1
Actes médicaux et chirurgicaux	< 1%	Anesthésie générale	1
		Arrêt du traitement	1
		Automédication	1
		Changement de traitement	1
		Drainage de la cavité abdominale	1

Parmi les types d'effets indésirables plus fréquents chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes, on retrouve :

- « Lésions, intoxications et complications d'interventions » : les médicaments les plus impliqués dans les erreurs médicamenteuses diverses, sont la bétaméthasone, corticoïde systémique, et l'ibuprofène, anti-inflammatoire non stéroïdien.

- « Affections cardiaques » : il s'agit majoritairement de tachycardies. La lévothyroxine et la nifédipine sont les médicaments les plus impliqués.

- « Affections immunitaires » : les antibactériens systémiques de types pénicillines, macrolides et céphalosporines sont retrouvés en grand nombre avec notamment des cas de choc ou de réaction anaphylactiques. Le suxaméthonium, curare, et le thiopental, anesthésique, sont aussi beaucoup retrouvés dans ces cas de choc anaphylactique.

- « Affections vasculaires » : il s'agit essentiellement de cas d'hypotension. Le médicament le plus impliqué est la nifédipine, mais la classe la plus retrouvée est celle des médicaments du système nerveux, avec les analgésiques comme le paracétamol, et les psycholeptiques, notamment les benzodiazépines. Les bouffées de chaleur de la femme enceinte sont induites majoritairement par la lévothyroxine sodique.

- « Affections hépatobiliaires » : Il s'agit d'atteintes cytolytiques le plus souvent, mais également de lésions cholestatiques. Les antiviraux systémiques sont les plus impliqués dans les cas de lésions hépatocellulaires, suivis par les antibactériens systémiques. On retrouve notamment les médicaments suivants : darunavir, lamivudine, oseltamivir, ritonavir, tenofovir, ainsi que spiramycine, ceftriaxone, érythromycine... Chez la femme non enceinte, les lésions hépatocellulaires étaient davantage causées par les médicaments du système nerveux (analgésiques, antiépileptiques, psycholeptiques).

Chez la femme non enceinte, certains effets indésirables, ont été significativement plus souvent rapportés :

- « Affections de la peau » : rashes, prurit et érythème.
- « Affections psychiatriques » : insomnie, **dépression**, **irritabilité**, et **pharmacodépendance**.
- Dans la classe « Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » : myalgie, contractures musculaires et arthralgie.
- « Affections de l'oreille et du labyrinthe » : vertiges, acouphènes, et **surdité**.

b. Gravité des effets indésirables

Sur les 911 effets indésirables rapportés dans cette étude chez les femmes enceintes, il y a eu 534 effets indésirables graves, soit 59% versus 1 290 sur 3 358 soit 38% chez les femmes non enceintes. Il y a significativement plus d'effets indésirables graves rapportés sur la femme enceinte que sur la femme non enceinte, ($p < 0,001$).

Tableau 4 : Nombres et pourcentages de gravité des effets indésirables sur la femme enceinte et non enceinte.

Gravité de l'effet indésirable	Femmes enceintes	Femmes non enceintes
OUI	534 (59%)	1290 (38%)
NON	377 (41%)	2068 (62%)

Nous avons étudié les critères de gravité des effets indésirables. Les critères de gravité peuvent se cumuler pour un même effet indésirable.

Tableau 5 : Nombres et pourcentages des critères de gravité des effets indésirables.

Gravité	Femmes enceintes (effets indésirables)	%	Femmes non enceintes (effets indésirables)	%	p
<u>Hospitalisation</u>					0,64
Non	280	52,4%	692	53,6%	
Oui	254	47,6%	598	46,4%	
<u>Autre</u>					0,90
Non	303	56,6%	728	56,4%	
Oui	231	43,4%	562	43,6%	
<u>Pronostic vital engagé</u>					< 0,001
Non	464	86,9%	1203	93,3%	
Oui	70	13,1%	87	6,7%	
<u>Incapacité</u>					< 0,001
Non	528	98,9%	1235	95,7%	
Oui	6	1,1%	55	4,3%	
<u>Décès</u>					< 0,01
Non	533	> 99%	1266	98,3%	
Oui	1	< 1%	24	1,7%	

Le plus souvent, l'effet a été considéré comme grave en raison d'une hospitalisation dans les 2 groupes de femmes.

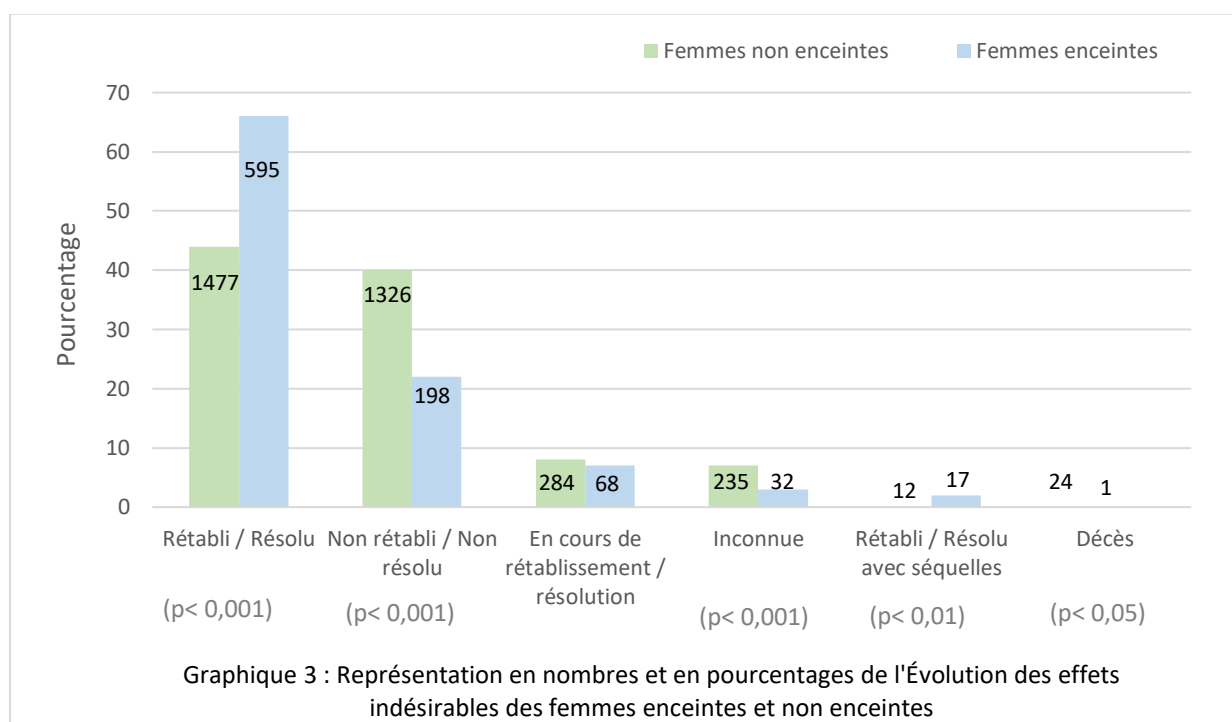
On observe, dans notre étude, plus souvent un pronostic vital engagé dans les cas d'effets indésirables sur la femme enceinte et plus souvent une incapacité chez la femme non enceinte ($p < 0,001$).

Dans le cas des pronostics vitaux engagés de la femme enceinte, il s'agit le plus souvent de réactions de type anaphylactique après exposition notamment à des antibiotiques, et des affections respiratoires telles que dyspnées, œdème aigu du poumon, gênes ou œdèmes laryngés après exposition à des inhibiteurs calciques, à l'atosiban ou autres médicaments.

c. Évolution des effets indésirables

L'évolution pour les 911 effets indésirables sur la femme enceinte et 3358 effets indésirables sur la femme non enceinte est précisée dans le diagramme ci-dessous.

La fréquence et le pourcentage de celles-ci sont représentés, ainsi que les potentielles différences significatives entre les deux populations.



Nous pouvons observer que l'évolution de l'effet indésirable a été, significativement, plus souvent favorable chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes ($p < 0,001$).

On note également des séquelles dans 17 effets indésirables chez les femmes enceintes et 12 chez les non enceintes ($p < 0,01$).

Un cas de décès dans la population de femme enceinte a été notifié. Il s'agissait d'une embolie pulmonaire, chez une patiente de 30 ans, traitée par estradiol, ménotropine, choriogonadotropine alfa, clonidine, et oméprazole.

3) Médicaments impliqués dans les effets indésirables

On s'intéresse maintenant aux médicaments décrits dans les notifications d'effets indésirables. On compte 770 médicaments impliqués dans les effets indésirables chez la femme enceinte, et 2351 médicaments chez la femme non enceinte.

a. Par classe ATC de niveau 1

Tableau 6 : Nombres et pourcentages de médicaments impliqués dans les effets indésirables par classe ATC de niveau 1 pour les femmes enceintes et non enceintes.

Classes ATC de niveau 1	Nombre de médicaments Femmes enceintes	%	Nombre de médicaments Femmes non Enceintes	%	p
Système nerveux	170	22,1%	648	27,6%	< 0,01
Anti-infectieux (usage systémique)	141	18,3%	363	15,4%	0,06
Système digestif et métabolisme	84	10,9%	165	7%	< 0,01
Sang et organes hématopoïétiques	75	9,7%	97	4,1%	< 0,001
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	70	9,1%	314	13,4%	< 0,001
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	60	7,8%	101	4,3%	< 0,001
Système cardio-vasculaire	41	5,3%	50	2,1%	< 0,001
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	32	4,2%	215	9,1%	< 0,001
Système musculo-squelettique	31	4%	137	5,8%	0,05
Système respiratoire	22	2,9%	84	3,6%	0,34
Dermatologie	18	2,3%	71	3%	0,32
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	14	1,8%	20	< 1%	< 0,05
Divers	12	1,3%	81	3,6%	< 0,01
Organes sensoriels	0	< 1%	5	< 1%	0,34

Les trois premières classes de médicaments les plus impliquées dans les effets indésirables sur la femme enceinte sont, dans le sens décroissant, les médicaments du système nerveux, les anti-infectieux, et ceux du système digestif et métabolique.

On observe de manière significative plus de médicaments des classes « Sang et organes hématopoïétiques », « Système cardio-vasculaire », « Système génito-urinaire et hormones sexuelles », « Système digestif et métabolisme » et « Antiparasitaires, insecticides et répulsifs » impliqués dans des effets indésirables sur la femme enceinte que sur la femme non enceinte, ($p < 0,001$).

Inversement, on observe plus de médicaments des classes « Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines », « Antinéoplasiques et agents immunomodulants », « Système nerveux » et « Divers » retrouvés dans les effets indésirables de la femme non enceinte, ($p < 0,001$).

b. Par sous-classe ATC de niveau 2

Dans le tableau ci-dessous, sont présentées les principales sous classes ATC de niveau 2, pour lesquelles il y avait 5 ou plus de médicaments impliqués dans des effets indésirables sur la femme enceinte.

Tableau 7 : Nombres et pourcentages de médicaments par sous classes ATC2 pour les femmes enceintes et non enceintes.

Sous classes ATC de niveau 2		Nombre et % de Médicaments Femmes enceintes		Nombre et % de Médicaments Femmes non enceintes		p
Classes ATC1 significativement différentes entre les femmes enceintes et non	Système Nerveux					
	ANALGESIQUES	50	6,5%	180	7,7%	0,28
	ANESTHESIQUES	39	5,1%	57	2,4%	<0,001
	PSYCHOLEPTIQUES	35	4,5%	225	9,6%	<0,001
	ANTIPILEPTIQUES	33	4,3%	72	3,1%	0,1
	PSYCHOANALEPTIQUES	9	1,2%	88	3,7%	<0,001
	Système Digestif					
	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES FONCTIONNELS GASTROINTESTINAUX	26	3,4%	24	1%	<0,001
	MEDICAMENTS DU DIABETE	16	2,1%	17	< 1%	0,001
	SUPPLEMENTS MINERAUX	11	1,4%	9	< 1%	<0,01
	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE	17	2,2%	51	2,2%	0,95

Sang et organes hématopoïétiques					
PREPARATIONS ANTIANEMIQVES	41	5,3%	56	2,4%	<0,001
ANTITHROMBOTIQUES	27	3,5%	23	< 1%	<0,001
ANTIHEMORRAGIQUES	5	< 1%	6	< 1%	0,15
Hormones Systémiques (sauf sexuelles et insulines)					
MEDICAMENTS DE LA THYROÏDE	46	6%	250	10,6%	<0,001
HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES	7	< 1%	17	< 1%	0,64
CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	17	2,2%	46	2%	0,67
Système génito-urinaire et hormones sexuelles					
HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE	37	4,8%	81	3,4%	0,09
AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES	23	3%	12	< 1%	<0,001
Système cardio-vasculaire					
INHIBITEURS CALCIQUES	24	3,1%	3	< 1%	<0,001
MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE	9	1,2%	6	< 1%	<0,01
Antinéoplasiques et agents immunomodulants					
ANTINEOPLASIQUES	14	1,8%	92	3,9%	<0,01
IMMUNOSUPPRESSEURS	11	1,4%	108	4,6%	<0,001
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs					
ANTIPROTOZOAIRES	10	1,3%	17	< 1%	0,13
Divers					
PAS DE CODE	10	1,3%	22	< 1%	0,38
Anti-infectieux (usage systémique)					
ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	70	9,1%	238	10,1%	0,4
ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	43	5,6%	40	1,7%	<0,001
IMMUNSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES	18	2,3%	13	< 1%	<0,001
VACCINS	7	< 1%	31	1,3%	0,37
Système musculo-squelettique					
ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX	17	2,2%	76	3,2%	0,15
MYORELAXANTS	13	1,7%	45	1,9%	0,69
Système Respiratoire					
MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	12	1,6%	13	< 1%	0,04
ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	5	< 1%	33	1,4%	0,13
Dermatologie					
PREPARATIONS ANTIACNEIQUES	9	1,2%	18	< 1%	0,29
ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS	5	< 1%	5	< 1%	0,07

Classes ATC1 non significativement différentes entre les femmes enceintes et non enceintes

Médicaments par sous-classes les plus souvent impliqués dans les effets indésirables sur la femme enceinte :

- Dans la classe des médicaments du « système nerveux », on observe significativement plus de médicaments anesthésiques impliqués dans des effets indésirables sur la femme enceinte. On retrouve majoritairement le sufentanil, le thiopental, la lidocaïne et la bupivacaïne. Les effets indésirables les plus liés à ces médicaments sont les réactions et chocs anaphylactiques. On trouve cependant aussi beaucoup d'effets indésirables neurologiques avec des tremblements, fourmillements, méningismes...
- Concernant la classe des médicaments du « système digestif », il y a pour la majorité des sous-classes, plus de médicaments impliqués chez la femme enceinte, particulièrement pour ceux des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, ceux du diabète et les suppléments en minéraux. Respectivement pour chaque classe, les médicaments les plus retrouvés sont : métoclopramide et phloroglucinol ; l'insuline ; le chlorure de potassium. Le métoclopramide est très lié à la classe d'effet indésirable du « système nerveux », avec des dyskinésies et des somnolences. Le phloroglucinol et l'insuline sont impliqués dans des effets indésirables très divers. Le potassium est impliqué dans quelques erreurs médicamenteuses, et effets sur le système nerveux.
- Dans la classe « Sang et organes hématopoïétiques », les préparations antianémiques, et les antithrombotiques sont significativement plus impliqués dans les effets indésirables sur les femmes enceintes, avec le fer surtout pour les antianémiques, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), le fondaparinux, et l'acide acétylsalicylique pour les antithrombotiques. Le fer est lié à de nombreux effets indésirables cutanés (érythème, prurit, urticaire), digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées), et généraux (œdème au site d'injection, frissons). Les antithrombotiques sont principalement citées dans des réactions cutanées (rash, prurit, eczéma) et des troubles au site d'injection (œdème, prurit, extravasation).
- La femme enceinte semble également présenter plus d'effets indésirables en rapport avec certains médicaments du « système génito-urinaire », de la sous-classe dite « autres », avec notamment l'atosiban. Les effets indésirables associés les plus fréquemment sont oculaires avec des douleurs et des hypersécrétions lacrymales, respiratoires avec des œdèmes pulmonaires aigus, et dyspnées, et enfin des troubles généraux tels que fièvre et soif.
- Les médicaments inhibiteurs calciques et médicaments de cardiologie sont également plus impliqués dans les effets indésirables sur la femme enceinte avec la nifédipine et la digoxine très représentées. La nifédipine est associée à des tachycardies,

hypotensions, malaises, céphalées, dyspnées, ... et la digoxine plutôt à des nausées et vomissements.

- Malgré l'absence de différence significative lors de l'analyse par classe ATC de niveau 1 avec les « Anti-infectieux (usage systémique) », on observe des différences marquantes pour les sous classes « antiviraux à usage systémique » et « immuns sérums / immunoglobulines ». Elles sont beaucoup plus responsables d'effets indésirables sur la femme enceinte. On retrouve majoritairement le ritonavir parmi les antiviraux, et l'immunoglobuline anti-D pour la seconde sous-classe. Le ritonavir est mentionné dans des cas de lésions hépatiques, et de vomissements entre autres. L'immunoglobuline anti-D est suspecte dans divers effets indésirables comme des rashes, prurit, céphalées et fièvre.
- La différence n'est pas très significative mais on observe un peu plus d'effets indésirables causés par des médicaments des « syndromes obstructifs des voies aériennes » chez la femme enceinte notamment avec le salbutamol. On note une grande diversité d'effets indésirables associés.

Médicaments par sous-classes les plus souvent impliqués dans les effets indésirables sur la femme non enceinte :

- Dans la classe des médicaments du « système nerveux », on observe significativement plus de médicaments psycholeptiques comme les benzodiazépines et notamment l'alprazolam et plus de médicaments psychoanaleptiques comme l'escitalopram chez la femme non enceinte. L'alprazolam est associé à des effets indésirables divers et psychiatriques comme la somnolence. L'escitalopram est lui cité dans des affections de la peau comme des prurits et urticaires, ainsi que dans des effets psychiatriques divers.
- Les médicaments de la thyroïde, comme la lévothyroxine sont significativement plus impliqués dans des effets indésirables chez la femme non enceinte. On retrouve une grande diversité d'effets indésirables, mais les trois types majoritaires sont des effets généraux avec fatigue, des effets psychiatriques avec des insomnies, dépression, irritabilité, et enfin du système nerveux avec des céphalées.
- Les médicaments de la classe « Antinéoplasiques et agents immunomodulants » sont retrouvés moins fréquemment dans les effets indésirables sur la femme enceinte comparés à la femme non enceinte, particulièrement ceux de la sous-classe « immunosuppresseurs et antinéoplasiques ». On retrouve majoritairement d'une part l'inflximab, le méthotrexate et de l'autre le cyclophosphamide, la doxorubicine,

l'étoposide, le paclitaxel. Les effets principaux de cette grande classe de médicaments sont des affections de la peau, avec des rashes, prurit, psoriasis, urticaire, ... et des effets neurologiques divers.

c. Par DCI

Nous avons répertorié 770 médicaments cités dans les notifications d'effets indésirables sur la femme enceinte, concernant 241 principes actifs différents. L'intégralité des médicaments en DCI (dénomination commune internationale) de la femme enceinte est présenté en annexe 2 par ordres décroissant du nombre de citations. Nous avons représenté ci-dessous la liste des 50 médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables sur la femme enceinte dans notre étude.

Tableau 8 : Nombres et pourcentages des 50 médicaments (par DCI) les plus impliqués dans les effets indésirables sur la femme enceinte.

Médicaments en DCI	Nombre	Pourcentage
Lévothyroxine Sodique	45	5,8%
Amoxicilline	25	3,2%
Paracétamol	25	3,2%
Fer, Préparations Parentérales	23	3%
Nifédipine	21	2,7%
Misoprostol	17	2,2%
Immunoglobuline Anti-D (Rh)	15	1,9%
Bétaméthasone	12	1,6%
Métoclopramide	12	1,6%
Phloroglucinol	12	1,6%
Suxaméthonium	12	1,6%
Enoxaparine	11	1,4%
Ritonavir	11	1,4%
Atosiban	10	1,3%
Darunavir	9	1,2%
Sufentanil	9	1,2%
Erythromycine	8	1%
Ibuprofène	8	1%
Lamotrigine	8	1%
Progestérone	8	1%
Salbutamol	8	1%
Céfazoline	7	< 1%
Clonazepam	7	< 1%
Grippe, Virus Entier Inactive	7	< 1%
Lévétiracetam	7	< 1%
Lidocaïne	7	< 1%
Potassium	7	< 1%
Spiramycine	7	< 1%
Thiopental	7	< 1%
Acide Acétylsalicylique	6	< 1%
Bupivacaïne	6	< 1%
Ceftriaxone	6	< 1%

Acide Folique	6	< 1%
Insuline	6	< 1%
Ocytocine	6	< 1%
Pyriméthamine	6	< 1%
Sulfadiazine	6	< 1%
Sulfate Ferreux	6	< 1%
Tramadol	6	< 1%
Ascorbate Ferreux	5	< 1%
Choriogonadotropine Alfa	5	< 1%
Clobazam	5	< 1%
Digoxine	5	< 1%
Mifépristone	5	< 1%
Propofol	5	< 1%
Acide Tranexamique	5	< 1%
Carbamazépine	4	< 1%
Codéine + Paracétamol	4	< 1%
Diclofénac	4	< 1%
Etonogestrel	4	< 1%

On constate que la lévothyroxine est en tête de liste, suivie par l'amoxicilline, puis le paracétamol, le fer, et la nifédipine.

Nous avons dans le palmarès :

- des antalgiques : paracétamol, sufentanil, ibuprofène, acide acétylsalicylique, tramadol, codéine, diclofénac,
- des anesthésiques : lidocaïne, bupivacaïne
- des antibiotiques/antiviraux : amoxicilline, ritonavir, darunavir, érythromycine, céfazoline, vaccin de la grippe, spiramycine, ceftriaxone, sulfadiazine,
- des antiépileptiques : lamotrigine, clonazepam, lévétiracétam, clobazam, carbamazépine,
- des médicaments spécifiques de la grossesse : misoprostol, immunoglobuline anti-D, atosiban, oxytocine, choriogonadotropine, mifépristone.

On observe dans le tableau 9 suivant, que la lévothyroxine sodique, le paracétamol, l'amoxicilline, et le fer, sont tous dans le top 10 des médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables que ce soit sur la femme enceinte ou non enceinte.

Tableau 9 : Nombres et pourcentages des 50 médicaments (par DCI) les plus impliqués dans les effets indésirables de la femme non enceinte.

Médicaments en DCI	Nombre	Pourcentage
Lévothyroxine	243	10,3%
Paracétamol	63	2,7%
Amoxicilline	36	1,5%
Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	30	1,3%
Tramadol	30	1,3%
Ibuprofène	26	1,1%
Alprazolam	25	1,1%
Fer, préparation parentérale	25	1,1%
Kétoprofène	23	< 1%
Lamotrigine	22	< 1%
Choriogonadotropine alfa	21	< 1%
Propofol	19	< 1%
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	19	< 1%
Codéine + Paracétamol	18	< 1%
Infliximab	18	< 1%
Prednisone	18	< 1%
Zopiclone	18	< 1%
Ésoméprazole	17	< 1%
Méthotrexate	16	< 1%
Néfopam	16	< 1%
Paroxétine	16	< 1%
Oxazépam	15	< 1%
Adalimumab	14	< 1%
Cyamémazine	14	< 1%
Sufentanil	14	< 1%
Alimémazine	13	< 1%
Ceftriaxone	13	< 1%
Escitalopram	13	< 1%
Acide folique	13	< 1%
Hydroxyzine	13	< 1%
Immunoglobulines humaines polyvalentes	13	< 1%
Follitropine alfa	12	< 1%
lomeprol	12	< 1%
Morphine	12	< 1%
Ofloxacine	12	< 1%
Cyprotérone	11	< 1%
Lévétiracétam	11	< 1%
Méphénésine	11	< 1%
Méthyprednisolone	11	< 1%
Sulfate Ferreux	11	< 1%
Bromazépam	10	< 1%
Diazépam	10	< 1%
Kétamine	10	< 1%
Loxapine	10	< 1%
Métronidazole	10	< 1%
Natalizumab	10	< 1%
Oméprazole	10	< 1%
Rispéridone	10	< 1%
Sertraline	10	< 1%
Aripiprazole	9	< 1%

IV – Discussion

Résultats principaux

Cette étude visait à déterminer quelles étaient les différences d'effets indésirables suite à des prises médicamenteuses entre une population de femmes enceintes et une population de femmes non enceintes. Il s'agit de la première étude sur ce sujet, incluant un nombre important de femmes enceintes.

Cette étude montre que les femmes enceintes subissent plus d'effets indésirables de types cardiovasculaires, hépatiques et chocs anaphylactiques que les femmes non enceintes. Par ailleurs, les erreurs médicamenteuses sont plus rapportées quand il s'agit de femmes enceintes.

Les effets indésirables des femmes enceintes seraient causés en plus grand nombre par certaines classes de médicaments, comme celles du système digestif et métabolisme, les antianémiques, antithrombotiques, les médicaments gynécologiques, et les médicaments du système cardio-vasculaire.

Limites de l'étude

Une des limites de cette étude est la sous-notification des effets indésirables. Des études ont analysé les différents taux de sous notification. En moyenne, il y aurait autour de 90% de sous notification des effets indésirables. (35) Cela constitue la principale limite des études utilisant les bases de données de Pharmacovigilance. Dans notre étude, il s'agit d'une comparaison des effets indésirables entre 2 populations. On peut donc penser que la sous-notification n'a pas de conséquences majeures sur les résultats observés.

Nous aurions pu envisager de réaliser cette étude dans Vigibase°, la base mondiale de Pharmacovigilance afin d'inclure un nombre de notifications d'effets indésirables plus important. Malheureusement, cette source de données ne permet pas d'isoler les cas d'effets indésirables sur la femme enceinte elle-même (pas de codage « grossesse »).

Pour certaines classes d'effets indésirables rares ou classes de médicaments peu utilisés chez la femme enceinte, les effectifs étaient trop faibles pour réaliser des tests statistiques.

Une deuxième limite de ce travail est l'absence de certaines données. Les données de la base nationale de Pharmacovigilance sont généralement de bonne qualité. Cependant il y a parfois des données manquantes pour certains critères, comme le terme de la grossesse qui

est très peu renseigné. Malgré tout, dans notre étude, les données étudiées (effets indésirables, médicaments impliqués) sont exhaustives.

Données générales

Les cas d'effets indésirables sur la femme enceinte ne représentent dans notre étude que 11% des cas codés « grossesse » dans la base nationale de Pharmacovigilance. Ce faible taux peut s'expliquer par le fait que les professionnels de santé et les patientes focalisent plus sur les effets indésirables ayant un potentiel impact sur le fœtus et sur le déroulement de la grossesse plutôt que sur la femme elle-même.

Le nombre de notifications d'effets indésirables sur la femme enceinte tend à augmenter d'année en année. La préoccupation grandissante de détection de médicaments potentiellement à risque, et le réflexe évolutif de déclaration spontanée des professionnels de santé et des patients, peuvent expliquer cette augmentation.

En effet, on observe un nombre de déclarations d'effets indésirables, en population générale, qui augmente de la même manière en France. D'après les données de la BNPV, on comptait environ 4 000 déclarations d'effets indésirables en 1997, 8 000 en 2000 et 85 000 en 2020. L'augmentation de déclarations chez les femmes enceintes est concordante avec celle de la population générale française.

On observe, dans notre étude, que les effets indésirables sur la femme enceinte ont été significativement plus souvent déclarés par des professionnels de santé par rapport aux effets indésirables chez les femmes non enceintes. Les effets indésirables sur la femme enceinte ont été également plus souvent graves, ce qui pourrait expliquer cette proportion plus haute de déclaration par les professionnels de santé.

Effets indésirables

- **Types d'effets indésirables plus fréquents chez les femmes enceintes**

Gravité des effets indésirables

On observe dans cette étude plus d'effets indésirables graves chez la femme enceinte, notamment de pronostics vitaux engagés. Cela peut être lié à la plus grande fréquence de réactions anaphylactiques chez elles. Cela pourrait aussi être expliqué par le fait que les professionnels de santé déclarent davantage d'effets graves dans cette population particulière de femmes enceintes.

Erreurs médicamenteuses

La classe « Lésions, intoxications, et complications d'interventions », est significativement plus représentée dans les cas d'effets indésirables sur la femme enceinte. On observe en majeure partie des erreurs médicamenteuses, erreurs de prescription, de dispensation, d'administration de produit, d'utilisation du produit...

On peut y voir plusieurs raisons. On peut imaginer que lorsqu'il se produit une erreur médicamenteuse chez une femme enceinte, elle est davantage déclarée que lorsqu'il s'agit d'une femme non enceinte.

D'après l'étude américaine « *Medication errors in obstetrics* » (36), les risques d'erreurs médicamenteuses chez la femme enceinte sont réels et multiples. Les risques peuvent avoir lieu en salle d'accouchement, à la maternité, ou pendant la grossesse. Les erreurs se produisent en général pendant la phase d'administration et la phase de lecture d'ordonnance. Il peut s'agir d'une erreur de timing, de quantité de médicament, d'un mauvais médicament administré, d'une mauvaise méthode d'administration, ou même du mauvais patient. D'après cette même étude, les antibiotiques sont très représentés dans les erreurs médicamenteuses chez les femmes enceintes, particulièrement l'amoxicilline suivi de l'ocytocine et de l'ibuprofène. Ce dernier est d'ailleurs retrouvé dans les erreurs médicamenteuses recueillies dans notre étude.

Par ailleurs, un autre médicament est également très retrouvé dans les erreurs médicamenteuses : la bétaméthasone. Une prise ponctuelle de bétaméthasone par erreur ne semble pas induire de risque majeur pendant la grossesse. (37) L'ibuprofène, en revanche, est un médicament contre-indiqué dès le 6^e mois de grossesse en raison d'un risque d'atteinte rénale et de fermeture prématurée du canal artériel pouvant conduire à une mort in utero. (38)(31) Par rapport à l'étude américaine, nous avons relevé très peu d'antibiotiques liés aux erreurs médicamenteuses dans notre étude française.

Effets indésirables cardiovasculaires

Les **effets indésirables cardiaques** ont été significativement plus souvent rapportés chez la femme enceinte par rapport aux femmes non enceintes. Dans nos deux populations l'effet le plus décrit a été majoritairement la tachycardie.

La tachycardie se définit comme une élévation excessive du rythme cardiaque, généralement supérieure à 110 battements par minute. Physiologiquement la femme

enceinte présente une augmentation de 5 à 20 bpm lors de sa grossesse. (4) Les arythmies, de type tachycardie sont relativement fréquentes chez la femme enceinte. (39) Elles peuvent donc être plus sensibles à ce type d'effet indésirable.

Dans les cas de tachycardie chez les femmes enceintes de notre étude, la nifédipine et la lévothyroxine sont les médicaments les plus cités.

Pour la nifédipine, la tachycardie est un des effets indésirables attendus, peu fréquents, de ce médicament. Cet inhibiteur calcique, est un des médicaments de choix de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte et est certainement plus utilisée que chez les femmes non enceintes en raison de la contre-indication et des risques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) pendant la grossesse.(40) (13) Par ailleurs, elle est utilisée comme tocolytique dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré. Ces utilisations spécifiques chez les femmes enceintes peuvent donc également expliquer, en partie, ce taux augmenté de tachycardie chez la femme enceinte.

Pendant la grossesse, les hormones thyroïdiennes fluctuent énormément à cause notamment de la priorisation de ces hormones vers le fœtus. (7) Une augmentation et adaptation de la posologie de la lévothyroxine pendant la grossesse est parfois nécessaire. On recommande d'équilibrer les femmes en légère hyperthyroïdie ce qui peut expliquer ces cas plus fréquents de tachycardie. (41)

D'après l'étude, il y aurait significativement plus de notifications d'**effets indésirables vasculaires** chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. Il s'agit principalement d'hypotensions.

Chez la femme enceinte, le débit cardiaque augmente un peu, car la volémie augmente et les résistances vasculaires diminuent. (3) Malgré une augmentation de débit, ces résistances étant diminuées, cela ne suffit pas à maintenir la pression artérielle. Cette dernière diminue légèrement principalement pendant les deux premiers trimestres de grossesse. L'hypotension est donc un symptôme attendu de la grossesse et peut être potentialisée ou favorisée par l'exposition à des médicaments hypotenseurs.

Dans cette étude, les notifications d'hypotension sont liées essentiellement à la prise de nifédipine. L'hypotension est effet indésirable attendu de ce médicament, la fréquence de cet effet indésirable est de 1/100 à 1/1000. (42) Comme mentionné ci-dessus, ce médicament est amené à être plus utilisé chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes ce qui peut expliquer, en partie, le taux plus élevé d'hypotension chez les femmes enceintes.

Des benzodiazépines et analgésiques (paracétamol) ont aussi été impliqués dans les hypotensions chez les femmes enceintes de notre étude. Nous n'avons pas retrouvé de données de la littérature médicale sur un éventuel lien entre les benzodiazépines et un risque d'hypotension. Pour le paracétamol, une revue incluant 27 études, rapporte un potentiel effet hypotenseur de ce médicament, probablement par diminution des résistances vasculaires. (43) Le paracétamol est en tête de liste des médicaments les plus prescrits pendant la grossesse, ce qui peut aussi expliquer une plus forte déclaration d'effets indésirables. (31)

Réactions anaphylactiques

Nous observons significativement plus de notifications d'effets indésirables de type réactions et chocs anaphylactiques chez la femme enceinte. Ces données sont concordantes avec la première étude faite sur ce sujet mais incluant un nombre de femmes très faible. (34)

Selon certains auteurs, la grossesse serait comparable à une allogreffe, de par la présence du fœtus qui est un organisme étranger. Par conséquent, le système immunitaire de la mère se doit d'être tolérant vis-à-vis du fœtus, et serait donc mis en sourdine. Ce phénomène serait lié en partie à la progestérone qui exerce un effet immunosuppresseur naturel. L'augmentation physiologique de cette hormone pendant la grossesse serait en faveur de cette théorie. (44)

D'autres auteurs soutiennent, de leur côté, que le système immunitaire de la mère ne serait pas diminué, mais modifié. Afin de lutter de façon efficace contre les agents pathogènes pendant la grossesse, et ainsi protéger la mère et le fœtus, il faudrait qu'il puisse donner l'alarme rapidement. De ce fait, un réseau de reconnaissance, de communication, et de réparation se mettrait en place pendant la grossesse et induirait des réponses immunitaires différentes. (45) La fréquence plus élevée de réactions anaphylactiques chez les femmes enceintes pourrait être liée aux modifications touchant le système immunitaire au cours de la grossesse.

Les médicaments les plus impliqués dans ces notifications sont les antibiotiques (pénicillines, macrolides, céphalosporines), le suxaméthonium, et le thiopental. Quantité d'études mentionnent le caractère allergisant des pénicillines et de ses dérivés (notamment des céphalosporines), ainsi que celui des médicaments utilisés pour les anesthésies. (46),(47),(48), (49).

Dans la littérature médicale, des cas de choc anaphylactique pendant la grossesse suite à une exposition à des pénicillines, céphalosporines et curares comme le suxaméthonium ont également été rapportés. (50) (51)

Atteintes hépatiques

Les effets indésirables hépatiques ont été significativement plus souvent rapportés chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. Il s'agissait, en proportions quasiment équivalentes, d'atteintes hépatiques cytolytiques et cholestatiques.

Les hormones sexuelles, œstrogènes et progestérone, qui augmentent au cours de la grossesse, sont à l'origine de modifications hépatiques chez les femmes enceintes. (21) Elles pourraient induire une altération du bon fonctionnement des hépatocytes. La progestérone notamment augmenterait les risques de cholestase hépatique pendant la grossesse, avec des risques graves pour le fœtus. (52) Une cholestase gravidique ou plus rarement une stéatose hépatique peuvent être observées chez près de 1% des femmes enceintes. (53) Ces modifications physiologiques de la grossesse peuvent être à l'origine d'une sensibilité plus importante aux effets indésirables hépatiques des médicaments. Par exemple dans les années 1996, suite à une enquête de pharmacovigilance, le RCP de la progestérone a été modifié car ce médicament pouvait être à l'origine d'atteinte hépatique lorsqu'elle était utilisée en fin de grossesse. Ce rapport avait conduit à revoir les indications de la progestérone et à limiter son utilisation au 1^{er} trimestre lors de risque de fausse couche.(54)

Chez les femmes enceintes, les effets indésirables hépatiques ont été plus souvent rapportés après exposition à des antiviraux systémiques tels que le ritonavir et le darunavir, et à des antibactériens systémiques comme la spiramycine et l'érythromycine. On ne note pas d'effet hépatique rapporté avec la progestérone dans cette étude, certainement parce que la progestérone a été contre-indiquée en fin de grossesse avant la période de notre étude.

Les médicaments impliqués dans les atteintes hépatiques, dans notre étude, sont connus pour induire des élévations des enzymes hépatiques, hépatites, ou cholestases... (55)(56) Les antiviraux sont à risque d'induire des hépatites chroniques, stéatoses hépatiques, souvent réversibles. (57)(58) Dans les données de la littérature médicale, on retrouve des données sur l'hépatotoxicité des macrolides tel que l'érythromycine, mais très peu d'éléments concernant la spiramycine, alors qu'elle est l'antibiotique le plus mentionné dans les notifications d'effets hépatotoxiques de notre étude. (59),(60)

▪ Types d'effets indésirables les plus fréquents chez les femmes non enceintes

Trois catégories d'effets indésirables ont été plus notifiées chez les femmes non enceintes : les atteintes cutanées, psychiatriques et musculosquelettiques. Le médicament majoritairement impliqué dans ces effets indésirables est la lévothyroxine. L'affaire Lévothyrox^o est explicitée plus loin dans cette discussion.

Dans les cas d'effets indésirables psychiatriques, on retrouve aussi des benzodiazépines et des antidépresseurs. On peut imaginer que, par crainte des risques, les médicaments psychotropes sont moins prescrits pendant la grossesse, cela pourrait être une des causes de cette différence de déclarations. Une étude de Santé Publique France, de 2014, rapportait que 22% des femmes de 15 à 85 ans avaient consommé un psychotrope dans l'année précédant l'interrogatoire (61), alors que parmi les femmes enceintes environ 10% sont exposées à un psychotrope d'après les données de l'EGB.

Dans la classe des affections musculosquelettiques, il est possible que les cas soient moins notifiés chez la femme enceinte, parce que les douleurs musculaires et les crampes notamment sont des effets courants pendant la grossesse. Ils peuvent être ainsi minimisés, et mis sur le compte des douleurs typiques de grossesse et non du médicament.

Dans la classe des affections de la peau, on retrouve en grande partie des médicaments d'imagerie (ioméprol, acide gadotérique...). Ces médicaments sont peu utilisés chez les femmes enceintes car les examens radiographiques sont réalisés le moins souvent possible pendant la grossesse. Cela peut expliquer en partie le fait de moins rencontrer ces effets indésirables chez la femme enceinte.

Médicaments

- **Médicaments les plus souvent impliqués dans les effets indésirables chez les femmes enceintes**

Médicaments du système digestif et métabolisme

Dans cette étude, nous pouvons observer significativement plus d'effets indésirables impliquant les médicaments de la sphère digestive chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes. Il s'agit essentiellement de médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (métoclopramide, phloroglucinol), du diabète (insuline), ainsi que de suppléments en minéraux (potassium).

Certains de ces médicaments (métoclopramide, phloroglucinol) sont parmi les plus prescrits chez la femme enceinte (36), ce qui explique certainement qu'ils soient plus souvent en lien avec des effets indésirables dans cette population. En effet, les nausées font partie des symptômes attendus, et fréquents (4) chez les femmes enceintes et conduisent à utiliser des antiémétiques tel que le métoclopramide. Le phloroglucinol est aussi largement utilisé en France chez les femmes enceintes lors de contractions utérines ou de douleurs digestives fréquentes pendant la grossesse. (62)

Médicaments du sang et organes hématopoïétiques

D'après les résultats de notre étude, on observe significativement plus de notifications d'effet indésirable en lien avec une prise de médicaments de la classe « Sang et organes hématopoïétiques » chez la femme enceinte, et plus particulièrement avec les antianémiques et antithrombotiques.

Dans notre étude, le médicament le plus impliqué dans les effets indésirables dans cette classe est le fer. Il se place en deuxième position des médicaments les plus prescrits chez la femme enceinte en France (36), ce qui explique certainement qu'il soit à l'origine de plus de notifications d'effets indésirables chez les femmes enceintes.

Il s'agit pour la plupart d'effets non graves de type cutanés, et digestifs ; effets attendus avec ce médicament. (63)

Concernant les antithrombotiques, les médicaments les plus impliqués sont des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et l'acide acétylsalicylique à faible dose.

Le fait que les autres anticoagulants, type AVK (antivitamine K) et AOD (anticoagulant oraux directs), ne soient pas indiqués pendant la grossesse, conduit à préférer les HBPM comme anticoagulants chez les femmes enceintes. (64) Ceci pourrait être une explication à ce nombre de notifications d'effet indésirable supérieur chez la femme enceinte dans notre étude.

L'acide acétylsalicylique faible dosage est utilisé en obstétrique dans plusieurs indications telles que fausses couches à répétition, pré-éclampsie d'où, certainement, ce nombre plus important de déclarations d'effets indésirables variés et attendus rapportés chez les femmes enceintes. (65)

Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles

Concernant la classe des médicaments du « système génito-urinaire, et hormones sexuelles », il y a significativement plus d'effets indésirables déclarés chez la femme enceinte par rapport aux non enceintes.

Rappelons que nous n'avons pas inclus les effets indésirables des contraceptifs dans cette étude.

Le médicament de cette classe le plus retrouvé dans les effets indésirables chez la femme enceinte est l'atosiban, un médicament spécifique de la grossesse, utilisé afin de retarder une menace d'accouchement prématuré. C'est aussi pourquoi il est plus retrouvé dans les cas d'effets sur la femme enceinte.

Les effets indésirables associés le plus fréquemment sont oculaires avec des douleurs et des hypersécrétions lacrymales, des douleurs respiratoires avec des œdèmes pulmonaires aigus, et dyspnées, et enfin des troubles généraux type fièvre.

Les effets oculaires ne sont pas décrits dans le RCP comme effets indésirables attendus, ils ne sont pas non plus décrits dans la littérature médicale. (66)

Médicaments du système cardio-vasculaire

On retrouve deux médicaments surreprésentés dans les effets indésirables sur la femme enceinte, d'une part la nifédipine, et d'autre part la digoxine.

Comme évoqué précédemment, la nifédipine est fréquemment utilisée chez la femme enceinte, dans les cas d'hypertension artérielle, mais également comme agent tocolytique en cas de menace d'accouchement prématuré. Ceci explique certainement la sur-représentation de ce médicament dans les effets indésirables sur la femme enceinte.

La digoxine est un médicament prescrit pour l'insuffisance cardiaque, ou les troubles du rythme supraventriculaire. Elle peut être utilisée pendant la grossesse sous surveillance accrue, car il n'y a pas beaucoup de données dans la littérature médicale sur son utilisation chez la femme enceinte. Chez ces dernières, les nausées et vomissement sont les symptômes les plus rapportés, les nausées étant un signe précoce de toxicité digitalique. (67)

On peut se poser la question de modifications de la pharmacocinétique de la digoxine chez la femme enceinte qui expliqueraient le taux plus élevé d'effets indésirables avec la digoxine. Ce médicament est principalement éliminée par excrétion rénale. Pendant la grossesse il se produit une augmentation de la clairance rénale, mais cela n'impacte pas considérablement la concentration sanguine de digoxine. (2) Il y a également une légère augmentation de la fraction libre du médicament, ainsi qu'une diminution de l'AUC. (1) En effet la concentration d'albumine diminue (principale protéine liant la digoxine), ce qui conduit à une augmentation de la fraction libre de digoxine. (33) Ces modifications pharmacocinétiques pourraient être à l'origine d'une augmentation de ces effets indésirables. D'après certains auteurs, il n'est pourtant pas nécessaire d'ajuster les dosages de la digoxine pendant la grossesse. (2)

- **Médicaments les plus souvent impliqués dans les effets indésirables chez les femmes non enceintes**

Médicaments de type hormones systémiques

La lévothyroxine arrive en première place dans le palmarès des médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables dans les deux populations. Il y a, néanmoins, significativement moins d'effets indésirables avec ce médicament chez les femmes enceintes.

La surreprésentation de ce médicament dans les déclarations d'effets indésirables est en rapport avec l'« affaire » Lévothyrox^o, très médiatisée de 2018-2019. Le changement de formulation à cette époque avait conduit, suite à une large médiatisation, à de nombreuses déclarations d'effets indésirables, principalement de types généraux, neurologiques et psychiatriques. (68)(69)

Chez une femme enceinte traitée pour troubles thyroïdiens, les fluctuations sont plus importantes du fait des modifications physiologiques. Il y a donc nécessité d'une surveillance rapprochée. Cette surveillance particulière à la femme enceinte, et le fait qu'il faut équilibrer la femme enceinte en légère hyperthyroïdie, peut expliquer qu'il y ait moins d'effets indésirables rapportés dans cette population par rapport aux femmes non enceintes. Les effets indésirables chez les femmes non enceintes sont, en effet, plus en lien avec une hypothyroïdie.

Médicaments antinéoplasiques et agents immunomodulants

On observe significativement plus d'effets indésirables liés aux médicaments anticancéreux chez les femmes non enceintes. On retrouve majoritairement des antinéoplasiques comme le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'étoposide, le paclitaxel, ou des immunosuppresseurs comme le méthotrexate, l'adalimumab, ou l'infliximab.

Les anticancéreux sont moins rapportés dans les effets indésirables chez les femmes enceintes certainement car ces dernières sont moins exposées à ces médicaments. En effet, lors de la découverte d'un cancer pendant une grossesse, les oncologues essaient de limiter le nombre de principes actifs administrés, pour diminuer l'exposition du fœtus et évitent, si possible, d'exposer la patiente pendant la période la plus à risque tératogène, au cours du premier trimestre. Par ailleurs, certaines grossesses sont interrompues en raison du diagnostic de cancer. (70) De plus, une femme ayant un cancer ne débute en général pas de grossesse. (71)

Modifications pharmacocinétiques des médicaments chez la femme enceinte :

Il se produit pendant la grossesse des changements physiologiques qui peuvent induire des modifications pharmacocinétiques des médicaments, qui pourraient être à l'origine d'efficacité ou de toxicité modifiées.

On peut noter par exemple que le fer pendant la grossesse présente une clairance rénale diminuée, et une demi-vie augmentée et pourrait donc être davantage à risque d'induire des effets indésirables sur ces patientes. (1) Il en est de même pour l'insuline qui voit sa clairance diminuer, et donc sa concentration chez la femme enceinte augmenter. (1)

Pour une quantité d'autres médicaments, les modifications pharmacocinétiques vont plutôt dans le sens d'une augmentation de l'élimination et diminution des concentrations plasmatiques, alors qu'ils sont plus impliqués dans les effets indésirables sur les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes. C'est le cas de l'amoxicilline, des céphalosporines, du paracétamol, des HBPM, pour lesquels la clairance rénale est augmentée. (1)(2)(72)

A l'inverse, dans le cas du paracétamol, le cytochrome CYP1A2, le métabolisant a une activité diminuée pendant la grossesse, ce qui pourrait aller dans le sens d'une augmentation des risques d'effets indésirables chez les femmes enceintes. (2)

Dans le cas de la digoxine, comme nous l'avons vu précédemment c'est sa fraction libre augmentée, par diminution de la concentration d'albumine, qui pourrait être à l'origine de plus d'effets indésirables sur la femme enceinte. (33)

On peut souligner aussi l'implication des antiviraux dans les cas d'effets indésirables chez la femme enceinte. En effet, ils sont davantage mentionnés dans des cas de lésions hépatocellulaires, ou cholestatiques, comme le ritonavir ou le darunavir. Ils sont pourtant davantage éliminés avec une clairance rénale augmentée. De plus, dans le cas du darunavir, le cytochrome CYP3A4 qui le métabolise a une activité augmentée conduisant à une concentration diminuée. (1)(2) Les ajustements et augmentations de posologie chez les femmes enceintes liés à ces modifications pharmacocinétiques, pourraient néanmoins être à l'origine d'effets indésirables plus fréquents.

Enfin, nous pouvons terminer en citant le cas des anticancéreux moins pourvoyeurs d'effets indésirables chez les femmes enceintes. Nombre d'entre eux sont également soumis à une clairance rénale plus importante, qui conduit à des concentrations plasmatiques plus faibles et peut éventuellement expliquer un risque d'effet indésirable moindre chez la femme enceinte. (1)

Données de la littérature

Ce travail a fait suite à une première étude faite sur le même sujet en 2007, qui incluait un nombre de sujets limités (34). Nous avons donc voulu réaliser une étude de plus grande envergure incluant près de 10 fois plus de sujets.

Nous observons des similitudes et des différences dans les résultats de ces 2 études.

Dans notre étude, les effets indésirables chez la femme enceinte étaient plus souvent graves par rapport aux non enceintes, ce qui n'avait pas été retrouvé dans la première étude, peut être en raison d'un effectif insuffisant.

La similitude la plus marquante entre ces deux études est le taux significativement supérieur de réactions anaphylactiques chez les femmes enceintes. Cette étude confirme donc le risque accru d'anaphylaxie, notamment lors d'exposition à des antibiotiques chez la femme enceinte, déjà observé dans l'étude de 2007.

Les utérorelaxants et les inhibiteurs calciques font partie des médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables chez les femmes enceintes dans les deux études, certainement en raison de leur utilisation spécifique dans cette population.

La plus grande puissance de notre étude nous a permis de mettre en évidence une fréquence plus élevée des effets indésirables cardio-vasculaires, hépatobiliaires chez la femme enceinte, ainsi qu'une déclaration plus importante des erreurs médicamenteuses, qui n'étaient pas observées dans l'étude de 2007.

De plus, cette étude démontre une part supérieure de déclaration d'effets indésirables avec les médicaments de la sphère digestive (métoclopramide, phloroglucinol), et les médicaments du sang (fer et HBPM).

Cette comparaison des deux études a donc permis d'établir des similitudes et des différences de résultats. Le fait d'avoir une étude avec un plus grand nombre de sujets a sans doute permis de préciser certaines tendances. Ces 2 études n'ont pas été réalisées pendant la même période, ce qui peut également être à l'origine des différences observées (évolution des pratiques, nouveaux médicaments, évolution de la déclaration des effets indésirables...).

VI – Conclusion

Il s'agit de la première étude incluant un nombre important de sujets, visant à déterminer si les femmes enceintes sont plus à risque de certains types d'effets indésirables et si certains médicaments sont plus souvent impliqués dans ces effets par rapport aux femmes non enceintes en âge de procréer.

On observe une plus grande fréquence de déclarations des erreurs médicamenteuses chez la femme enceinte, certainement par crainte d'effets potentiels sur le fœtus.

Certains effets indésirables, tachycardie, hypotension, atteinte hépatique et réaction anaphylactique, sont plus fréquents chez les femmes enceintes. Ceci pourrait s'expliquer par les modifications physiologiques de la grossesse à l'origine d'une plus grande sensibilité à certains effets indésirables, mais aussi par l'utilisation plus fréquente de certains médicaments à l'origine d'effets indésirables spécifiques.

Certains médicaments sont plus impliqués dans les effets indésirables chez la femme enceinte. C'est le cas notamment du phloroglucinol, métoclopramide, fer, HBPM, atosiban, nifédipine et digoxine. La majorité de ces médicaments sont spécifiques de la grossesse et on peut penser qu'ils sont surreprésentés dans les effets indésirables chez la femme enceinte car plus utilisés dans cette population. Des modifications pharmacocinétiques pourraient aussi être à l'origine d'un taux plus élevé d'effets indésirables, ce qui est, par exemple, peut être le cas avec la digoxine.

Cette étude permet donc de pointer certains effets indésirables plus fréquemment rapportés chez les femmes enceintes et certains médicaments plus souvent impliqués. Certaines pistes permettent d'expliquer ces différences entre femmes enceintes et femmes non enceintes.

Néanmoins, il s'agit d'une première étude descriptive comparative conséquente sur le sujet, et des études complémentaires épidémiologiques et pharmacocinétiques spécifiques sont nécessaires. Par exemple, des études pour confirmer et préciser l'augmentation du risque de réactions anaphylactiques chez les femmes enceintes nous semblent utiles, compte tenu de la gravité de ce type d'effet indésirable.

ANNEXES

Annexe 1 : Effets indésirables (PT) sur les femmes enceintes cités parmi les différentes classes SOC.

Actes médicaux et chirurgicaux	Nombre
Anesthésie générale	1
Arrêt du traitement	1
Automédication	1
Changement de traitement	1
Drainage de la cavité abdominale	1
Traitement par blocage neuromusculaire	1
Affections cardiaques	
Tachycardie	16
Palpitations	8
Épanchement péricardique	3
Cardiomyopathie	3
Insuffisance cardiaque	2
Bradycardie	2
Arrêt cardiorespiratoire	1
Choc cardiogénique	1
Cœur pulmonaire aigu	1
Extrasystoles supraventriculaires	1
Hypertrophie ventriculaire droite	1
Pause cardiaque	1
Trouble cardiovasculaire	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Vertige	14
Acouphène	2
Hypoacousie	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rash	29
Prurit	24
Urticaire	14
Érythème	14
Alopécie diffuse	7
Eczéma	3
Hyperhidrose	2
Plaque cutanée	2
Altération de la couleur cutanée	2
Alopécie	1
Ecchymose	1
Éruption cutanée toxique	1

Œdème péri oral	1
Purpura	1
Réaction cutanée	1
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémique	1
Sécheresse cutanée	1

Affections des organes de reproduction et du sein	
Adénose vulvovaginale	1
Douleur pelvienne	1
Prurit vulvovaginal	1
Sécheresse vulvovaginale	1
Trouble vulvaire	1

Affections du rein et des voies urinaires	
Adénose vulvovaginale	1
Douleur pelvienne	1
Prurit vulvovaginal	1
Sécheresse vulvovaginale	1

Affections du système immunitaire	
Choc anaphylactique	15
Réaction anaphylactique	9
Hypersensibilité	5
Réaction anaphylactoïde	5
Réaction d'hypersensibilité de type IV	2

Affections du système nerveux	
Céphalée	19
Somnolence	15
Convulsion	13
Tremblement	8
Migraine	7
Perte de conscience	6
Perturbation de l'attention	6
Dysarthrie	5
Dyskinésie	3
Atteinte de la mémoire	3
Dysgueusie	2
Fourmillements	2
Hydrocéphalie	2
Hypotonie	2
Paralyse	2
Paresthésie	2
Sensation vertigineuse	2
Altération de l'état de conscience	1
Aphasie	1

Coma	1
Dystonie	1
Dystonie oromandibulaire	1
Épilepsie	1
Hémi paresthésie	1
Hémorragie sous-arachnoïdienne	1
Hypoesthésie	1
Méningismes	1
Névrалgie	1
Paralyse des cordes vocales	1
Paralyse faciale	1
Sensation de brûlure	1
Sommeil de mauvaise qualité	1
Syndrome du canal carpien	1
Trouble de la parole	1
Trouble du système nerveux	1
Trouble du VIe nerf	1
Trouble extrapyramidal	1

Affections endocriniennes	
Hypothyroïdie	3
Hématome surrénal	1
Hyperthyroïdie	1
Maladie de Basedow	1
Nécrose de la corticosurrénale	1

Affections gastro-intestinales	
Vomissement	35
Nausée	23
Douleur abdominale	13
Diarrhée	9
Constipation	6
Pancréatite aiguë	4
Dyspepsie	2
Œdème de la langue	2
Ascite	1
Changement d'habitude de transit	1
Distension abdominale	1
Hématémèse	1
Méléna	1
Œdème gingival	1
Reflux gastro-œsophagien	1
Selles fréquentes	1
Trouble gastro-intestinal	1

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	4
Thrombopénie	3
Agranulocytose	2
Neutropénie	2
Leucopénie	1
Lymphopénie	1
Lymphopénie néonatale	1
Pancytopénie	1
Syndrome transfuseur transfusé	1

Affections hépatobiliaire	
Lésion hépatocellulaire	11
Cholestase	5
Hépatite	5
Hyper bilirubinémie	1
Ictère cholestatique	1

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Contractures musculaires	8
Myalgie	6
Arthralgie	5
Extrémités douloureuses	2
Gêne dans un membre	2
Arthrite	1
Dorsalgie	1
Douleur ligamentaire	1
Synovite	1
Tendinite	1
Trismus	1
Tuméfaction articulaire	1

Affections oculaires	
Douleur oculaire	3
Diplopie	2
Vision trouble	2
Anomalie des mouvements conjugués des yeux	1
Asthénopie	1
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1
Défauts visuels	1
Hémorragie de l'œil	1
Hyperémie conjonctivale	1
Photophobie	1
Synéchies de l'iris	1

Affections psychiatriques	
---------------------------	--

Insomnie	8
Pharmacodépendance	7
Dépression	4
Anxiété	4
Agitation	2
Humeur dépressive	2
Toxicomanie, antépartum	2
Abus de drogue ou de médicament	1
Apathie	1
Attaque de panique	1
Désorientation	1
Diminution de la libido	1
Idées suicidaires	1
Impatiences	1
Irritabilité	1
Trouble de l'utilisation du médicament	1
Trouble du comportement	1
Troubles affectifs	1

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	18
Œdème pulmonaire aigu	5
Crise d'asthme	4
Bronchospasme	2
Embolie pulmonaire	2
Épistaxis	2
Gêne laryngée	1
Obstruction nasale	1
Œdème laryngé	1
Râles	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1

Affections vasculaires	
Hypotension	14
Bouffée de chaleur	6
Hypertension	3
Cyanose	2
Collapsus circulatoire	1
Hématome	1
Instabilité hémodynamique	1
Phlébite	1
Thrombose veineuse profonde	1

Caractéristiques socio-environnementales	
Détournement de médicament	1

Stress au travail	1
Infections et infestations	
Bronchite	1
Conjonctivite	1
Méningite aseptique	1
Investigation	
TSH sanguine normale	8
Poids augmenté	6
TSH sanguine augmentée	6
Transaminases augmentées	4
Concentration de médicament cardioactif augmentée	3
Clairance de médicament augmentée	2
Pression artérielle diminuée	2
TSH sanguine diminuée	2
Concentration médicamenteuse diminuée	1
Échographie doppler anormale	1
Enzyme hépatique augmentée	1
Ferritine sérique augmentée	1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1
Globules blancs augmentés	1
Investigation	1
Lipase augmentée	1
Monoxyde d'azote dans l'air expiré fractionné augmenté	1
Neutrophiles diminués	1
Phosphatase alcaline leucocytaire augmentée	1
Poids diminué	1
Protéine C-réactive augmentée	1
Saturation en oxygène diminuée	1
Score de coma anormal	1
Transferrine augmentée	1
TSH sanguine	1
TSH sanguine anormale	1
Vitesse de sédimentation augmentée	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Erreur d'administration du produit	15
Erreur médicamenteuse	6
Erreur sur le produit administré	6
Mésusage intentionnel du produit	6
Erreur de dispensation de produit	5
Erreur de prescription de produit	4
Erreur de voie d'administration du produit	4
Complication de l'anesthésie	2

Erreur sur le patient recevant le produit	2
Réaction liée à la perfusion	2
Sous-dosage	2
Surdosage intentionnel	2
Utilisation non conforme au document de référence	2
Administration d'un produit à date d'utilisation limite dépassé	1
Administration de produit contraindiqué	1
Brûlures du deuxième degré	1
Brûlures du premier degré	1
Brûlures du troisième degré	1
Complication liée à une implantation	1
Confusion sur le nom du produit	1
Effet toxique de divers agents	1
Erreur de méthode d'utilisation du produit	1
Erreur de stockage de produit	1
Exposition accidentelle à un produit	1
Hypersensibilité documentée au produit administré	1
Lésion dentaire	1
Schéma d'administration du produit inapproprié	1
Surdosage accidentel	1
Utilisation du produit dans une indication non approuvée	1

Problèmes de produit	
Problème de formule du produit	2
Problème de qualité du produit	2
Problème de substitution du produit	2

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Appétit diminué	2
Acidose	2
Glycémie anormale	2
Acidocétose diabétique	1
Diabète	1
Hypokaliémie	1
Hyponatrémie	1
Mort cellulaire	1

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie	26
Malaise	14
Fièvre	9
Douleur thoracique	8
Gêne thoracique	6
Syndrome de sevrage	5
Affection aggravée	4

Œdème de la face	4
Sensation de chaud	4
Œdème localisé	4
Douleur au site d'injection	3
Extravasation au site de perfusion	3
Frissons	3
Syndrome grippal	3
Érythème au site d'injection	3
Prurit au site d'une vaccination	3
Douleur	2
Réaction au site d'administration	2
Sensation d'oppression	2
Altération de la couleur au site de perfusion	1
Déformation	1
Diminution de l'activité	1
Épanchement	1
Hématome au site d'une vaccination	1
Interaction médicamenteuse	1
Réaction au site d'instillation	1
Réaction locale	1
Réponse thérapeutique modifiée	1
Sensation de froid	1
Sensation de modification de la température corporelle	1
Soif	1

Annexe 2 : Médicament en DCI impliqués dans les effets indésirables sur les femmes enceintes.

Médicament en DCI	Fréquence
Lévothyroxine sodique	45
Amoxicilline	25
Paracétamol	25
Fer, préparations parentérales	23
Nifédipine	21
Misoprostol	17
Immunoglobuline anti-D (rh)	15
Bétaméthasone	12
Métoclopramide	12
Phloroglucinol	12
Suxaméthonium	12
Énoxaparine	11
Ritonavir	11
Atosiban	10
Darunavir	9
Sufentanil	9
Érythromycine	8
Ibuprofène	8
Lamotrigine	8
Progestérone	8
Salbutamol	8
Céfazoline	7
Clonazépam	7
Grippe, virus entier inactive	7
Lévétiracétam	7
Lidocaïne	7
Potassium chlorure	7
Spiramycine	7
Thiopental	7
Acide Acétylsalicylique	6
Bupivacaïne chlorhydrate	6
Ceftriaxone	6
Acide Folique	6
Insuline détémir	6
Oxytocine	6
Pyriméthamine	6
Sulfadiazine	6
Sulfate ferreux	6
Tramadol	6
Ascorbate ferreux	5
Choriogonadotropine alfa	5
Clobazam	5

Digoxine	5
Mifépristone	5
Propofol	5
Acide Tranexamique	5
Carbamazépine	4
Codéine + Paracétamol	4
Diclofénac	4
Étonogestrel	4
Hydroxyzine	4
Magnésium pidolate	4
Méthadone	4
Néfopam	4
Oseltamivir	4
Tinzaparine	4
Acide Valproïque	4
Venlafaxine	4
Amoxicilline + inhibiteur d'enzyme	4
Buprénorphine	3
Chlorpromazine	3
Complément alimentaire	3
Dinoprostone	3
Ésomeprazole	3
Follitropine alfa	3
Formotérol + budésonide	3
Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour adm intravasculaire	3
Kétoprofène	3
Lamivudine + abacavir	3
Méthotrexate	3
Midazolam	3
Morphine	3
Nicardipine	3
Ondansétron	3
Povidone iodée	3
Prednisone	3
Tenofovir disoproxil + Emtricitabine	3
Valaciclovir	3
Alginate sodium bicarbonate	2
Anakinra	2
Azathioprine	2
Bromazépam	2
Certolizumab pegol	2
Clindamycine	2
Clonidine	2
Colécalciférol	2
Desloratadine	2

Diéthylstilbestrol	2
Dompéridone	2
Doxorubicine	2
Éfavirenz + Emtricitabine + Ténofovir	2
Éthinylestradiol + Lévonorgestrel	2
Exemestane	2
Furosémide	2
Héparine sodique	2
Héroïne	2
Hydrocortisone	2
Hydroxychloroquine	2
Infliximab	2
Insuline asparte	2
Insuline glargine	2
Insuline humaine	2
Insuline lispro	2
Ivermectine	2
Labétalol	2
Nalbulfine	2
Olanzapine	2
Oméprazole	2
Oxazépam	2
Pantoprazole	2
Perméthrine	2
Prednisolone	2
Pristinamycine	2
Propranolol	2
Rémifentanil	2
Rispéridone	2
Ropivacaïne	2
Triptoréline	2
Zolpidem	2
Zopiclone	2
Adalimumab	1
Albumine	1
Alemtuzumab	1
Alimémazine	1
Alprazolam	1
Amitriptyline	1
Anhydride arsénieux	1
Antitoxine botulique	1
Aripiprazole	1
Ascorbique acide (vit c)	1
Associations de sels	1
Atazanavir	1

Atracurium	1
Béclométasone	1
Bléomycine	1
Calcium folinate	1
Caproate d'estradiol + hydroxyprogestérone	1
Céfixime	1
Cefpodoxime	1
Chlorhexidine en association	1
Chloroquine	1
Clomipramine	1
Clopidogrel	1
Clorazépate potassique	1
Cocaïne	1
Codéine	1
Codéine + Ibuprofène	1
Cyamémazine	1
Cyclophosphamide	1
Dacarbazine	1
Daltéparine	1
Dénosumab	1
Désogestrel	1
Dolutégravir	1
Doxylamine	1
Drotavérine	1
Dydrogesterone	1
Éconazole	1
Éfavirenz	1
Electrolytes avec hydrates de carbone	1
Emtricitabine	1
Éphédrine	1
Épinéphrine	1
Escitalopram	1
Estradiol	1
Éthambutol	1
Éthinylestradiol	1
Éthinylestradiol + gestdène	1
Flurbiprofène	1
Fluticasone	1
Follitropine bêta	1
Fondaparinux	1
Fosfomycine	1
Fumarate ferreux	1
Ganirélix	1
Gentamicine	1
Gliclazide	1

Gonadotrophine ménopausique humaine	1
Halopéridol	1
Hélicidine	1
Hexamidine di-isétionate	1
Ibuprofène + Pseudoéphedrine	1
Ioméprol	1
Isotrétinoïne	1
Lacosamide	1
Lamivudine + Abacavir	1
Lévobupivacaïne	1
Lévocétirizine	1
Lévonorgestrel	1
Linézolide	1
Liraglutide	1
Lithium	1
Lopinavir + Ritonavir	1
Loprazolam	1
Lutropine alfa	1
Méprobamate	1
Mercaptopurine	1
Méthotrexate	1
Métopimazine	1
Métronidazole	1
Acide Mycophénolique	1
Nadroparine calcique	1
Acide Niflumique	1
Nitrofurantoïne	1
Nitroglycérine	1
Ofloxacine	1
Palbociclib	1
Paroxétine	1
Péginterféron alfa-2a	1
Phénytoïne	1
Propylthiouracile	1
Pyridoxine (vit b6)	1
Raltégravir	1
Rifampicine + Isoniazide	1
Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide	1
Rifaximine	1
Rituximab	1
Roxithromycine	1
Secnidazole	1
Sertraline	1
Spiramycine + Métronidazole	1
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	1

Sumatriptan	1
Tabac	1
Tacrolimus	1
Teicoplanine	1
Ténofovir disoproxil	1
Terbutaline	1
Tériflunomide	1
Thiamine (vit b6)	1
Topiramate	1
Tramadol en association	1
Trinitrine	1
Tuaminoheptane	1
Ursodésoxycholique acide	1
Vinblastine	1
Vitamine b1 en association a la vitamine b6 et ou a la vitamine b12	1

BIBLIOGRAPHIE

1. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* nov 2016;13(11):e1002160.
2. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):989-1008.
3. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* déc 2013;27(6):791-802.
4. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* avr 2016;27(2):89-94.
5. Wright S, Keele CA, Neil E, Barrès G. Physiologie appliquée à la médecine. 2e édition. Flammarion-sciences. Physiologie de la gestation. 1980. 668 pages.
6. Weissgerber TL, Wolfe LA. Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. *Appl Physiol Nutr Metab.* févr 2006;31(1):1-11.
7. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract.* juin 2014;20(6):589-96.
8. Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Review of Clinical Immunology.* sept 2011;7(5):697-707.
9. Louiset E, Lefebvre H. Syndromes d'hypersécrétion surrénalienne au cours de la grossesse. *La lettre du Gynécologue.* avr 2014;18(393):6.
10. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology.* août 1965;26:393-9.
11. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clinics in Haematology.* oct 1985;14(3):601-12.
12. Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER. Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2011;25(6):875-84.
13. Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *Hormones (Athens).* juin 2015;14(2):211-23.
14. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* mai 2011;40(3):185-200.
15. Boulahouache K, Derrouche R, Djefal A. Variation des paramètres biochimiques et hématologiques pendant une grossesse normale. Université Oum El Bouaghi [Internet]. 2018 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/123456789/5522>
16. Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc.* mars 2010;60(3):213-6.
17. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med.* mars 2011;32(1):1-13.

18. Fantasia HC. A New Pharmacologic Treatment for Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Nursing for Women's Health*. févr 2014;18(1):73-7.
19. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. *BMJ Clin Evid*. juin 2009;2009:1405.
20. Bacq Y, Zarka O, Brechot J, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: A prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*. mai 1996;23(5):1030-4.
21. Erlinger S. La cholestase gravidique. *La Revue Sage-Femme*. juin 2014;13(3):167-70.
22. Jacovetti C, Regazzi R. Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. *Médecine des Maladies Métaboliques*. sept 2012;6(4):279-87.
23. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. déc 2007;50(4):938-48.
24. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int*. sept 2015;26(9):2223-41.
25. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. août 2020. (1252): 3-7.
26. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. mars 2011;54(1):91-5.
27. Saint-Dizier M, Chastant-Maillard S. *La reproduction animale et humaine*. Editions Quae; 2014. 800.
28. Merck and Co. Comment les médicaments traversent le placenta. *Manuels MSD pour le grand public*. [Internet]. 2022 [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/multimedia/figure/gyn_drugs_cross_placenta_fr
29. Escudier E, Encha-Razani F. *Unité foeto-placentaire*. Edition Masson. 1995. (Embryologie Clinique).
30. Behravan J, Piquette-Miller M. Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. déc 2007;3(6):819-30.
31. Araujo M, Hurault-Delarue C, Sommet A, Damase-Michel C, Benevent J, Lacroix I. Drug prescriptions in French pregnant women between 2015 and 2016: A study in the EGB database. *Therapies*. mai 2021;76(3):239-47.
32. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004–2008. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. oct 2011;39(10):554-8.
33. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5:65.
34. Lacroix I, Cabou C, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Effets indésirables des médicaments chez la femme enceinte. *Therapies*. sept 2007;62(5):455-60.
35. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.

36. Kfuri TA, Morlock L, Hicks RW, Shore AD. Medication errors in obstetrics. *Clin Perinatol. mars 2008;35(1):101-17.*
37. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev. déc 2020;12:CD004454.*
38. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med. avr 2005;10(2):177-84.*
39. McAnulty JH. Arrhythmias in pregnancy. *Cardiol Clin. août 2012;30(3):425-34.*
40. Muller PR, James A. Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Perinatol. nov 2002;22(7):582-4.*
41. Guerri G, Bressan S, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Agostini F, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed. 30 sept 2019;90(10-S):83-6.*
42. Résumé des caractéristiques du produit - NIFEDIPINE MYLAN LP 20 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62129870&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
43. Young TL. A narrative review of paracetamol-induced hypotension: Keeping the patient safe. *Nurs Open. juin 2021;00:1-13.*
44. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus. 2004;13(9):635-8.*
45. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol. juin 2010;63(6):425-33.*
46. Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. Immediate Hypersensitivity Reactions. *StatPearls [Internet]. 2022 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513315/>*
47. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract. oct 2017;5(5):1169-78.*
48. Greenberger PA. Drug allergy. *Allergy Asthma Proc. nov 2019;40(6):474-9.*
49. Araújo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des. 2008;14(27):2840-62.*
50. Sleth J-C, Lafforgue E, Cherici O, Nagy P. Anaphylaxis in terminal pregnancy: two case studies and review of the literature. *Ann Fr Anesth Reanim. sept 2009;28(9):790-4.*
51. Simionescu AA, Danciu BM, Stanescu AMA. Severe Anaphylaxis in Pregnancy: A Systematic Review of Clinical Presentation to Determine Outcomes. *J Pers Med. oct 2021;11(11):1060.*
52. Zipori Y, Bachar G, Farago N, Lauterbach R, Weissman A, Beloosesky R, et al. Vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. oct 2020;253:117-20.*
53. Guarino M, Cossiga V, Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol. avr 2020;44-45(101667):5.*

54. Résumé des Caractéristiques du Produit - UTROGESTAN 100 mg, capsule molle [Internet]. Juill 2012 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0215159.htm>
55. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. Clin Liver Dis. fév 2017;21(1):115-34.
56. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 15 mai 2007;25(10):1135-51.
57. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. J Med Toxicol. mars 2014;10(1):26-39.
58. Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. Antiviral Res. janv 2010;85(1):201-9.
59. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. Drug Saf. nov 1993;9(5):346-64.
60. Descotes J, Vial T, Delattre D, Evreux JC. Spiramycin: safety in man. J Antimicrob Chemother. juill 1988;22 Suppl B:207-10.
61. Beck F, Guignard R, Haxaire C, Le moigne P. Les consommations de médicaments psychotropes en France. Santé publique France. [Internet]. 2014 [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/les-consommations-de-medicaments-psychotropes-en-france>
62. Stukan M, Kruszewski Wiesław J, Dudziak M, Kopiejć A, Preis K. Intestinal obstruction during pregnancy. Ginekol Pol. févr 2013;84(2):137-41.
63. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. Immunol Allergy Clin North Am. août 2014;34(3):707-23.
64. Alshwabkeh L, Economy KE, Valente AM. Anticoagulation During Pregnancy: Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. J Am Coll Cardiol. oct 2016;68(16):1804-13.
65. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jegou P. Aspirin: Indications and use during pregnancy. Rev Med Interne. déc 2017;38(12):825-32.
66. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DNM. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 6 juin 2014;(6):CD004452.
67. Pincus M. Management of digoxin toxicity. Aust Prescr. févr 2016;39(1):18-20.
68. Actualité - Médicaments à base de lévothyroxine : l'ANSM publie les dernières données issues de l'enquête de pharmacovigilance - ANSM [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-levothyroxine-lansm-publie-les-dernieres-donnees-issues-de-lenquete-de-pharmacovigilance>
69. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. févr 2017;33(2):169-74.
70. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. Contemp Oncol (Pozn). 2015;19(5):354-60.

71. Selig BP, Furr JR, Huey RW, Moran C, Alluri VN, Medders GR, et al. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. août 2012;94(8):626-50.
72. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet. nov 1997;33(5):328-43.

TITLE : ADVERSE DRUG REACTIONS ON PREGNANT AND NON-PREGNANT WOMEN: STUDY IN THE NATIONAL PHARMACOVIGILANCE DATABASE

ABSTRACT :

We report the results of a study on the differences in adverse drug reactions between pregnant and non-pregnant women, carried out from the national pharmacovigilance database. This study shows that there are more serious adverse effects reported in pregnant women, including anaphylactic reactions. Other adverse drug reactions, tachycardia, hypotension and liver damage are also more common in pregnant women. This could be explained by the physiological changes during pregnancy causing greater sensitivity to certain adverse reactions. Certain drugs such as phloroglucinol, metoclopramide, iron, low-molecular-weight heparins, atosiban, nifedipine and digoxin are more involved in adverse drug reactions in pregnant women. They may be overrepresented in the adverse effects with pregnant women because they are more frequently used in this population or because of pharmacokinetic changes.

KEY-WORDS : Adverse drug reaction – Pregnant woman – Medicine – Pharmacovigilance – Physiology of pregnancy – Anaphylactic reaction

AUTEUR : Maylis Balon

TITRE : COMPARAISON DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS SUR LES FEMMES ENCEINTES ET NON ENCEINTES : ÉTUDE DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

DIRECTEUR DE THÈSE : Isabelle Lacroix

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse,
le 11 mars 2022.

RÉSUMÉ en français :

Nous rapportons les résultats d'une étude sur les différences d'effets indésirables médicamenteux entre des populations de femmes enceintes et non enceintes, réalisée à partir de la base nationale de pharmacovigilance. Cette étude montre qu'il y a plus d'effets indésirables graves rapportés chez les femmes enceintes, notamment des réactions anaphylactiques. D'autres effets indésirables, tachycardie, hypotension et atteinte hépatique sont également plus fréquents chez les femmes enceintes. Ceci pourrait s'expliquer par les modifications physiologiques de la grossesse à l'origine d'une plus grande sensibilité à certains effets indésirables. Certains médicaments comme le phloroglucinol, le métoclopramide, le fer, les HBPM, l'atosiban, la nifédipine et la digoxine sont davantage impliqués dans les effets indésirables chez les femmes enceintes. On peut penser qu'ils sont surreprésentés dans les effets indésirables chez les femmes enceintes car plus utilisés dans cette population ou en raison de modifications pharmacocinétiques.

TITRE et RÉSUMÉ en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

MOTS-CLÉS :

Effets indésirables – Femme enceinte – Médicament – Pharmacovigilance – Physiologie de la grossesse – Réaction anaphylactique

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35, chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE