



HAL
open science

Le potentiel de tératogénicité des statines et fibrates : revue de la littérature et étude à partir d'un cas clinique déclaré au centre régional de pharmacovigilance de Grenoble

Marjorie Puthot

► To cite this version:

Marjorie Puthot. Le potentiel de tératogénicité des statines et fibrates: revue de la littérature et étude à partir d'un cas clinique déclaré au centre régional de pharmacovigilance de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00593285

HAL Id: dumas-00593285

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593285v1>

Submitted on 13 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURRIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2010

N° :

**LE POTENTIEL DE TERATOGENICITE DES STATINES ET FIBRATES :
REVUE DE LA LITTERATURE ET ETUDE A PARTIR D'UN CAS CLINIQUE DECLARE
AU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE GRENOBLE.**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Marjorie PUTHOT

Née le 15 décembre 1986 à Valréas (84)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

Le Vendredi 21 Janvier 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

M. Christophe RIBUOT, professeur à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse :

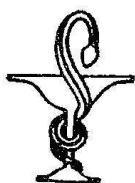
Mme Sophie LOGEROT, docteur en pharmacie, centre régional de pharmacovigilance, Grenoble

Membres du jury :

Mme Edith SCHIR, docteur en pharmacie, centre régional de pharmacovigilance, Grenoble

Mme Véronique EQUY, praticien hospitalier, gynécologie obstétrique, CHU Grenoble

*La faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation
aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs
auteurs.*



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

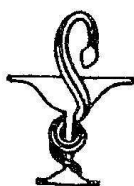
MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 03/09/2009

1

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES, TECHNOLOGIE, SANTÉ.



ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUZI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER

Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU
TROULLER

Isabelle
Patrice

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

Α τον παπα,

Remerciements :

Au Professeur Christophe RIBUOT, votre passion pour l'enseignement et vos convictions pour l'évolution de nos études m'ont beaucoup apporté. Je souhaite vous remercier d'avoir accepté de prendre la présidence de mon jury de thèse.

Au Docteur Sophie LOGEROT, merci pour l'investissement et la patience qu'elle a consacré à m'épauler et à me corriger.

Au Docteur Edith SCHIR, merci pour le temps qu'elle a dédié à mon initiation à la problématique de la prise en charge de la femme enceinte.

Au cours du stage que j'ai effectué au centre de pharmacovigilance de Grenoble, avec toute son équipe, elle m'a enseigné la rigueur de la recherche bibliographique et m'a appris à développer mon esprit critique. Merci.

Au Docteur Véronique EQUY, merci d'avoir accepté de porter un regard médical sur mon travail.

Je souhaite également remercier le Professeur Jean Yves CALOP qui a toujours su me consacrer du temps, pour écouter mes inquiétudes et me rappeler sa foi en l'avenir de notre profession et son amour pour le métier de pharmacien.

Merci également à toute l'équipe de la Pharmacie du Champ de Mars : Docteur Aline TURC et toute son équipe : Audrey, Finette et Eva. Vous accompagnez les patients avec un accueil chaleureux, vous travaillez avec un dynamisme et une joie de vivre extraordinaire : c'est juste remarquable.

Merci au Docteur Denis LAFORET et à toute l'équipe de la Pharmacie du Palladium qui ont su m'accueillir pour une première expérience professionnelle.

Merci aussi à toute ma Famille, mon parrain, ma tantine qui m'a transmis le virus du métier, mes oncles, tantes et cousines. C'est vraiment une force de savoir que l'on peut compter sur ses proches en n'importe quelle circonstance.

Je remercie également ma Maman, qui a supporté mes petits sauts d'humeur et mes baisses de moral pendant bien plus de 6 ans ! La recette : prêter une oreille attentive par delà les montagnes et remplir mes sacs de surprises culinaires !

Merci ma Bouille : magicien de mes soucis informatiques, dompteur d'humeur et trésor de mon cœur.

Merci également aux Poufs De Mon Cœur : mes deux Bichettes, Valou, Amel, Chacha, Mj ma coloc' de rue et Jéjé notre copine. Vous avez toujours été là dans les coups durs professionnels, universitaires ou familiaux. A tour de rôle vous avez toujours su me remonter le moral. Ces années pharma resteront gravées dans mon cœur...
Je souhaite que notre amitié légendaire ne s'estompe pas avec l'éloignement.

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS :	7
TABLE DES MATIERES :	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS :	13
ABREVIATIONS :	15
INTRODUCTION :	16
TITRE 1 : GENERALITES SUR LA GROSSESSE ET LES DYSLIPIDEMIES:....	17
1) GENERALITES SUR MEDICAMENTS ET GROSSESSE :	17
1.1 <i>Phases du développement humain</i>	17
a) Phase pré-embryonnaire :	17
b) Embryogénèse :	18
c) Fœtogenèse :	18
1.2 <i>Le pouvoir tératogène d'un médicament et l'évaluation du risque:</i>	20
a) Principes de tératogénèse :	20
(i) Quelques définitions :	20
(ii) Facteurs influençant le pouvoir tératogène d'une substance :	21
b) Méthode d'évaluation des risques tératogènes d'une substance :	23
(i) Les études animales :	23
(ii) Les études épidémiologiques :	25
(iii) Les cas rapportés :	26
c) Conclusion sur le pouvoir tératogène d'une substance :	26
1.3 <i>Impacts des changements physiologiques de la grossesse sur la pharmacocinétique d'un médicament:</i>	27
a) Pharmacocinétique de la femme enceinte.....	27
(i) Absorption :	27
(ii) Distribution :	27
(iii) Métabolisme :	29
(iv) Elimination :	29
b) Pharmacocinétique chez le fœtus :	29
c) Conditions régissant la perméabilité placentaire :	30
2) LES PRINCIPALES DYSLIPIDEMIES :	31
2.1 <i>Rappels généraux : définition, classification et recommandations de prise en charge des dyslipidémies:</i>	31
a) Définition des dyslipidémies :	31
b) Classification des dyslipidémies :	33
c) Recommandations de prise en charge du patient dyslipidémique :	33

2.2	<i>Principales dyslipidémies chez la femme en âge de procréer</i> :	34
a)	Les Hypercholestérolémie préexistantes avant la grossesse :	34
b)	Les dyslipidémies secondaires :	35
2.3	<i>Grossesse et dyslipidémie</i> :	35
a)	Influence de la grossesse sur le métabolisme lipidique :	36
(i)	Influence sur le bilan lipidique :	36
(ii)	Influence au niveau des lipoprotéines :	36
(iii)	Mécanismes évoqués :	37
b)	Influence des dyslipidémies sur la grossesse :	38
(i)	Influence de l'hypertriglycéridémie gestationnelle sévère au niveau maternel et fœtal :	38
(ii)	Influence de l'hypercholestérolémie gestationnelle sur le fœtus :	39

TITRE 2 : DONNEES TERATOGENES SUR LES STATINES ET LES FIBRATES :

40

1)	DONNEES TERATOGENES SUR LES STATINES :	40
1.1	<i>Caractéristiques pharmacologiques des statines</i> :	41
a)	Mécanisme d'action des statines :	41
(i)	Effets lipidiques :	41
(ii)	Effets pléiotropes :	42
b)	Propriétés pharmacocinétiques des statines :	42
1.2	<i>Revue de la littérature concernant le pouvoir tératogène des statines</i> :	45
a)	Données générales sur le potentiel tératogène des statines :	46
(i)	Données de la littérature :	46
(ii)	Avis des sites de réproxicité et des instances officielles :	54
b)	Données sur l'atorvastatine:	55
(i)	Les données animales :	55
(ii)	Les données chez la femme enceinte :	55
(iii)	Récapitulatif des données :	60
c)	Données sur la fluvastatine:	62
(i)	Données animales :	62
(ii)	Les données chez la femme enceinte :	62
(iii)	Récapitulatif des données :	64
d)	Données sur la lovastatine: acide mevinolinique:	65
(i)	Données animales :	65
(ii)	Les données disponibles chez la femme enceinte :	65
(iii)	Récapitulatif des données :	69
e)	Données sur la pravastatine:	71
(i)	Données animales :	71
(ii)	Les données disponibles chez la femme enceinte :	71
(iii)	Récapitulatif des données :	76

f)	Données sur la rosuvastatine:.....	77
(i)	Données animales :.....	77
(ii)	Données humaines :.....	77
(iii)	Récapitulatif des données :.....	78
g)	Données sur la simvastatine:.....	79
(i)	Données animales :.....	79
(ii)	Les données disponibles chez la femme enceinte:.....	79
(iii)	Récapitulatif des données :.....	85
3)	DONNEES TERATOGENES SUR LES FIBRATES :.....	87
2.1	<i>Propriétés pharmacologiques des fibrates :</i>	87
a)	Mécanisme d'action :.....	87
b)	Propriétés pharmacocinétiques :.....	88
2.2	<i>Données sur le pouvoir tératogène des fibrates :</i>	89
a)	Données sur la bézafibrate :.....	89
(i)	Données animales :.....	89
(ii)	Les données chez la femme enceinte :.....	89
(iii)	Récapitulatif des données :.....	90
b)	Données sur le ciprofibrate :.....	91
(i)	Données animales :.....	91
(ii)	Les données chez la femme enceinte :.....	91
(iii)	Récapitulatif des données :.....	91
c)	Données sur le fénofibrate :.....	92
(i)	Données animales :.....	92
(ii)	Les données chez la femme enceinte :.....	92
(iii)	Récapitulatif des données :.....	94
d)	Données sur le gemfibrozil :.....	95
(i)	Données animales :.....	95
(ii)	Données chez la femme enceinte :.....	95
(iii)	Récapitulatif des données :.....	97

TITRE 3 : EN PRATIQUE : COMMENT GERER L'HYPERLIPIDEMIE

GESTATIONNELLE:.....	98
1) LES CONSEQUENCES DE L'HYPOCHOLESTEROLEMIE SUR LE FŒTUS : MECANISMES EVOQUES POUR EXPLIQUER LES ANOMALIES FŒTALES OBSERVEES :.....	98
2) CAS CLINIQUES RENCONTRES EN PRATIQUE :.....	102
2.1 <i>Cas du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble : découverte d'une grossesse chez une femme traitée par statine</i>	102
a) Situation clinique :.....	102
b) Notre réponse :.....	103
2.2 <i>Programmation d'une grossesse chez une femme en âge de procréer et traitée par hypolipémiant :</i>	104

a) Situation clinique :	104
b) Notre réponse :	104
CONCLUSION :	109
ANNEXES :	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	121

Table des illustrations :

Figures :

Figure n°1: illustration de la vulnérabilité du fœtus durant les différentes phases de développement ¹	19
Figure n°2 : Types d'effet tératogène en fonction du stade de développement.	22
Figure n°3 : Illustration de l'action des statines, mécanisme d'action princeps des statines ..	41
Figure n°4 : Mécanisme d'action des statines et rôles physiologiques des précurseurs et du cholestérol ⁸	98
Figure n°5 : Métabolisme des corticostéroïdes.	100

Tableaux :

Tableau n°1 : Cible thérapeutique du taux de LDL cholestérol en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires ¹⁰	32
Tableau n°2 : Différents types de dyslipidémie et leurs principales caractéristiques.	33
Tableau n°3 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des statines.	43
Tableau n 4 : Descriptions des grossesses anormales sous Tahor® relevées dans la base Terappel.....	59
Tableau n°5 : Descriptions des grossesses anormales sous Lescol® relevées dans la base Terappel.....	64
Tableau n°6 : Descriptions des grossesses anormales sous Vasten® relevées dans la base Terappel.....	73
Tableau n°7 : Descriptions des grossesses anormales sous Elisor® relevées dans la base Terappel.....	75
Tableau n°8 : Descriptions des grossesses anormales sous Crestor® relevées dans la base Terappel.....	78
Tableau n°9 : Descriptions des grossesses anormales sous Lodalès® relevées dans la base Terappel.....	83
Tableau n°10 : Descriptions des grossesses anormales sous Zocor® relevées dans la base Terappel.....	84
Tableau n° 11 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des fibrates.	88
Tableau n°12 : Descriptions des grossesses anormales sous Lipanthyl® relevées dans la base Terappel.....	93

Tableau n°13 : Descriptions des grossesses anormales sous Lipur® relevées dans la base
Terappel..... 97

Abréviations :

ACAT :	AcylCoA Cholestérol AcylTransférase
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de santé
CRAT :	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
CYP :	Cytochrome P
DHH :	Desert Hedgehog Homolog
EMA :	European Medicine Agency
FCS :	Fausse Couche Spontanée
FDA :	Food and Drug Administration
HAS :	Haute autorité de santé
HDL :	High density lipoprotein
IHH :	Indian Hedgehog Homolog
IMG :	Interruption Médicale de Grossesse
IVG :	Interruption Volontaire de Grossesse
LCAT :	Lécithine Cholestérol AcylTransférase
LDL :	Low density lipoprotein
OMS :	Organisation Mondiale de la santé
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit.
SA :	Semaines d'Aménorrhées
SHH :	Sonic Hedgehog Homolog
VLDL :	Very low density lipoprotein

Introduction :

En France, selon les derniers chiffres de l'année 2009, l'hypercholestérolémie touche 37% des adultes âgés de 35 à 64 ans soit 9,1 millions de personnes¹. Les médicaments hypolipémiants sont le traitement de choix des dyslipidémies. Ils sont également prescrits en cas de maladies cardiovasculaires et dans la prévention primaire ou secondaire de ces maladies.

La femme en âge de procréer est de plus en plus souvent traitée par hypolipémiants. En effet, en dehors du fait qu'elle puisse être atteinte de dyslipidémies (d'origines génétiques ou non), elle peut avoir déjà présenté un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Les facteurs de risques cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle, obésité...) peuvent également justifier un traitement par hypolipémiant.

La problématique de la poursuite ou non de ce traitement au cours de la grossesse et de la conduite à tenir en cas d'exposition involontaire aux hypolipémiants pendant la gestation est donc d'actualité. Elle nécessite d'évaluer le potentiel tératogène des hypolipémiants.

Au centre de régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble, nous avons été confrontés à cette problématique suite à la notification d'un syndrome poly malformatif du fœtus d'une mère atteinte d'hypercholestérolémie familiale traitée par Tahor[®] 40 mg (atorvastatine) et enceinte de 22 semaines d'aménorrhées (SA).

Afin d'évaluer le potentiel tératogène des hypolipémiants, nous avons effectué une revue de la littérature dans le but de faire un état des lieux complet des connaissances actuellement disponibles quant à l'utilisation des statines et des fibrates au cours de la grossesse.

Nous verrons dans un premier temps les conséquences des modifications physiologiques de la grossesse sur la pharmacocinétique du médicament et l'influence qu'elles peuvent avoir sur le bilan lipidique ainsi que les conséquences des dyslipidémies sur la grossesse. Dans un second temps, après avoir rappelé les caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des fibrates et des statines, nous mettrons en parallèle les données de la littérature concernant le potentiel de tératogénicité de chaque molécule, les avis des experts et les cas rapportés au niveau national. Dans une dernière partie, nous discuterons des conduites à tenir en pratique chez les femmes en âge de procréer lorsqu'un traitement par hypolipémiants est envisagé et la prise en charge des femmes exposées aux hypolipémiants pendant leur grossesse.

Titre 1 : Généralités sur la grossesse et les dyslipidémies:

1) Généralités sur médicaments et grossesse :

La grossesse constitue un état physiologique au cours duquel on peut distinguer différentes périodes de développement.

1.1 Phases du développement humain

Le stade de la grossesse peut s'exprimer en âge gestationnel c'est à dire post menstruel à partir du premier jour de la dernière menstruation ou en âge post conceptionnel à partir du jour de la fécondation. La grossesse dure 280 jours soit 40 semaines d'aménorrhées (SA). Le temps de gestation peut être divisé en trois trimestres de 13 SA. Trois grandes périodes sont à souligner dans le développement humain.²

a) Phase pré-embryonnaire :

Cette période s'étend du jour de la fécondation au quatorzième jour après la fécondation. Elle correspond à la phase d'implantation (du premier au douzième jour de grossesse) et de prédifférenciation.. Elle débute par la fécondation qui a lieu dans les trompes de Fallope. Le zygote, qui résulte de la fécondation, migre pendant sept jours vers l'utérus en subissant une série de divisions cellulaires qui aboutit au blastocyste constitué de cellules totipotentes, c'est à dire encore indifférenciées. Le blastocyste s'implante dans l'endomètre au septième jour après la fécondation puis se transforme en embryon, permettant ainsi l'établissement de la circulation placentaire³.

Durant cette période, les contacts avec le sang maternel sont faibles, les échanges mère/blastocyste sont donc réduits. La probabilité qu'une substance extérieure atteigne le blastocyste est très faible. Cependant, s'il est atteint, il y aura arrêt de l'implantation et perte de la grossesse. Au contraire, si le processus de différenciation se poursuit, aucune malformation n'apparaîtra puisque le produit aura agi sur des cellules totipotentes. L'effet de la substance exogène au cours de cette période répond donc à la loi dite du « tout ou rien » : mort embryonnaire ou absence d'effet³.

Cette théorie n'a été validée qu'en expérimentation animale avec les radiations ionisantes en période de pré implantation (cinq premiers jours post conceptionnels). Elle n'est pas valide si le médicament a une demi-vie longue. En effet, il faut garder à l'esprit que la plupart des médicaments (96%) sont éliminés au bout de cinq demi-vies en cinétique linéaire. Une

substance à longue demi-vie pourra donc avoir un effet sur la seconde période de la grossesse dite période critique et entraîner un effet tératogène³.

b) Embryogénèse :

La période d'embryogénèse, dite d'organogénèse, s'étend de la troisième à la huitième semaine après la fécondation. D'importants processus de développement ont lieu : la mise en place des trois feuillets primitifs, puis la formation de la plaque neurale et l'organogénèse qui se déroule selon un calendrier chronologique précis. Durant cette période dite « période critique », la sensibilité aux agents tératogènes est maximale. Il en résulte un risque élevé de lésions pour l'embryon (figure n°1) allant de la malformation majeure (malformation qui interfère sérieusement avec la viabilité, la qualité de vie, le bien être physique et l'acceptabilité sociale²) à la mort embryonnaire avec expulsion de l'embryon^[2,4].

c) Fœtogenèse :

Cette période débute à la neuvième semaine après la fécondation et se poursuit jusqu'à l'accouchement. Il s'agit d'une phase de croissance ainsi que de maturation histologique et enzymatique des organes mis en place durant l'embryogénèse. Le fœtus possède une circulation fœtale particulière. Elle est caractérisée par un shunt hépatique effectué par le canal d'Arantius et un court circuit de la circulation pulmonaire par le canal artériel. Grâce à cette circulation, les organes vitaux tels que le système nerveux central immature, le cœur et les reins sont privilégiés mais, en aucun cas, protégés. A ce stade, l'exposition à un médicament se traduira par des retards de croissance, des atteintes de la maturité histologique, une cancérogénèse à distance ou des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives. Ces troubles sont souvent difficiles à déceler à la naissance et peuvent être d'apparition précoce ou tardive².

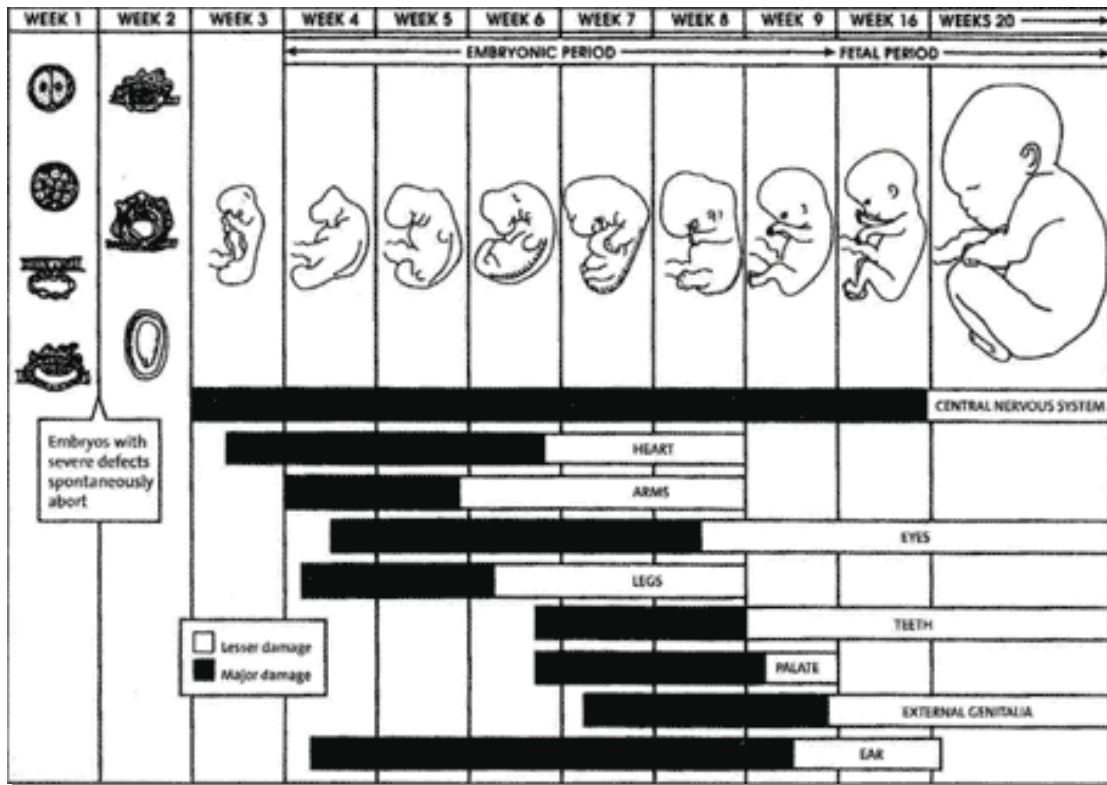


Figure n°1: illustration de la vulnérabilité du fœtus durant les différentes phases de développement².

1.2 Le pouvoir tératogène d'un médicament et l'évaluation du risque:

a) Principes de tératogénèse :

Les agents tératogènes ou fœto-toxiques font varier un risque de base parfois élevé dans la population générale⁴. En fonction de la période de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-fœtal.

(i) Quelques définitions :

La tératologie est la science décrivant les anomalies du développement prénatal et qui étudie leurs causes. Un agent tératogène est un agent capable de provoquer des anomalies congénitales en modifiant le développement embryonnaire ou fœtal normal.⁵.

▪ Les effets embryotoxiques^[4,6] :

Au cours de la période embryonnaire, les risques de malformations congénitales (regroupant des anomalies morphologiques, métaboliques ou fonctionnelles d'un organe, d'une partie ou de l'ensemble du corps) sont les plus élevés.

Les malformations congénitales peuvent être dues à un événement qui produirait une altération de la croissance cellulaire ou une mort cellulaire. Une somme d'éléments incluant des mutations, des aberrations chromosomiques ou des acides nucléiques, des inhibitions enzymatiques ou des altérations de membrane peuvent également provoquer des malformations.

Il faut bien distinguer les malformations induites par un agent tératogène des malformations spontanées. Elles sont souvent induites par la combinaison des facteurs génétiques et environnementaux. L'incidence spontanée des anomalies congénitales majeures dans la population générale est estimée entre 2 et 3% des naissances⁴. On considérera ce taux comme le taux de base des malformations. Lors d'une étude clinique, si le taux de malformations est compris entre 0 et 2%, l'agent testé ne sera pas considéré comme tératogène car il ne fera pas augmenter le taux de malformations de base.

Il faut également noter qu'un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu. Par exemple, un médicament responsable d'anomalies de fermeture du tube neural sera sans conséquence, de ce point de vue, s'il est administré après la fermeture du tube neural (29ème jour post-conceptionnel).

- **Les effets fœtotoxiques⁴ :**

Durant la période fœtale, la croissance, la maturation et la différenciation des organes s'effectuent progressivement jusqu'à l'accouchement. Il n'y a donc pas d'atteinte morphologique au sens strict. Durant toute cette période, et particulièrement en fin de grossesse, les effets des médicaments sur le fœtus vont être de plus en plus semblables à ceux que l'on peut observer chez l'adulte (effets thérapeutiques et effets secondaires).

- **Les effets néonataux⁶ :**

Ils sont le plus souvent liés à des expositions survenues en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement. Ces effets peuvent être liés soit à une imprégnation de l'enfant par la molécule, soit à un syndrome de sevrage puisque l'enfant est privé de la molécule après la naissance. En effet, les capacités métaboliques et excrétrices du nouveau-né sont encore faibles et la demi-vie de la plupart des molécules est bien plus longue chez lui que chez l'adulte, et ce d'autant que l'enfant est prématuré.

Ces effets sont heureusement assez rares et le plus souvent transitoires.

(ii) Facteurs influençant le pouvoir tératogène d'une substance :

Selon Karnofsky (1965), un effet tératogène dépend de l'administration d'un xénobiotique spécifique, à une dose déterminée, à une espèce génétiquement sensible, et à une période du développement donnée. L'effet tératogène dépend donc de quatre principaux facteurs qui sont : le stade de développement, la sensibilité de l'espèce, la relation entre la dose administrée et l'effet observé, et l'accessibilité au produit de conception (c'est-à-dire l'atteinte des tissus).

- **Le stade de développement⁶ :**

Comme nous l'avons vu lors de l'exposé des phases de développement, il existe des **périodes spécifiques** durant lesquelles l'embryon ou le fœtus seront plus ou moins susceptibles d'être atteints par l'agent tératogène. La période d'embryogénèse est une période critique durant laquelle le risque tératogène sera maximal. Au cours de la période fœtale, l'épaisseur du placenta diminue ce qui augmentera la probabilité de passage de l'agent au niveau fœtal. Cependant, les organes étant déjà formés, les effets observés seront moins graves que lors de la période d'embryogénèse.

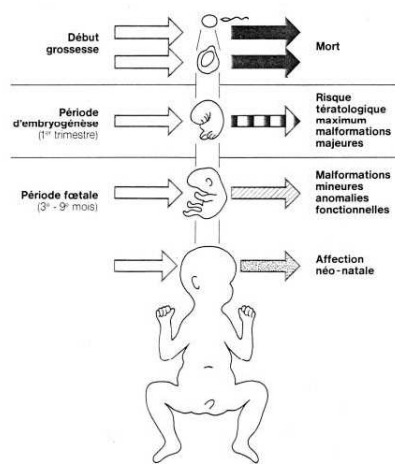


Figure n°2 : Types d'effet tératogène en fonction du stade de développement. ⁶

Lorsqu'une malformation est détectée chez le fœtus ou l'embryon, on cherchera à voir à quelle période le fœtus a été exposé au médicament. On examinera ensuite si la période d'exposition correspond à l'organe touché. Il faut bien garder à l'esprit qu'un agent tératogène peut provoquer plusieurs types d'effets et que plusieurs agents tératogènes peuvent provoquer un même effet.

- **La sensibilité de l'espèce^[4,6] :**

La **sensibilité d'une espèce** à un agent tératogène dépend de deux paramètres: la sensibilité inter-espèce et la sensibilité intra-espèce. Kalter (1968) explique que ces deux types de sensibilités peuvent se manifester de plusieurs manières. La première manifestation est le cas d'une substance considérée comme tératogène chez une espèce et qui n'a aucun (ou un faible) effet chez une autre espèce. La seconde représente le cas d'un produit dont les effets seront similaires entre plusieurs espèces mais avec une fréquence différente. Enfin, la troisième correspond à un facteur produisant des anomalies différentes d'une espèce à l'autre. Ceci explique la complexité de la découverte d'un agent tératogène et les difficultés d'extrapolation des résultats des études animales à l'homme.

Les différences de sensibilité d'une espèce à une substance donnée dépendent aussi des caractéristiques génétiques, pharmacocinétiques et environnementales. Les caractéristiques génétiques peuvent être d'origine maternelle (le poids de la mère par exemple), et/ou d'origine fœtale (le poids du fœtus...). L'accessibilité et les caractéristiques du placenta, ainsi que les différences qualitatives et quantitatives de métabolisme expliquent les différences au niveau pharmacocinétique. Enfin, les facteurs environnementaux tels que le régime alimentaire, l'âge de la grossesse, l'âge de la mère ou les caractéristiques sociales constituent les facteurs environnementaux.

- **La relation entre la dose administrée et l'effet observé⁶ :**

L'effet tératogène est en principe un **effet dose-dépendant**. L'embryon est doté d'une grande susceptibilité aux agents tératogènes par rapport à l'adulte. C'est pourquoi, un agent tératogène pour le fœtus ne sera pas forcément toxique pour la mère. Cela est dû à une vulnérabilité particulière de certaines cellules embryonnaires qui ne sont pas retrouvées chez l'adulte. De manière générale, plus la dose de médicament est importante, plus le risque d'interférer avec le développement embryonnaire normal est élevé.

L'effet tératogène d'une substance peut aussi varier en fonction de la durée du traitement. En général, des doses ponctuelles sont plus toxiques que des doses répétées au cours d'un traitement chronique.

- **L'accessibilité au produit de conception⁴ :**

Enfin, la capacité tératogène de l'agent dépend de son **aptitude à atteindre les tissus** en développement et donc d'initier un développement anormal. Il y a deux paramètres à prendre en compte pour expliquer ce point : tout d'abord la faculté de la substance à passer la barrière placentaire (c'est-à-dire ses caractéristiques physico-chimiques) et ensuite son pouvoir d'action sur l'embryon (qui dépend de l'âge de la grossesse).

b) Méthode d'évaluation des risques tératogènes d'une substance :

Les sources d'informations d'évaluation du risque tératogène sont peu nombreuses. En effet, les femmes enceintes et les enfants sont exclus des essais cliniques et leur inclusion dans des études épidémiologiques pose un problème éthique. Il existe cependant différentes méthodes pour affirmer qu'une substance peut présenter une embryotoxicité ou une fœto-toxicité. Le risque tératogène est d'abord estimé chez l'animal. Puis, il est évalué à partir des cas rapportés en post commercialisation et des études épidémiologiques mais qui restent plus rares.

(i) Les études animales :

Les études animales^[2,3,4,5,7,8] sont requises pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament depuis le drame du Thalidomide en 1962. Elles permettent d'identifier un danger, de rechercher un éventuel organe cible, d'évaluer une relation dose-effet, d'estimer une dose sans effet, de valider un risque identifié chez l'homme et d'étudier un mécanisme de tératogénicité.

Le principe de ces études repose sur la nécessité d'étudier les répercussions de toute nouvelle substance médicamenteuse sur chaque étape de la reproduction : la fertilité (sur le rat), la période embryonnaire (sur le rat et le lapin), la période foetale (sur le rat et le lapin), les phases péri- et post-natales (sur le rat) et les effets à distance³.

Au minimum, quatre lots d'animaux doivent être utilisés : un témoin négatif, un lot recevant une dose faible (5 à 10 fois la dose humaine), un lot recevant une dose intermédiaire (moyenne des doses fortes et faibles) et un lot recevant une dose forte (dose maximale tolérée).

Le type d'animal utilisé pour effectuer ces études est capital. L'animal idéal pour tester l'effet tératogène d'un médicament doit avoir les caractéristiques suivantes⁵ :

- l'animal doit être le plus proche possible de l'humain : mêmes caractéristiques d'absorption de métabolisation et d'élimination de la substance testée, mêmes conditions de passage trans-placentaire de la substance testée et de ses métabolites et un modèle de développement foetal semblable.
- les conditions d'élevage de l'animal doivent être aisées : facilement nourri, élevage économique, l'animal ne doit pas être violent.
- l'animal doit avoir des portées importantes et des gestations courtes.

Malheureusement, cet animal n'est pas connu à ce jour. Le lapin et les primates sont parfois considérés comme étant les animaux les plus appropriés pour ce type d'études. Cependant, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a émis des réserves quant à l'utilisation des rongeurs (souris, rat, lapin) pour effectuer ces études. En effet, l'OMS souligne, entre autre, qu'un résultat négatif chez une de ces espèces ne signifie pas une absence de risque chez l'homme. Les rongeurs sont néanmoins très utilisés pour effectuer ces études.

Lors des analyses des études animales, il faudra prendre en compte des différences significatives entre l'animal étudié et l'homme. Par exemple, avec la lovastatine, les résultats des études tératogènes effectuées chez le lapin devront être analysés avec précaution car le taux plasmatique foetal de lovastatine est estimé à 2% de celui de la mère alors que chez l'homme, ce taux peut atteindre 25 à 100 %. Ceci est dû au fait que la lovastatine passe peu la barrière placentaire chez le lapin⁷.

Il faut également noter que les études sur les rongeurs mésestiment le risque tératogène chez l'homme car les rongeurs ne sont pas exposés à une baisse accrue du taux de cholestérol au

cours de la gestation contrairement au fœtus humain. En effet, à la différence du fœtus humain, les rongeurs reçoivent une grande quantité de cholestérol de la mère en début de gestation ce qui va tamponner le déficit de synthèse embryonnaire induit par un possible passage trans-placentaire des hypolipémiants⁸. De plus, si l'on prend l'exemple des statines, elles n'induisent pas une baisse continue de la cholestérolémie chez les rongeurs⁷.

L'analyse des résultats expérimentaux doit prendre en compte la nature de l'effet malformatif, le niveau de doses par rapport à la dose thérapeutique et la toxicité maternelle³. Les résultats de ces études peuvent être positifs, négatifs, absents ou non fiables⁴.

En pratique, l'absence d'effet malformatif chez l'animal est un point rassurant. En effet, de manière générale, les médicaments tératogènes chez l'homme sont tératogènes chez l'animal³. Mais de nombreux médicaments, causant des effets toxiques chez l'animal à des doses très élevées, ne présentent aucune toxicité chez la femme enceinte². Les données animales sont surtout utilisées si les données chez l'homme sont insuffisantes pour conclure sur le pouvoir tératogène du médicament. Elles ne peuvent être appliquées sans risque à l'espèce humaine.

(ii) Les études épidémiologiques :

▪ Les études de cohorte³ :

Les études de cohorte confrontent l'issue des grossesses d'un groupe de femmes exposées à un médicament à celles d'un groupe de femmes non exposées. Les deux groupes sont suivis dès le début de la grossesse. Ces recherches échappent aux biais des études rétrospectives et leurs conclusions sont souvent considérées comme plus solides. Il y a cependant des difficultés d'interprétations compte tenu de la multiplicité des expositions simultanées et de l'importance des effectifs nécessaires pour affirmer que l'effet observé est bien dû au xénobiotique analysé. Les études prospectives permettent de détecter un risque particulier pour une substance étudiée.

▪ Les études cas témoins^[3,9] :

Les études cas-témoins sont des études rétrospectives qui consistent à comparer une population de nouveaux nés malformés à des témoins sans malformations. Les effectifs sont réduits par rapport aux études de cohorte, la durée d'étude est courte et le coût est peu important. L'inconvénient principal tient au biais qui peut s'introduire dans le choix de la

population témoin et du mode d'interrogatoire. Les études rétrospectives sont très utiles pour détecter si une substance peut provoquer un modèle particulier de malformation.

(iii) Les cas rapportés :

Les cas rapportés³ sont des observations éparses et isolées de malformations apparues chez des enfants de mères traitées pendant leur grossesse. Pris séparément, ces cas n'ont pas beaucoup de valeur sur le plan épidémiologique, mais leur convergence sur une anomalie bien spécifique peut attirer l'attention d'observateurs vigilants.

L'alerte est déclenchée par l'accumulation d'observations similaires, tant sur le plan de la période d'exposition (qui doit être chronologiquement compatible avec le type d'anomalie observée), que sur le plan de la nature de la malformation.

c) Conclusion sur le pouvoir tératogène d'une substance :

Les données cumulatives chez l'homme sont celles qui peuvent le mieux guider le clinicien. Si les notifications de cas sont peu utiles en pratique, les données épidémiologiques rigoureuses permettent d'estimer le risque encouru par la patiente.

En l'absence de données humaines, il est possible de se référer aux données pharmacocinétiques du médicament et aux conclusions des études animales.

Pour établir un lien de cause à effet entre un médicament et une anomalie congénitale, il faut établir une vraisemblance biologique c'est-à-dire expliquer l'effet pharmacologique qui a pu causer l'anomalie. Si le taux d'exposition est faible, il faudra qu'au minimum trois cas semblables soient déclarés. Si l'utilisation du médicament est plus fréquente, il faudra au moins que deux études épidémiologiques soient concordantes pour décrire ces effets. Il faut démontrer une forte probabilité d'association entre l'exposition et l'anomalie. La relation de la durée d'exposition avec la dose ingérée et la réponse observée doivent correspondre aux résultats des études expérimentales animales^[2,3,4].

1.3 Impacts des changements physiologiques de la grossesse sur la pharmacocinétique d'un médicament:

Les changements physiologiques au cours de la grossesse commencent au premier trimestre et sont plus marqués pendant le troisième trimestre. Ils affectent toutes les étapes de la pharmacocinétique du médicament : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. De plus, la plupart des médicaments atteignent le compartiment fœtal qui possède également des caractéristiques particulières. Nous parlerons dans un premier temps des données pharmacocinétiques chez la femme enceinte puis des caractéristiques propres au fœtus⁸.

a) Pharmacocinétique de la femme enceinte

(i) Absorption :

Au cours de la grossesse et surtout à la fin, le taux de progestérone augmente provoquant une relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux. En conséquence, la motilité intestinale diminue et le temps de contact avec les médicaments augmente. Il y a donc une diminution de la concentration maximum (C_{max}) et un prolongement du délai d'action. Dans le même temps, le débit cardiaque augmente, ce qui augmente le débit sanguin au niveau intestinal, pulmonaire et au niveau périphérique². Comme le débit sanguin augmente, l'absorption des médicaments au niveau intestinal, parentéral et pulmonaire augmente aussi.

Le pH gastrique est également modifié : il y a une diminution des sécrétions acides et une augmentation des sécrétions de mucus qui conduisent à une augmentation du pH. En conséquence, le degré d'ionisation des acides et bases faibles est modifié. L'absorption des acides faibles est réduite, celle des bases faibles est augmentée. Cependant en clinique, le pH influence peu les modifications d'absorption des médicaments ayant ces caractéristiques⁵.

Enfin, les nausées et vomissements très fréquents au cours du premier trimestre de la grossesse, peuvent réduire l'absorption du médicament et leur concentration maximale². Il convient donc de différer les prises médicamenteuses par rapport à la survenue des nausées.

De manière générale, l'absorption médicamenteuse est variable au cours de la grossesse et dépend notamment de la nature de la substance.

(ii) Distribution :

Pendant la grossesse, le volume plasmatique augmente de 50% et le volume d'eau corporelle totale atteint 8 litres. Ceci est en partie dû au volume occupé par le liquide amniotique, le

placenta et le fœtus² ainsi que par les œdèmes périphériques de la femme enceinte⁵. Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles est donc augmenté pendant la grossesse.

Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament respectent les formules suivantes :

- Calcul de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) en fonction de la dose ingérée (dose) et du volume de distribution (V_d) :

$$C_{\max} = \text{dose}/V_d$$

- Estimation de la demi-vie d'élimination (t_{1/2}) en fonction du volume de distribution (V_d) et de la clairance du médicament (Cl) :

$$t_{1/2} = V_d \times 0,693/Cl$$

Si le volume de distribution augmente, on observe donc une diminution de la C_{max} et une augmentation de la demi-vie d'élimination si la clairance est inchangée ou diminuée⁴. En conséquence, l'efficacité des substances hydrophiles est réduite.

Le volume de distribution des médicaments liposolubles est également augmenté car la masse adipeuse augmente de 3 à 4 kilogrammes en moyenne durant la grossesse. Cette modification n'est pas cliniquement significative. Cependant, si les médicaments liposolubles sont administrés sur une durée prolongée, ils peuvent s'accumuler dans la masse adipeuse. Les effets thérapeutiques et indésirables sont donc plus importants².

La concentration des protéines plasmatiques diminue également durant la grossesse suite à l'hémodilution. Le taux plasmatique d'albumine diminue par exemple de 20 à 30 % au cours de la grossesse. En effet, à partir du deuxième trimestre, l'augmentation du volume plasmatique n'est pas compensée par une augmentation de la production d'albumine. De ce fait, la capacité des protéines plasmatiques à lier les médicaments est également diminuée. Mais l'action du médicament ne sera pas forcément plus importante car d'autres modifications pharmacocinétiques et des changements physiologiques compenseront cette augmentation de fraction libre. Seuls les médicaments à forte liaison à l'albumine auront un effet significativement augmenté⁵.

(iii) Métabolisme :

La variation des taux d'œstrogène et de progestérone au cours de la grossesse est responsable d'une modification du métabolisme hépatique des médicaments. Par exemple, l'augmentation de la progestérone va être responsable d'une induction des cytochromes 2C9, 3A4, 2A6. Au contraire, elle provoquera une inhibition des cytochromes 1A2 et 2C19². L'inhibition des cytochromes provoquera une augmentation de l'efficacité des médicaments alors que l'induction diminuera les effets pharmacologiques.

(iv) Elimination :

Le flot sanguin rénal augmente de 60 à 80%. Le débit de filtration glomérulaire augmente de 50%. La réabsorption tubulaire diminue. La clairance atteint son taux maximal à la 34^{ème} SA et diminue lors de l'accouchement².

Les médicaments éliminés sous forme inchangée dans l'urine sont les plus concernés par ces modifications⁵. L'efficacité des médicaments hydrosolubles sera variable.

b) Pharmacocinétique chez le fœtus :

Le niveau d'albumine fœtale augmente durant le développement fœtal et atteint, durant le troisième trimestre de la grossesse un taux supérieur à celui de la mère. Un médicament non lié à l'albumine maternelle traverse donc le placenta par diffusion passive et se lie à l'albumine fœtale qui a une plus grande affinité que celle de la mère. De ce fait, le médicament s'accumule chez le fœtus ce qui augmente le risque d'effets toxiques².

Le pH sanguin du fœtus varie aussi durant la grossesse². Il est supérieur à celui de la mère au début de la grossesse et devient plus acide en fin de grossesse. Dans ce dernier temps, une base faible pourra donc diffuser à travers le placenta et s'ioniser dans le compartiment fœtal. Il y aura donc également accumulation du médicament.

Malgré une immaturité hépatique, le fœtus est capable de métaboliser les médicaments dès la 10^{ème} SA. Cependant, 50% de la circulation fœtale évite le foie et va directement vers les organes critiques tels que le cœur et le cerveau. Ce phénomène augmente les risques d'accumulation du médicament.

c) Conditions régissant la perméabilité placentaire :

La distribution fœtomaternelle joue un rôle clef dans la modification de la pharmacocinétique chez la femme enceinte et dans l'effet du médicament sur le fœtus. Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ont conduit à abandonner la notion fortement ancrée de « barrière » placentaire protectrice au profit de celle d'un placenta « zone d'échanges » entre la mère et le fœtus.

Un médicament administré à la mère qui traverse le placenta peut avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur l'embryon, le fœtus ou le nouveau né³.

Ainsi, un médicament de faible poids moléculaire, faiblement lié aux protéines plasmatiques, non ionisé et fortement liposoluble traverse le placenta par diffusion passive jusqu'à atteindre une concentration plasmatique en médicament égale entre la mère et le fœtus². Le passage trans-placentaire augmente durant le troisième trimestre de la grossesse car la surface d'échange entre la mère et le placenta augmente (elle passe de 3 m² à 13 m²), l'épaisseur du placenta diminue (de 25 µm à 2 µm) et le débit sanguin utérin augmente jusqu'à 500ml/min en fin de grossesse⁴.

Seul un médicament de haut poids moléculaire, très hydrophile ou fortement lié aux protéines plasmatiques ne passe pas ou très peu le placenta. C'est le cas par exemple de l'insuline, de l'héparine et du paracétamol⁵.

2) Les principales dyslipidémies :

Les dyslipidémies constituent un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Elles sont un enjeu majeur de santé publique. En effet, la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sont les complications le plus souvent tardives, de l'athérosclérose. L'athérosclérose est un phénomène inflammatoire artériel chronique, induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant.

Le dépistage des dyslipidémies doit être effectué chez tout sujet avec un risque cardiovasculaire élevé ou de façon systématique chez un sujet sans risque apparent et cela dès l'âge de 20 ou 25 ans ¹⁰. En 2006, les dyslipidémies sont responsables de 75% des décès d'origine vasculaires en France¹¹. En France, pour la même année, 19,9% des femmes âgées de 18 à 24 ans et 26,8% des femmes âgées de 30 à 54 ans présentent une dyslipidémie¹¹.

Nous rappellerons dans un premier temps quelques généralités concernant les dyslipidémies. Puis nous évoquerons les principales causes de dyslipidémies chez la femme en âge de procréer. Enfin, nous exposerons les influences mutuelles des dyslipidémies sur la grossesse et de la grossesse sur les dyslipidémies.

2.1 Rappels généraux : définition, classification et recommandations de prise en charge des dyslipidémies:

a) Définition des dyslipidémies :

Les dyslipidémies sont caractérisées par des valeurs anormales du bilan lipidique. L'exploration des anomalies lipidiques consiste à doser les taux plasmatiques des lipides sanguins qui sont le cholestérol total et les triglycérides. Le cholestérol plasmatique et les triglycérides sont transportés au niveau plasmatique par deux principaux types de lipoprotéines : les lipoprotéines de faible densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL)¹⁰.

Les LDL sont les lipoprotéines essentiellement responsables du transfert du cholestérol aux tissus périphériques¹².

Elles constituent la fraction la plus athérogène du cholestérol. En effet, le LDL cholestérol en excès se fixe à la paroi artérielle et s'oxyde ce qui active une cascade de réactions immunitaires et inflammatoires. Les macrophages phagocytent le LDL cholestérol en excès et

se transforment en cellules spumeuses qui forment une plaque fine et mince. Cette plaque athéromateuse peut se rompre à tout moment et provoquer un thrombus ¹³.

Les HDL transportent le cholestérol des tissus périphériques vers le foie pour qu'il y soit dégradé. Ainsi, un taux de HDL cholestérol inférieur à 0,4 g/L est considéré comme un facteur majeur de risque cardiovasculaire qui s'ajoute aux autres facteurs de risque. Au contraire une concentration supérieure à 0,6 g/L est considérée comme facteur protecteur permettant de soustraire un risque¹³.

Nombre de facteurs de risque cardiovasculaire	Taux de LDL cholestérol cible
Aucun facteur de risque	< 2,20 g/l
1 facteur de risque	< 1,90 g/l
2 facteurs de risque	< 1,60 g/l
Plus de 2 facteurs de risque	< 1,30 g/l
Haut risque cardiovasculaire	< 1 g/l

Tableau n°1 : Cible thérapeutique du taux de LDL cholestérol en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires¹⁰.

Les valeurs normales des paramètres mesurés dépendent du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires concomitants (figure 10). Pour rappel, les facteurs de risque cardiovasculaires sont : l'hyper LDL-cholestérolémie, l'âge, les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, le tabagisme, l'hyper tension artérielle, le diabète de type 2.

Un « haut risque cardiovasculaire » est caractérisé par la présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire (coronaire ou vasculaire) et/ ou d'un diabète de type 2 avec atteinte rénale ou associé à deux facteurs de risque¹⁰.

b) Classification des dyslipidémies :

La classification de Frederickson différencie les types de dyslipidémies selon la migration des lipoprotéines en électrophorèse. Elle est détaillée dans le tableau ci-après (tableau n°2).

Classification Internationale (Frederickson)	Fréquence	Chol	TG	Classification selon De Gennes
IIa	fréquent	+++	N	Hypercholestérolémies essentielles
IIb	fréquent	++	+	
III	rare	++	++	Hypertriglycéridémies majeures
I	très rare	N ou +	+++	
IV	fréquent	N ou +	++	
V	rare	N ou +	+++	

Tableau n°2 : Différents types de dyslipidémie et leurs principales caractéristiques¹⁴.

Chol : Taux de cholestérol plasmatique, TG : taux de triglycérides plasmatique, +++ : taux très augmenté, ++ : taux augmenté, N : taux normal.

c) Recommandations de prise en charge du patient dyslipidémique :

Tout sujet ayant un LDL-cholestérol supérieur à 1,60 g/l, ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, doit bénéficier d'une prise en charge diététique avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Cette prise en charge sera associée à un exercice physique régulier pour corriger une sédentarité excessive, à une limitation de la consommation d'alcool et à un contrôle du poids corporel¹⁵.

La prise en charge médicamenteuse sera entreprise dans deux situations distinctes :

- en prévention primaire, si le régime diététique de trois mois a été insuffisant pour réduire le taux de LDL cholestérol.
- en prévention secondaire ou en cas de haut risque cardiovasculaire, le traitement médicamenteux devra être instauré le plus rapidement possible, à la dose la plus faible possible en augmentant les posologies jusqu'à atteindre la posologie minimale efficace. Le traitement sera associé au régime diététique et à une réduction des facteurs de risque associés (sédentarité, tabagisme, surpoids)¹⁵.

Il est de plus recommandé de prescrire des traitements ayant démontré leur efficacité sur les événements cliniques par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité biologique. Ainsi, hormis la rosuvastatine, disponible récemment, dont les études de morbi-mortalité sont en cours, les autres statines ont toutes démontré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le gemfibrozil et la colestyramine ont également prouvé leur efficacité dans la prévention primaire et secondaire ¹⁵.

Les effets thérapeutiques apparaissent à partir de la quatrième semaine de traitement ¹⁵.

Les normolipémiants sont répartis en cinq classes principales qui diffèrent essentiellement par leur structure chimique et leur mode d'action : les statines, les fibrates, les résines séquestrantes d'acides biliaires, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol et l'acide nicotinique ¹⁶.

Les statines et les fibrates constituent les premières lignes de traitement. Cependant, les fibrates ne doivent pas être utilisés en première intention dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire.

Dans la seconde partie de ce travail, nous exposons les caractéristiques pharmacologiques et les données actuellement disponibles pour évaluer le pouvoir tératogène des statines et des fibrates.

2.2 Principales dyslipidémies chez la femme en âge de procréer :

Les maladies héréditaires, et notamment les hypercholestérolémies familiales, et les dyslipidémies secondaires constituent les principales causes de dyslipidémie chez la femme en âge de procréer.

A noter qu'aucune recommandation de traitement des dyslipidémies au cours de la grossesse n'a été publiée à ce jour par les autorités sanitaires.

a) Les Hypercholestérolémie préexistantes avant la grossesse :

L'hypercholestérolémie est caractérisée par une augmentation du taux plasmatique de cholestérol total sans augmentation du taux plasmatique de triglycérides.

Il existe deux types d'hypercholestérolémies : l'hypercholestérolémie polygénique et l'hypercholestérolémie familiale.

▪ **L'hypercholestérolémie polygénique :**

L'hypercholestérolémie polygénique est très fréquente dans la population générale. Elle est caractérisée par un taux de cholestérol total inférieur à 3g/L. Elle est due à des excès alimentaires par excès de consommation de graisses saturées. La mise en place d'un régime diététique suffit le plus souvent à la stabiliser¹⁶.

▪ **L'hypercholestérolémie familiale :**

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie mono-génique autosomique dominante. Il existe deux formes génétiques d'hypercholestérolémie familiale : la forme homozygote et la forme hétérozygote¹⁷

Elle est due, dans 70% des cas, à une mutation des gènes du récepteur du LDL cholestérol sur le chromosome 19 ou à une mutation de l'Apo B100 (ce qui diminue la reconnaissance de l'Apo B100 par les récepteurs au LDL)¹⁷. Suite à cette mutation, le catabolisme du LDL cholestérol sera diminué et le taux de LDL cholestérol sera augmenté¹⁸.

Au niveau clinique, on pourra observer des xanthomes qui sont des signes évocateurs d'un dépôt lipidique de LDL cholestérol¹⁷.

b) Les dyslipidémies secondaires :

Certaines pathologies métaboliques telles que le diabète, l'insuffisance rénale, l'hyperuricémie, un syndrome néphrotique ou une cholestase sont associés à des anomalies du bilan lipidique. C'est le cas également pour certaines pathologies hormonales (hypothyroïdie...), ou certaines prises médicamenteuses (contraceptifs oraux, bêta bloquants, corticoïdes...).

Dans les cas de dyslipidémies secondaires, le traitement de la cause diminuera l'anomalie lipidique. Cependant, un dosage à distance du bilan lipidique est conseillé afin d'évaluer une éventuelle disparition incomplète du désordre lipidique.

2.3 Grossesse et dyslipidémie :

La fin de la grossesse expose la femme enceinte à une modification de son profil lipidique. Son organisme doit s'adapter à une production accrue de lipides, à leur utilisation et à leur mise en réserve. En effet, elle doit pouvoir couvrir les besoins du fœtus en glucose et, en même temps, accumuler de l'énergie en vue du début de la lactation. Ces modifications

lipidiques peuvent exposer la femme atteinte de dyslipidémie à une aggravation de sa pathologie.

a) Influence de la grossesse sur le métabolisme lipidique :

L'augmentation des lipides plasmatiques est observée surtout pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse¹⁸. Cela correspond à une adaptation physiologique de l'organisme maternel, sous l'influence de variations hormonales.

(i) Influence sur le bilan lipidique :

▪ **Modification du taux plasmatique de cholestérol :**

La cholestérolémie augmente graduellement du début à la fin de la grossesse (en moyenne de 50 à 60% par rapport à la forme pré-gravidique). Le cholestérol libre semble augmenter plus vite que le cholestérol estérifié (forme de stockage et de transport du cholestérol). L'estérification du cholestérol est effectuée dans le plasma par la lécithine-cholestérol-acyltransférase (LCAT) et dans les tissus par l'AcylCoA-cholestérol-acyltransférase (ACAT). Durant la grossesse, la LCAT semble diminuer¹⁹.

Ces variations de la cholestérolémie résultent de l'augmentation des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et des lipoprotéines LDL²⁰.

Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines LDL augmente en moyenne de 29%. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines HDL augmente durant le premier trimestre de grossesse et atteint son taux maximal (25%) au deuxième trimestre. Il diminue pendant le troisième trimestre mais reste supérieur de 15% au niveau pré-gestationnel²⁰.

▪ **Modification du taux plasmatique de triglycérides :**

Les triglycérides augmentent plus rapidement que le cholestérol total¹⁸. L'augmentation des triglycérides plasmatiques est maximale au troisième trimestre de la grossesse (jusqu'à deux fois la normale). Le pourcentage d'élévation se situe entre 160 et 175% à la fin de la grossesse¹⁹. Le retour aux concentrations pré-gravidiques s'effectue en général 6 semaines après l'accouchement²⁰.

(ii) Influence au niveau des lipoprotéines :

L'augmentation du taux plasmatique de triglycérides est directement en rapport avec l'augmentation de la synthèse hépatique des VLDL²⁰. La concentration plasmatique des

VLDL augmente de 3 à 4 fois en fin de grossesse. Il n'y a pas de modification de leur composition¹⁹.

En conséquence de l'augmentation de la production des VLDL, le taux plasmatique des LDL augmente. Cette augmentation est estimée à 36% au cours de la grossesse. Les apolipoprotéines B (apolipoprotéines de structure des VLDL et des LDL) augmentent également de 56%²⁰.

Le taux de HDL augmente jusqu'au deuxième trimestre de grossesse puis diminue pendant le troisième trimestre. La composition des HDL est modifiée au cours de la grossesse. En effet, l'apolipoprotéine A constitutive du HDL augmente de 30% durant toute la durée de la grossesse. Les HDL s'enrichissent alors en triglycérides et s'appauvrissent en cholestérol au²⁰. En conséquence de l'inhibition de l'expression de la lipase hépatique, on observe donc en fin de grossesse, de grosses lipoprotéines de HDL pauvres en cholestérol, riches en triglycérides et avec un taux de phospholipides conservés.

(iii) Mécanismes évoqués :

Une corrélation positive a été décrite entre les variations des concentrations lipidiques et celles de l'œstradiol, de la progestérone et de l'hormone placentaire lactogène.

▪ Rôle des œstrogènes :

Les œstrogènes sont responsables de la majorité des effets sur le métabolisme lipidique.

Ils augmentent la production hépatique des VLDL, principaux transporteurs des triglycérides ce qui conduit à une augmentation du taux de triglycérides²⁰.

Les œstrogènes augmentent également la production de l'apolipoprotéine A1, constitutive des HDL.

Ils répriment l'expression de la lipase hépatique, ce qui modifie la composition des lipoprotéines.

▪ Rôle de la progestérone :

La progestérone naturelle dépourvue d'effets androgénique n'affecte pas les concentrations de lipoprotéines et ne semble pas intervenir dans les modifications lipidiques de la grossesse. Cependant, il n'est pas exclu que les concentrations élevées de progestérone naturelle, comme celles atteintes au cours du troisième trimestre de grossesse, puissent jouer un rôle²⁰.

▪ **L'hormone placentaire lactogène :**

L'hormone lactogène placentaire ou hormone chorionique somatotropique est synthétisée par le placenta. Au deuxième trimestre de grossesse, elle augmente la lipolyse tissulaire.

Au total, il se crée un certain équilibre entre des modifications plutôt pro-athérogènes (élévation du cholestérol LDL, des triglycérides et de l'Apo B) et celles à tendance protectrice (élévation des HDL et élévation tardive de l'apo A1). Cependant, la balance semble pencher du côté pro athérogène. .

b) Influence des dyslipidémies sur la grossesse :

Les dyslipidémies primaires et secondaires sont le plus souvent aggravées au décours de la grossesse ²⁰.

(i) Influence de l'hypertriglycémie gestationnelle sévère au niveau maternel et fœtal :

L'élévation physiologique des triglycérides au cours de la grossesse peut évoluer vers une hypertriglycémie majeure (triglycémie plasmatique supérieure à 10g/l). Cette pathologie affecte des patientes qui ont déjà des dyslipidémies pré-existantes idiopathiques, génétiques ou éthyliques. Elle peut également apparaître dans le cas d'un diabète ¹⁴.

L'hypertriglycémie gestationnelle engage le pronostic vital fœtal et maternel. Au niveau fœtal, elle augmente le risque de pré éclampsie ou d'apparition de macrosomie fœtale. Au niveau maternel, si le taux plasmatique de triglycérides est supérieur à 10g/l, des zones d'ischémie tissulaire pancréatique vont se constituer. Il y aura alors une augmentation de la libération des enzymes pancréatiques responsables de la dégradation des lipoprotéines. Les lipides dégradés se déposeront ce qui entretiendra l'ischémie et conduira à la pancréatite aigue. La pancréatite aigue est la complication la plus fréquente et la plus grave de ces hypertriglycémies. En effet, la mortalité maternelle et fœtale liée à ces pancréatites est de 15 à 20 %. De plus, elle augmente de 60% la menace d'accouchement prématuré ¹⁴.

(ii) Influence de l'hypercholestérolémie gestationnelle sur le fœtus :

Chez la mère, les dépôts extravasculaires de cholestérol peuvent s'accroître. Il y aura alors apparition d'arcs cornéens ou accentuation des xanthomes tendineux²⁰.

L'hypercholestérolémie maternelle influence également la formation d'athérosclérose fœtale²¹. En effet, les dépôts athéromateux au niveau de l'aorte fœtale sont plus étendus chez les fœtus de mère atteintes d'hypercholestérolémie que chez celle n'en présentant pas²¹. Les mêmes conclusions ont été tirées chez des mères atteintes d'hypercholestérolémies gestationnelles¹⁵.

Le suivi clinique des enfants de 1 à 14 ans montre que, malgré un taux de cholestérol normal, la plaque d'athérome progresse plus vite chez les nouveaux nés de mères atteintes d'hypercholestérolémie. Ces observations ont été confirmées par des études animales¹⁵.

Les modifications physiologiques du bilan lipidique de la femme enceinte exposent donc le fœtus et la mère à des complications qui peuvent être graves. La prévention et le mode de prise en charge de ces pathologies nécessite une évaluation du pouvoir tératogène des statines et fibrates, les deux classes d'hypolipémiants recommandées pour la prise en charge des dyslipidémies. Dans la deuxième partie de ce travail, nous exposons les données pharmacologiques et pharmacocinétiques de ces deux classes pharmacologiques. Puis, nous effectuons une revue de la littérature afin d'évaluer les données sur le pouvoir tératogène de ces molécules.

Titre 2 : Données tératogènes sur les statines et les fibrates :

Les statines sont le traitement de première intention des dyslipidémies. En France, pour l'année 2008, elles représentaient 76% du montant annuel des remboursements par l'assurance maladie. Pour la même année, il a été recensé plus de 18 millions de prescriptions de statines. 287 000 d'entre elles concernaient des patients âgés de 20 à 39 ans. Pour cette tranche d'âge, l'atorvastatine est la statine la plus prescrite devant la rosuvastatine¹.

Pour les années 2006 à 2008, les prescriptions de fibrates représentaient 20 % des prescriptions de la classe des hypolipémiants. Depuis 2006, il apparaît que les prescriptions de fibrates ont baissé de 12% chaque année. Quelque soit l'année étudiée, le fénofibrate reste la molécule la plus prescrite de cette classe (83% des prescriptions) suivie par le ciprofibrate¹.

1) Données tératogènes sur les statines :

Actuellement, 5 statines sont commercialisées en France : la pravastatine (Elisor[®], Vasten[®]), la simvastatine (Lodales[®], Zocor[®]), la fluvastatine (Fractal[®], Lescol[®]), l'atorvastatine (Tahor[®], Caduet[®] (atorvastatine + amlodipine)), et la rosuvastatine (Crestor[®]). La lovastatine, commercialisée aux Etats Unis, n'est pas présente sur le marché français. Nous décrirons quand même ses caractéristiques pharmacologiques car de nombreuses études ont été menées durant la grossesse avec cette molécule.

La lovastatine et la simvastatine ont été mises sur le marché en 1988, puis la pravastatine en 1989, l'atorvastatine en 1997, la fluvastatine en 2001 et enfin la rosuvastatine en 2003.

En 2008, l'atorvastatine représentait 38% des parts du marché français, suivie par la rosuvastatine (18%), la pravastatine (14%), la simvastatine (12%) et enfin la fluvastatine (6%)¹.

Il est d'ailleurs intéressant de constater que la rosuvastatine est la 2nde statine la plus prescrite alors que c'est la dernière statine mise sur le marché.

Les différences de part de marché entre les statines mais également leur date de mise sur le marché sont à prendre en compte dans l'analyse des données de la littérature.

1.1 Caractéristiques pharmacologiques des statines :

Les statines sont indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies pures, dans les dyslipidémies mixtes et dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes.

Elles sont également prescrites en prévention primaire et secondaire de l'infarctus du myocarde¹³.

a) Mécanisme d'action des statines :

(i) Effets lipidiques :

Les statines agissent par inhibition compétitive de l'hydrométhylglutaryl CoA réductase (HMG CoA réductase) par leur unité dihydroxyhéptanoïque. L' HMG CoA réductase est l'enzyme limitante de la synthèse du cholestérol. Le groupe acide libre des statines est ionisé au pH physiologique. Il effectue des liaisons électrostatiques avec une partie du site d'action de l'enzyme. La synthèse endogène de cholestérol est donc réduite et on observe une diminution du taux de cholestérol intracellulaire ce qui permet l'activation du gène du récepteur au LDL et par conséquent favorise la recapture au niveau hépatique des particules de LDL circulantes. Ainsi, les essais cliniques ont montré que toutes les statines augmentaient significativement les paramètres lipidiques tels que le LDL-cholestérol et, dans une moindre mesure, le HDL-cholestérol et les triglycérides²².

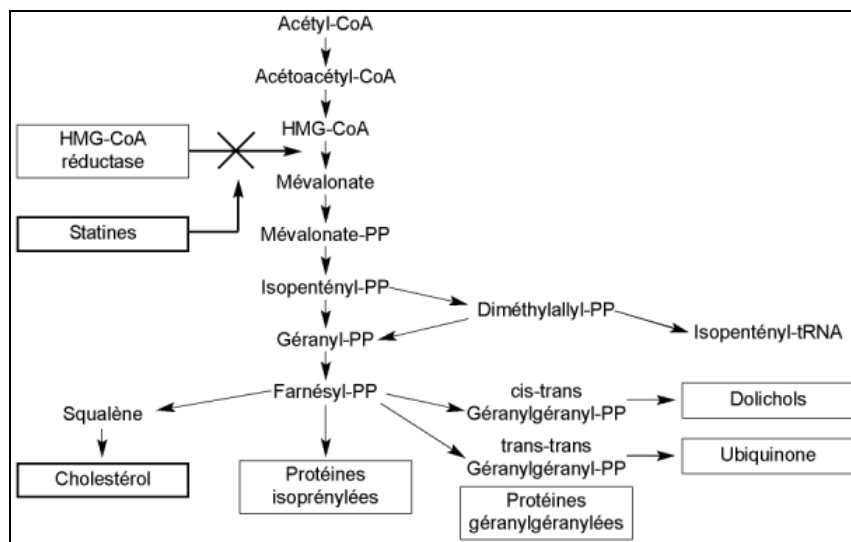


Figure n°3 : Illustration de l'action des statines, mécanisme d'action principes des statines²².

(ii) Effets pléiotropes :

Les statines ont également des propriétés pléiotropes, c'est-à-dire des effets qui se manifestent indépendamment de leur principal mécanisme d'action. Ces effets s'expliquent par l'inhibition de l' HMG CoA réductase au niveau des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses et de certaines cellules immunitaires (monocytes et macrophages)²².

Ces effets se manifestent par une réduction de la progression de la plaque athéromateuse, des marqueurs vasculaires de l'inflammation (par inhibition de l'adhésivité des leucocytes et de leur extravasation dans les zones d'inflammation) et par une amélioration de la dysfonction endothéliale via une augmentation des taux plasmatiques de monoxyde d'azote (NO), puissant vasodilatateur coronarien.

b) Propriétés pharmacocinétiques des statines :

Les différentes statines n'ont pas les mêmes propriétés pharmacocinétiques (Tableau 3).

La demi-vie d'élimination des statines est très variable d'une molécule à l'autre. La pravastatine et la fluvastatine ont les plus courtes demi-vies (environ 2 heures). Au contraire, l'atorvastatine et la rosuvastatine ont des demi-vies très longues (plus de 10 heures). Leur risque d'accumulation chez le fœtus sera donc plus élevé.

Concernant la solubilité des différentes molécules, la pravastatine et la rosuvastatine se distinguent par leur caractère hydrophile. Les autres statines sont des molécules lipophiles. Leur degré de lipophilie est le suivant : la simvastatine est la plus lipophile suivie de la lovastatine puis de l'atorvastatine et enfin de la fluvastatine. Plus la molécule est lipophile, plus le passage au niveau fœtal est important. Si on considère la solubilité des molécules, la pravastatine et la rosuvastatine sont donc les statines susceptibles de moins passer la barrière placentaire.

La forte liaison aux protéines plasmatiques (supérieure à 90%) de la majorité des statines (sauf la pravastatine qui se lie à 50%) est également un élément important à prendre en compte. En effet, plus le médicament est lié aux protéines plasmatiques maternelles, moins il traversera le placenta par diffusion passive. Ainsi, le risque d'accumulation chez le fœtus sera diminué. Selon ce paramètre, la pravastatine sera donc plus susceptible de passer la barrière placentaire.

La lovastatine, l'atorvastatine et la simvastatine sont métabolisées par le cytochrome P450 de type 3A4 (CYP 3A4). La pravastatine est faiblement métabolisée par ce cytochrome. La rosuvastatine et la fluvastatine sont également métabolisées par le CYP 2C9. Le fœtus ne possède pas les cytochromes CYP450 3A4 et 2C9, il ne peut donc pas métaboliser ces molécules. En conséquence le risque d'accumulation de ces molécules au niveau fœtal sera important. Au contraire, de ce point de vue, la pravastatine est la molécule qui sera le moins susceptible de s'accumuler au niveau fœtal.

L'atorvastatine est la seule molécule de la classe thérapeutique des statines à voir une masse moléculaire supérieure à 500 Daltons (538 Daltons). Il faut souligner que plus le poids moléculaire d'une substance est faible, plus elle est susceptible de diffuser à travers la barrière placentaire. On admet que les substances de poids moléculaires inférieurs à 600 Daltons peuvent franchir la barrière placentaire. Ainsi, en considérant le poids moléculaire, l'atorvastatine sera la statine qui sera la moins susceptible de diffuser au niveau du compartiment fœtal.

Propriétés	Simvastatine ²³	Lovastatine ²²	Atorvastatine ²⁴	Fluvastatine ²⁵	Rosuvastatine ²⁶	Pravastatine ²⁷
Demi-vie d'élimination : t _{1/2} (h)	1,9 h	3 h	14 h	1,4 à 3,2 h	19 h	1,5 à 2 h
Solubilité	Lipophile	Lipophile	Lipophile	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile
Liaisons protéines plasmatiques : (%)	> 95 %	> 95%	95 %	> 98 %	90 %	50 %
Métabolisme hépatique :	CYP 450 3A4	CYP 450 3A4	CYP 450 3A4	CYP 450 2C9	CYP 450 2C9	faible
Poids moléculaire (en Daltons)	418	/	538	411	481	446

Tableau n°3 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des statines.

Le choix thérapeutique, chez la femme enceinte, visera à privilégier une molécule de haut poids moléculaire, hydrophile, possédant la plus courte demi-vie possible, peu métabolisée au niveau hépatique et fortement liée aux protéines plasmatiques.

La pravastatine, malgré son faible taux de liaison aux protéines plasmatiques, semble être la statine dont les propriétés pharmacocinétiques se rapprochent le plus de ces caractéristiques.

L'atorvastatine, malgré son poids moléculaire élevé, sera par contre la statine la plus susceptible de s'accumuler au niveau fœtal.

1.2 Revue de la littérature concernant le pouvoir tératogène des statines :

Afin de faciliter la lecture des données de la littérature, nous avons choisi d'exposer les données en suivant toujours la même méthodologie.

Dans la première partie, nous décrivons les études générales menées sur la tératogénicité des statines.

Dans un second temps, nous exposerons en détail les données disponibles pour chaque molécule en exposant les données de la littérature concernant l'exposition animale et l'exposition en cours de grossesse. Puis, nous relatons les données du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Enfin, nous avons exploité les notifications recueillies par le réseau des centres de pharmacovigilance regroupées dans la base Terappel. Les cas anormaux sont décrits pour chaque molécule sous forme de tableau.

A la fin de chaque molécule, nous résumons l'ensemble des données disponibles.

En annexe 1, un tableau récapitule le nombre de cas décrits et les principales anomalies retrouvées dans la littérature.

En annexe 3, nous définissons les principales malformations citées dans les parties « récapitulatifs des données ».

a) Données générales sur le potentiel tératogène des statines :

(i) Données de la littérature :

☺ **Données de Edison et al (2004)⁸ : Synthèse des observations de grossesse chez des femmes exposées à une statine, notifiées auprès de la Food and drug administration (FDA) :**

▪ **Méthodologie de l'étude :**

Des auteurs ont réalisé une synthèse des observations de grossesses chez des femmes exposées à une statine, notifiées auprès de la FDA.

Le recueil des données a eu lieu entre 1987 et 2001.

Les comorbidités (maladie, traitement, alcool, tabac) sont précisées pour chaque naissance anormale.

La majorité des expositions ont eu lieu pendant le premier trimestre de grossesse et l'arrêt de la statine a eu lieu entre la quatrième et la dixième SA.

▪ **Résultats de l'étude :**

214 expositions ont été recensées.

- 144 grossesses ont été exclues : 48 interruptions volontaires de grossesses (IVG) sans relation avec l'état du fœtus, 45 fausses couches spontanées (FCS), 21 cas avec une issue pathologique imputée à une maladie maternelle, familiale ou à des anomalies chromosomiques, 5 cas de désordres néonataux transitoires ou des désordres de développement neurologique, 25 femmes perdues de vue

- 70 grossesses ont abouti à : 40 naissances normales, 5 morts in utero, 4 retards de croissance intra utérin dont un porteur de malformations, 22 cas de malformation qui ont fait l'objet d'une analyse détaillée : 4 étaient des anomalies du système nerveux central et 5 des anomalies des membres chez 8 enfants au total (un enfant avait les 2 types de malformations). Les 4 anomalies du SNC étaient 1 cas de spina bifida et 3 cas de malformations médianes sévères du SNC, dont 1 cas d'holoposcéphalie, une malformation cérébrale qui résulte d'un défaut de clivage médian du cerveau embryonnaire.

Les 5 anomalies des membres étaient unilatérales. Elles comportaient des raccourcissements des os longs et des aplasies ou hypoplasies des extrémités.

2 cas de malformations multiples répondaient à une définition du syndrome de VACTERL, constituée d'au moins 3 types d'anomalies : vertébrale, anale, trachéale, œsophagienne, rénale, cardiaque et des membres.

Nous reviendrons en détail sur les 8 observations d'anomalie pour chaque molécule concernée.

- **Limites de l'étude :**

Le nombre de cas décrits est faible ce qui diminue sa puissance statistique.

De plus, certaines naissances anormales étaient exposées à d'autres facteurs de risque que les statines.

Enfin, cette étude ne prend pas en compte les interruptions thérapeutiques de grossesse au premier trimestre, les maladies maternelles aiguës, les affections néonatales transitoires et les défauts neuro-développementaux.

☺ **Données de Petersen et al (2008)²⁸ : 22 cas de grossesses exposées au premier trimestre rapportés dans une étude rétrospective qui analyse les données de deux grandes études cas contrôle : National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) et Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (SEC-BDS):**

- **Méthodologie de l'étude :**

Les auteurs ont repris 2 grandes études : la NBPDS et la SEC-BDS.

Le recueil des données a été effectué par recueil téléphonique après la naissance de l'enfant entre Octobre 1997 et Septembre 2003 pour la NBPDS et entre Novembre 1999 et Juillet 2006 pour la SEC-BDS.

Les cas concernent des nouveaux nés qui présentaient des malformations et qui ont été exposés à une statine depuis un mois avant la conception et pendant toute la durée de la grossesse. Les cas incluent les nouveaux nés, les morts fœtales et les interruptions de grossesse.

Les facteurs de risque et maladies associés lors de la grossesse sont décrits (diabète, obésité).

La majorité des expositions ont eu lieu au cours du premier trimestre.

▪ **Résultats de l'étude :**

- **26 grossesses** sont décrites dans l'étude NBDPS : 10 naissances normales, 1 FCS, 2 IVG après diagnostic prénatal d'anencéphalie, 13 naissances avec malformation.

Parmi les naissances pathologiques, on retrouve 11 anomalies isolées (7 cas d'anomalies cardiaques, 2 cas d'anomalies palatines (fissure palatine et/ou labiale), et 2 anomalies de fermeture du tube neural) et 2 cas avec de multiples anomalies

Seules 2 mères d'enfants nés avec des malformations ne présentaient aucune comorbidité.

L'âge moyen maternel était de 32 ans (mère âgées de 22 à 43 ans).

- **L'étude SEC BDS rapporte 9 naissances d'enfants avec une malformation :**

Parmi les 9 cas, 8 sont considérés comme des atteintes isolées et un cas était de syndrome malformatif (trisomie 21). Les auteurs rapportent 5 cas d'anomalies cardiaques (dont 3 décrits comme mineurs), 2 cas de fissures labiales et un cas d'hypospadias.

Seules 2 mères d'enfants nés avec des malformations ne présentaient aucune comorbidité.

L'âge moyen maternel est de 35 ans (mère âgées de 27 à 40 ans).

▪ **Limites de l'étude.**

L'étude a été menée par recueil téléphonique de manière rétrospective après que l'enfant soit né et de nombreuses femmes n'ont pas répondu aux appels, ce qui explique le faible nombre de cas.

L'analyse rétrospective est difficile et expose à un plus grand risque d'oubli de données.

Beaucoup de femmes présentaient aussi des facteurs de risque tels que le diabète, l'obésité ou les deux ce qui augmente le risque de malformations à la naissance.

▪ **Conclusions des auteurs :**

Les cas décrits dans cette étude ne sont pas comparables à ceux décrits dans la synthèse des notifications de la FDA.

Les auteurs ne tirent aucune conclusion compte tenu du faible nombre de cas décrits.

☺ **Données de Ofori et al (2007)²⁹ : Etude Québécoise sur 3 groupes de femmes :**

▪ **Méthodologie de l'étude :**

Cette étude est une étude cas-contrôle : le groupe « cas » regroupe des enfants nés avec une anomalie congénitale diagnostiquée durant la 1^{ère} année de vie, le groupe « contrôle » est représenté par des enfants nés sans anomalie congénitale.

Les données ont été recueillies à partir de données issues des registres de la Régie de l'Assurance maladie du Québec, de Med-Echo et de l'institut démographique du Québec entre le 01/01/1997 et le 30/06/2006.

Les comorbidités et les traitements des patientes ont été pris en compte.

L'échantillon de l'étude est composé de **288 femmes** divisées en 3 groupes :

- **Groupe A** : femmes prenant des statines avant la grossesse et pendant le premier trimestre.
- **Groupe B** : femmes prenant des fibrates ou acide nicotinique avant la grossesse et pendant le premier trimestre.
- **Groupe C** : femmes ayant pris des statines avant la grossesse.

▪ **Résultats de l'étude :**

Ce registre inclus 110 313 femmes. Parmi elles :

- **153 femmes ont reçu une statine durant le 1^{er} trimestre de grossesse (groupe A) :** On note 69 issues normales (45%) dont 3 malformations (4,69%), 52 FCS (34%) et 32 IVG (21%).

3 nouveaux nés présentaient des malformations : anomalies cardiaques non spécifiées (lovastatine), défaut de septum atrial (simvastatine), défaut de septum ventriculaire (atorvastatine).

- **29 femmes ont reçu un fibrate ou de l'acide nicotinique (groupe B) :** On note 15 issues normales (52%) dont 4 malformations (21,43%), 10 FCS (34%) et 4 IVG (14%).

4 nouveaux nés présentaient des anomalies congénitales (cardiaque, musculo-squelettique, oculaire et une sclérose tubéreuse). Toutes ces anomalies sont survenues sous fénofibrate.

- **106 femmes ont reçu une statine dans la période comprise entre 1 an avant la conception et 1 mois avant la conception (groupe C) :** On note 67 issues normales (63%) dont 7 malformations (10,45%), 29 FCS (27%) et 10 IVG (10%).

7 malformations décrites dont 4 sous atorvastatine (une anomalie des membres inférieurs, 2 défauts du septum ventriculaire et une déformation du pied), 2 sous simvastatine (une anomalie musculo-squelettique et un défaut du septum atrial) et une anomalie du système respiratoire non détaillée sous lovastatine.

Au total, l'Odd Ratio (OR) ajusté pour les anomalies congénitales dans le group A comparé au groupe C était de 0,36 (intervalle de confiance à 95% (0,06, 2,18)).

▪ **Limite de l'étude :**

L'échantillon analysé est petit donc l'analyse manque de puissance statistique.

Cette étude est en partie rétrospective. On peut également noter une absence de données chez les enfants non nés.

▪ **Conclusions des auteurs sur le pouvoir tératogène des statines :**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'apparition de malformations ou de fausses couches spontanées dans les différents groupes. Aucun modèle de malformation n'a été retrouvé.

☺ **Données de Wolfgang et al (2004)³⁰ : Suivi à posteriori pendant 10 ans , de 45 grossesses exposées à des statines en comparaison à un groupe témoin :**

▪ **Méthodologie de l'étude :**

Les données sont issues du registre d'information tératologique de Ravensburg (Allemagne).

Le recueil de données a eu lieu de 1994 à 2004.

Les comorbidités et traitements concomitants ne sont pas rapportés.

L'analyse des données a été effectuée par le « test du Chi carré ». L'analyse des données a été effectuée par le « test du Chi carré ».

▪ **Résultats de l'étude :**

- **Groupe exposé:** 10 femmes sous atorvastatine, 4 sous cérvastatine, 5 sous fluvastatine, 9 sous lovastatine, 6 sous pravastatine et 11 sous simvastatine :

Les auteurs rapportent 33 naissances normales, 6 FCS, 6 IVG, 3 naissances de nouveaux nés présentant des anomalies congénitales.

Les malformations décrites sont :

- 2 hernies ombilicales après traitement par Lovastatine
- 1 persistance du canal artériel après exposition à la simvastatine

○ **Comparaison des résultats avec le groupe témoin :**

Le pourcentage d'IVG est plus important dans le groupe exposé (13,3%) que dans le groupe témoin (2,1%) ($p < 0,001$). Le taux de FCS ne diffère pas significativement entre les deux groupes (15,4% dans le groupe exposé contre 11,4% dans le groupe témoin). Le nombre de survenue d'anomalies congénitales ne diffère pas non plus entre les deux groupes (3/33=9,1% dans le groupe exposé contre 19/459=4,1% dans le groupe témoin) ($p = 0,18$).

▪ **Limites de l'étude :**

L'échantillon décrit est petit et les comorbidités et les autres traitements ne sont pas rapportés dans l'analyse des données.

▪ **Conclusions des auteurs :**

Le nombre d'IVG dans le groupe des femmes traitées par statines est plus élevé que dans le groupe témoin.

Les informations contenues dans cette étude sont trop faibles pour pouvoir conseiller l'utilisation des statines pendant la grossesse. En conséquence, les auteurs conseillent d'utiliser un moyen de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer traitées par statines.

☺ **Données de Winterfeld et al (2010)³¹ : Comparaison d'un groupe exposé aux statines à un groupe témoin :**

▪ **Méthodologie de l'étude :**

Cette étude est une étude multicentrique (11 centres). Les données ont été recueillies entre 1990 et 2009. Les expositions aux statines ont eu lieu au premier trimestre. Les comorbidités ne sont pas spécifiées.

▪ **Résultats de l'étude :**

- **Groupe exposé composé de 249 femmes :** 124 femmes traitées par simvastatine, 67 par atorvastatine, 32 par pravastatine, 18 par rosuvastatine, 7 par fluvastatine, 1 par céruvastatine.
- Groupe témoin constitué de 249 femmes non exposées aux statines.

Le nombre de naissances anormales n'est pas significativement différent entre les deux groupes étudiés : 4% dans le groupe statine contre 2,7% dans le groupe témoin. L'OR est à 1,53 ; Intervalle de confiance à 95% : 0,52-4,48 ; p=0,44.

Après ajustement des facteurs confondants tels que l'âge maternel et l'âge gestationnel, le taux de FCS est significativement le même dans les deux groupes.

Le nombre d'issue normale de grossesse est plus faible dans le groupe exposé : 8,8% dans le groupe statine contre 4% dans le groupe témoin; p=0,05.

Les naissances prématurées sont plus fréquentes dans le groupe exposé : 16,1% dans le groupe statine contre 8,5% dans le groupe témoin. OR=2,07 ; IC : 1,12-3,84 ; p=0,02.

L'âge gestationnel à la naissance (moyenne de 39SA pour les deux groupes, p=0,27) et le poids du nouveau né (3280grammes pour le groupe statines et 3250 grammes pour le groupe témoin) ne diffèrent pas d'un groupe à l'autre.

▪ **Conclusions des auteurs :**

Aucun effet tératogène des statines n'a pu être démontré au cours de cette étude. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas étudiés, les statines restent toujours contre indiquées pendant la grossesse. Les auteurs soulignent que ces résultats restent encourageants en cas d'exposition involontaires aux statines.

☺ **Données de Taguchi et al (2008)³² : Un groupe de 64 grossesses exposées aux statines pendant le premier trimestre de grossesse comparées à un groupe témoin de 64 femmes sans exposition connue à des agents tératogènes :**

▪ **Méthodologie de l'étude :**

Le recueil des données a été fait à l'hôpital des enfants malades de Toronto (Canada).

Les grossesses ont été déclarées entre 1998 et 2005.

C'est une étude de cohorte observationnelle prospective.

L'appariement des groupes a été fait pour l'âge maternel, la parité, les avortements spontanés antérieurs, les habitudes de tabagisme, la consommation d'alcool, l'âge gestationnel.

Les facteurs maternels ont été pris en compte : poids avant la grossesse, prise de poids pendant la grossesse, et maladies préexistant ou survenant durant la grossesse. Ainsi, 33% des femmes dans le groupe exposé avait des comorbidités chroniques.

Les femmes traitées par d'autres agents tératogènes ont été exclues de l'étude.

Parmi les 64 femmes exposées, 9 étaient exposées à la simvastatine, 46 à l'atorvastatine, 6 à la pravastatine, 3 à la rosuvastatine.

▪ **Résultats de l'étude :**

Les taux de FCS et de malformations majeures sont statistiquement comparables dans les 2 groupes. A noter que les nouveaux nés de mères exposées aux statines présentent des poids corporels plus faibles et un âge gestationnel plus court.

Aucune différence dans le taux de malformations majeures n'a été observé entre les cas (1/45) et les contrôles (3/45) ($p=0.38$)

3 ITG ont également été rapportées dans le groupe statine mais aucune n'était rapportée à une anomalie fœtale détectée.

▪ **Limites de l'étude :**

L'échantillon étudié reste faible ce qui lui confère une faible puissance statistique ($\alpha 0,05$).

Certaines statines ne sont pas représentées (cas de la lovastatine par exemple).

Les femmes traitées par statines présentent de nombreuses comorbidités. Pour une majorité d'entre elles, le poids avant la grossesse était important et le groupe statine contenait un plus grand nombre de femmes diabétiques.

▪ **Conclusions des auteurs :**

Les auteurs soulignent que le plus petit poids de naissance et l'âge gestationnel plus court peuvent s'expliquer par l'existence de comorbidités plus importantes dans le groupe statines. Les auteurs déconseillent l'utilisation des statines au cours de la grossesse. En cas d'exposition au début d'une grossesse méconnue, mieux vaut interrompre le traitement par statine dès le diagnostic de la grossesse et proposer une échographie morphologique ciblée.

(ii) Avis des sites de réprotoxicité et des instances officielles :

✓ **Conclusions générales des sites spécialisés dans la réprotoxicité :**

- Le **CRAT** (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) donne le même avis pour toutes les statines. Il estime que, bien que les données publiées chez la femme enceinte soient peu nombreuses, aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. En prévision d'une grossesse, dans la plupart des cas, le traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie peut être suspendu pendant toute la durée de la grossesse. Lors de la découverte d'une grossesse en cours de traitement, il convient de rassurer la patiente quant au risque malformatif des statines. Dans la plupart des cas, le traitement par inhibiteur de la HMG-CoA réductase peut être interrompu pendant la durée de la grossesse.

- La base de données **TERIS** (Teratogen Information System) estime que les données qualitatives et quantitatives disponibles pour évaluer le pouvoir tératogène des statines sont très limitées. Le risque n'est pas déterminé^[33,34,35,36,37]

✓ **Conclusions des agences de santé officielles :**

- La **FDA** classe les statines avec un facteur de risque X^[38,39,40,41]. Le facteur de risque X correspond aux molécules pour lesquelles le risque foetal a été démontré soit par des études animales soit par des expériences humaines et pour lesquelles leur utilisation au cours de la grossesse n'apporte aucun bénéfice. Ces molécules sont contre-indiquées chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir⁴².

Nous n'avons pas retrouvé les avis des agences françaises (AFSSAPS, HAS) et européenne (EMA).

b) Données sur l'atorvastatine:

❖ Tahor[®] et Caduet[®] (atorvastatine + amlodipine) (laboratoire Pfizer)

(i) Les données animales :

On ne sait pas si l'atorvastatine (ou ses métabolites actifs) passe la barrière placentaire humaine ou non. Du fait de son haut poids moléculaire et de sa forte liaison protéique, un passage placentaire n'est pas attendu. Toutefois, chez le rat⁴³ il a été montré que le taux plasmatique d'atorvastatine au niveau fœtal serait identique au taux maternel³⁸.

Les études animales chez le rat et le lapin, à des doses maternelles respectives jusqu'à 300 et 100mg/kg/j n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène²²:

A des doses maternelles toxiques, chez les mêmes animaux, une diminution du poids fœtal et une diminution du taux de survie infantile ont été décrits⁴⁴. Une autre étude chez le rat a montré que l'atorvastatine à doses maternelles toxiques entraînait une diminution de 45% du taux de survie des portées et un développement anormal néonatal⁴⁵.

(ii) Les données chez la femme enceinte :

❖ Données de la littérature :

⊕ **Données de Edison et al⁸ : Synthèse des observations de grossesse chez des femmes exposées à une statine, notifiées auprès de la FDA :**

▪ Méthodologie de l'étude :

La méthodologie de l'étude et les limites de l'étude ont été décrites précédemment dans la partie « données d'innocuité sur les statines. »

▪ Résultats de l'étude:

7 grossesses sous atorvastatine ont été suivies : 3 naissances normales et 4 malformations avec analyse détaillée ont été recensées.

Les anomalies congénitales comprennent :

- 1 cas de spina bifida avec anomalie du bras droit (mère diabétique de type I),
- une absence de toutes les structures distales de l'avant bras gauche (mère consommant 10 à 15 cigarettes par jour),
- une fente palatine isolée (aucune comorbidité connue de la mère),
- une atrésie de l'œsophage et une fistule trachéo-œsophagienne (mêmes anomalies dans la fratrie, aucune comorbidité de la mère, période d'exposition inconnue).

▪ **Conclusions des auteurs sur le pouvoir tératogène de l'atorvastatine :**

La survenue du spina bifida pourrait être associée à une anomalie des folates. Ceci prouverait, selon les auteurs, l'implication des statines dans le métabolisme des folates.

☹ **Données de Hosokawa et al (2003)⁴⁵ : 8 expositions au cours du premier trimestre de grossesse référencées dans la base de données Motherisk :**

La base de données Motherisk recense les cas déclarés à l'« Hospital for Sick Children » de Ottawa (Canada). La période d'exposition n'est pas retranscrite.

▪ **Résultats de l'étude:**

6 grossesses ont été suivies : 2 naissances normales, 2 FCS, 1 IVG, 1 naissance prématurée à 24 SA (le nouveau née est décédé).

Les FCS et IVG n'ont pas été analysés.

▪ **Conclusions des auteurs :**

La prise d'atorvastatine doit être évitée pendant la grossesse.

☹ **Données de Petersen et al²⁸ : Etude rétrospective qui analyse les données de deux grandes études cas contrôle : National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) et Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (SEC-BDS) :**

La méthodologie et les limites de l'étude ont été décrites dans la partie « Données d'innocuité sur les statines. »

▪ **Résultats de l'étude :**

12 cas de malformations lors de grossesses exposées à l'atorvastatine pendant le premier trimestre sont décrits dans cette étude.

Les malformations décrites sont :

- 1 cas avec des atteintes cardiaques (défaut septum atrial et ventriculaire, foramen ovale perméable, hypoplasie du cœur gauche, coarctation de l'aorte), atteinte cérébrale (craniocynostose) et défaut des membres (malformation du pouce) (mère en surpoids, exposition jusqu'à 10SA),
- 1 cas d'anencéphalie (mère sans comorbidité, exposition pendant 1SA),

- 1 cas d'anencéphalie associée à un craniorachischisis (mère diabétique de type II et obèse),
- 1 cas d'atteinte pulmonaire (sténose de l'artère pulmonaire) associée à des atteintes cardiaques (défaut du septum ventriculaire, régurgitation de la valve tricuspide, hypertrophie des parois cardiaques, anévrisme du septum ventriculaire) (mère en surpoids diabétique de type I, exposition jusqu'à 6 SA),
- 1 fente palatine et labiale (mère sans comorbidité, exposition jusqu'à 6 SA),
- 1 fente labiale et palatine associée à une spina bifida occulta, (mère sans comorbidité, exposition jusqu'à 5SA),
- 1 cas de ventricule unique associé à une sténose de l'artère pulmonaire et un défaut du septum atrial (mère en surpoids, diabétique de type II, exposition jusqu'à 5 SA),
- 1 cas d'atteintes cardiaques (canal atrio ventriculaire complet, régurgitation des valves tricuspides et mitrales) et anomalie du rein droit (mère en surpoids diabétique de type I, exposition jusqu'à 2 SA),
- 1 cas de persistance du canal artériel associée à un foramen ovale perméable (mère en surpoids diabétique de type II, exposition jusqu'à 5 SA),
- 1 cas de défaut du septum ventriculaire (mère en surpoids diabétique de type II, exposition jusqu'à 5 SA),
- 1 cas de d'hypospadias (mère obèse, exposition jusqu'à 5 SA),
- 1 cas de fistule trachéo-œsophagienne avec une atrésie de l'œsophage, sans mise en évidence d'une association de VACTERL (mère en surpoids, traitement arrêté avant la grossesse).

▪ **Conclusions des auteurs:**

Les auteurs ne tirent aucune conclusion compte tenu du faible nombre de cas qu'ils décrivent.

⊗ **Case report de Mc Elhatton en 2005⁴⁶ :**

1 grossesse dont le nouveau né présentait un pelvis rénal dilaté sans plus de précision.

❖ **Notifications issues de la base de données Terappel :**

23 grossesses notifiées sous Tahor®:16 grossesses suivies avec des durées d'exposition variables (Tableau 4) :

8 issues normales.

4 anomalies congénitales : un syndrome de sevrage et faciès plat mais une ressemblance familiale est évoquée (cas atorvastatine n°5 dénommé A5), une imperforation anale opérée un jour après la naissance associée à une malformation anorectale et sacrée (A6), un ictère néonatal (A7), un retard de croissance à 42cm (A8).

2 naissances prématurées (A1, A2).

2 FCS (A3, A4).

Numéro du cas	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse : Complications	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom®	Durée			
A1	36	- IDM 2 mois avant la grossesse : Angioplastie avec pose de stent actif. - Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie. - Pré-éclampsie pendant première grossesse - 5 cigarettes par jour	Tenormine Coversyl Kardegic Plavix Niquitin Mopral Lexomil Tahor 80 mg puis 10 mg par jour	T123 T12 T123 T123 T123 T12 T12 T123	A : 36SA Césarienne. - Placenta hypertrophique - Artère ombilicale unique	2050	Hypoglycémie initiale mais glycémie de sortie normale. Thrombopénie transitoire.
A2	36	IDM	Coversyl Cardensiel Kardégic Mopral Tahor Plavix	T1 T1 T1 T1 T1 T1	A : 36 SA Césarienne - Anomalie du rythme cardiaque fœtal.		
A3	32	Hyperlipidémie	Tahor	T1	FCS		
A4	38	- Hypothyroïdie - Dépression - Névralgie - Hypercholestérolémie - Plastie mammaire avec pose de silicone.	Levothyrox Zolof Tahor Neurontin Zaldiar	T1 T1 T1 T1 T1	FCS : 9SA		

A5	32	- Hyperlipidémie - Ulcère digestif	Effexor Temesta Atarax Risperdal Tahor Inexium Tardyféron Magné B6 Vit. B1B6 Dépamide Théralène	T123 T123 T123 T123 T123 ? ? ? ? T12 T12	A: 39SA	3370	Syndrome de sevrage et d'imprégnation. Faciès plat (ressemblance familiale évoquée).
A6	38	Hypercholestérolémie	Tahor	T1	A : 40SA	3300	Imperforation anale opérée au premier jour. Malformation anorectale et sacrée.
A7	30	Cardiopathie ischémique	Soprol Aspirine Tahor Adancor	T1 T1 T1 T1	A : 38SA	2390	Ictère néo natal
A8	38	Pontage coronarien Hyperlipidémie	Triatec Seloken Tahor Kardégic	T1 T123 T1 T123	A : 38SA	2015	Retard de croissance (42 cm)

Tableau n 4 : Descriptions des grossesses anormales sous Tahor® relevées dans la base Terappel.

Significations des abréviations employées dans le tableau : A : Accouchement, FCS : Fausse couche spontanée, IVG : Interruption Volontaire de Grossesse, IMG : Interruption Médicale de Grossesse. IDM : Infarctus du myocarde T1 : exposition au premier trimestre de grossesse, T12 : exposition pendant les deux premiers trimestres de grossesse, T123 : exposition pendant toute la durée de la grossesse

❖ Conclusion du RCP version dictionnaire Vidal 2010²⁴ :

- Le RCP souligne qu'il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'atorvastatine. Il y est ajouté qu'il n'y a pas d'indication à la prescription d'une statine au cours de la grossesse et que la découverte d'une grossesse nécessite l'arrêt immédiat du traitement.

(iii)Récapitulatif des données :

L'atorvastatine est la molécule la plus prescrite sur le marché français. Compte tenu de son poids moléculaire élevé, certains auteurs suggèrent qu'elle ne passerait pas la barrière placentaire. Mais ce passage a été décrit chez le rat.

Malgré sa part de marché importante, seuls 25 cas ont été rapportés dans les études prospectives [8,45] et rétrospectives²⁸ ainsi que 1 case report⁴⁶. Parmi ces cas, 5 grossesses ont eu des issues normales.

16 cas de malformations ont été décrits dans des études rétrospectives et prospectives.

- 3 cas de fentes palatines et labiales ont été décrites chez des nouveaux nés de mère sans comorbidité dont une était associée à une spina bifida occulta^[28,8].

Les anomalies du palais surviennent entre la 5^{ème} et la 7^{ème} SA. Dans les deux cas où les comorbidités des mères sont connues, l'exposition a eu lieu jusqu'à la 5 ou 6^{ème} SA ce qui correspond à la période critique de formation du palais. Même si l'incidence des fentes palatines est élevée dans la population générale (de 1/500 à 1/2500 naissances), le nombre de fente palatine dans l'échantillon étudié est particulièrement élevé.

- 1 cas d'atrésie de l'œsophage et de fistule œsophagienne a été décrit chez un nouveau né non exposé à d'autre comorbidité maternelle. Le même type de malformation a été observé dans la fratrie de ce nouveau né mais on ne sait pas si la mère a été exposée à l'atorvastatine pendant ses grossesses précédentes.

Compte tenu du manque d'information sur ce cas, on ne peut pas conclure sur l'imputabilité de l'atorvastatine dans la survenue de cette malformation.

- 1 cas d'anencéphalie est décrite chez un nouveau né de mère sans comorbidité dont la mère a été exposée à la molécule durant 1 SA.

L'anencéphalie est une malformation due à une anomalie de la fermeture du tube neural. Cette fermeture s'effectue entre le 20^{ème} et le 28^{ème} jour de grossesse. Or, la mère a été exposée jusqu'à la fin de la 1^{ère} SA. L'atorvastatine ne serait donc pas responsable de cette pathologie.

Enfin, l'analyse de la base de données Terappel a révélé 26 grossesses sous atorvastatine. 4 cas malformations congénitales ont été décrits dont un cas de malformation anale et sacrée associée à une imperforation anale chez un nouveau né dont la mère n'avait aucune comorbidité et était exposée à l'atorvastatine pendant le premier trimestre de grossesse.

Les malformations anales touchent 1 enfant sur 5000. Elles sont souvent dues à une exposition pendant la troisième semaine de développement embryonnaire. Il est délicat de

conclure sur ce cas puisque la durée de traitement par atorvastatine n'est pas connue précisément. Il faut cependant noter qu'aucune des malformations relatées ne sont retrouvées dans la littérature.

c) Données sur la fluvastatine:

- ❖ Fractal[®] (Laboratoire Pierre Fabre Médicaments) et Lescol[®] (laboratoire Novartis).

(i) Données animales :

A des doses élevées chez le rat et le lapin, respectivement à des doses inférieures à 36 et 10 mg/kg/jour, la fluvastatine n'a pas augmenté le taux de malformations congénitales⁴⁷.

Cependant, dans une autre étude, les auteurs ont observé, à des doses s'élevant à 12 ou 24 mg/kg chez le rat, une augmentation du nombre de morts nés, et une augmentation de la mortalité maternelle (qui serait attribuée à la survenue de cardiomyopathies). Ces effets diminueraient en cas d'administration concomitante d'acide mévalonique^[40,48].

(ii) Les données chez la femme enceinte :

❖ **Données de la littérature :**

- ☹ **Données de Edison et al⁸ : Synthèse des observations de grossesse chez des femmes exposées à une statine, notifiées auprès de la FDA :**

- **Méthodologie de l'étude :**

La méthodologie de l'étude et les limites de l'étude ont été déjà décrites dans la partie « données d'innocuité sur les statines. »

- **Résultats de l'étude :**

Les issues des trois grossesses suivies ont toutes été normales.

- ☹ **Données de Hosokawa et al⁴⁵ : 5 cas d'exposition à grossesses rapportées par le laboratoire Sandoz :**

Parmi ces 5 grossesses, 4 ont été suivies mais les modalités d'exposition restent inconnues. Les résultats sont les suivants : 2 naissances normales, 1 grossesse extra utérine, 1 FCS sans explication de la cause.

- ☹ **Données de Wolfgang et al³⁰ : 5 cas d'expositions à la fluvastatine au premier trimestre de grossesse parmi 45 expositions aux statines :**

Les cas ont été rapportés à un service de tératologie (« teratology information system », Krankenhaus saint Elisabeth à Ravensburg en Allemagne).

Les auteurs ont observé une augmentation du taux d'IVG mais pas d'augmentation de l'incidence de malformations congénitales.

☺ **Données de Mc Elhatton⁴⁶ : 19 cas suivis dont une exposition au premier trimestre sous fluvastatine référencée dans la base de données Motherisk :**

Naissance d'un enfant avec une bradycardie et un retard de croissance intra utérin. Les modalités d'exposition sont inconnues.

☺ **1 case report de Seguin et al (1999)^[40,48] :**

Cas d'une femme de 28 ans ayant pris de la fluvastatine 20 mg par jour 18 mois avant la conception et pendant les 9 premières semaines de grossesse. La patiente a bénéficié d'une greffe rénale 6 ans auparavant et a également pris de la prednisone, cyclosporine, azathioprine, cephalexine et ranitidine durant sa grossesse.

L'issue de sa grossesse a été normale à 38 SA (naissance d'une petite fille pesant 2901 g avec un score d'Apgar à 4 et 9 respectivement à 1 et 5 minutes). Le nouveau né a présenté un épisode de tachypnée transitoire sans autres complication, qui s'est spontanément résolu.

A l'âge de 29 mois, la croissance de l'enfant et son développement étaient normaux.

❖ **Notifications de la base Terappel:**

- **4 notifications de grossesse** sous Lescol[®] avec des temps et durées d'exposition variables : 3 issues de grossesse sont connues dont : 1 naissance normale, 1 naissance prématurée (cas fluvastatine numéro 1 dénommé F1) et 1 IMG à 13 SA pour des raisons maternelles non connues (F2).

- **1 grossesse** notifiée sous Fractal[®] mais qui n'a pu être suivie.

Cas numéro	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse : Complications	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom®	Durée			
F1	30	Hypercholestérolémie	Lescol	T1	A : 36SA	3380	
F2	33	- Hyalinose segmentaire - Glomérulonephrite	Lasilix Néoral Lescol Triatec Zyloric Cochimax	T1 T1 T1 T1 T1 T1	IMG : 13SA Raisons maternelles		

Tableau n°5 : Descriptions des grossesses anormales sous Lescol® relevées dans la base Terappel.

❖ Conclusion des RCP version dictionnaire Vidal 2010 :

- Les **RCP** des deux spécialités, contre indiquent la fluvastatine pendant toute la durée de la grossesse, bien que les études chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène. Il souligne également que l'interruption de l'hypocholestérolémiant durant la grossesse a peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire²⁸.

(iii)Récapitulatif des données :

La **fluvastatine** est une molécule faiblement lipophile de très courte demi-vie d'élimination, fortement liée aux protéines plasmatiques et dont le métabolisme est hépatique. Elle reste cependant très peu prescrite.

On dénombre 13 cas d'exposition à la fluvastatine décrits dans les études prospectives^[8,45,30] et 2 cas report^[46,48]. 3 cas de grossesses pathologiques sont rapportés. Cependant, les comorbidités des mères sont mal décrites ce qui rend difficile l'analyse des données.

Le nombre de cas décrits dans la base Terappel reste faible puisque 3 cas de grossesse ont été suivis.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir une conclusion quant au profil de tératogénicité de la fluvastatine.

d) Données sur la lovastatine: acide mevinolinique:

- ❖ Mevacor[®] (non commercialisée en France mais commercialisée aux Etats Unis et au Canada).

(i) Données animales :

Chez le rat et la souris, à des doses maternelles toxiques (60 mg/kg/j), la lovastatine augmenterait modérément l'incidence d'anomalies squelettique et de gastroschisis^[44,45]. Ces anomalies seraient dues aux doses élevées administrées à la mère⁴⁴.

Chez le lapin et la souris à des doses 50 fois supérieures aux doses humaines, aucune anomalie du développement n'a été observée chez le lapin⁹. Mais ces résultats observés chez la lapine gravide doivent être analysés avec précaution car, chez cette espèce, la lovastatine passe peu la barrière placentaire. En effet, le taux plasmatique fœtal de lovastatine est estimé à 2% de celui de la mère chez le lapin alors qu'il peut aller de 25 à 100 % chez la femme⁷.

(ii) Les données disponibles chez la femme enceinte :

❖ **Données de la littérature :**

- ☹ **Données de Edison et al⁸ : Synthèse des observations de grossesse chez des femmes exposées à une statine, notifiées auprès de la FDA :**

- **Méthodologie de l'étude :**

La méthodologie de l'étude et les limites de l'étude ont été décrites dans la partie « Données d'innocuité sur les statines. »

- **Résultats de l'étude :**

16 grossesses exposées à la lovastatine sont rapportées. Les résultats sont les suivants : 7 naissances décrites comme normales, 2 morts nés sans explication des causes, 7 malformations congénitales dont 1 ITG.

Les malformations rapportées sont :

- une holoprosencéphalie associée à des anomalies cardiaques (défaut du septum atrial et hypoplasie aortique). L'holoprosencéphalie a été infirmée par la suite⁷ après découverte d'une erreur de codage : l'enfant avait un défaut de septum ventriculaire et non un septum séparant les ventricules cérébraux défectueux. Le nouveau né est décédé à 32 jours.

(mère âgée de 22 ans, accouchement à 40 SA, pas de comorbidité ni de traitement concomitants, exposition jusqu'à 7 SA à 40 mg de lovastatine par jour).

- Un syndrome poly malformatif dit association de VACTERL comprenant des anomalies des vertèbres (une scoliose thoracique, des vertèbres en formes de papillon dans les régions thoraciques et lombaires), des anomalies anales (une atrésie anale), une anomalie de l'œsophage (atrésie de l'œsophage qui a nécessité une intervention chirurgicale⁴⁹), des anomalies rénales (une dysplasie rénale) et des anomalies des membres (anomalies crâniofaciales avec des oreilles asymétriques, un ptosis des paupières, un palais ogival, une hémihypertrophie de la partie gauche du corps avec une asymétrie de la poitrine, une fusion des côtes, une aplasie du radius et du coude gauche, une ulna gauche plus courte que la droite, absence du pouce gauche). Le nouveau né présentait également un hémangiome,
(mère de 32 ans, exposée à la lovastatine 10 mg et à la dexedrine[®] (dextroamphétamine sulfate) de 6 à 11 SA. Accouchement par césarienne à 39 SA,
- un cas avec de sévères malformations non précisées,
(aucune précision sur les conditions d'exposition).
- une sténose de l'aqueduc cérébral associée à une holoprosencéphalie et une anomalie du pouce
(mère de 32 ans , exposée jusqu'à la 4^{ème} SA à 40 mg de lovastatine, pas de comorbidité ni de traitement associé chez la mère, caryotype normal),
- une microtie avec absence de canal auditore droit
(mère exposée à 40 mg de lovastatine associée à la caféine, pseudoéphédrine et paracétamol jusqu'à 8SA^[9,50]),
- un cas d'anomalies cardiovasculaires sans précision
(aucun renseignement sur la mère).

1 interruption de grossesse à 18 SA :

- une anomalie du tube neural s'étendant de la région cervico-thoracique à la région lombaire associée à un méningoèle, une duplication de la corde spinale et à une hydrocéphalie,
(mère de 29 ans, durée d'exposition non précisée. Aucune comorbidité ni traitement associé).

▪ **Conclusions des auteurs :**

Concernant le cas d'anomalie de VACTERL, Ghidini et al⁴⁹ soulignent que la lovastatine a été prise de la 4^{ème} à la 9^{ème} semaine d'embryogénèse donc durant la période critique. Ils mettent en cause la lovastatine classée comme tératogène X selon la classification de la FDA car la dexedrine est classée C (tératogène non prouvé chez l'animal). Toutefois la dexedrine est une amphétamine qui provoque des anomalies du cœur et du SNC chez l'animal. Aucun effet tératogène n'a cependant été retrouvé chez l'homme.

Pollack et Shields⁹ soulignent qu'aucune conclusion ne peut être établie sur un cas isolé⁹.

Edison et Muenke⁸ citent un modèle in utero qui aurait mis en évidence une relation entre une exposition aux statines lipophiles et la survenue d'anomalies du système nerveux central ou des membres ou encore d'association de VACTERL. Cette relation pourrait être expliquée notamment par l'action indirecte des statines sur le gène Sonic Hedgehog.

Cette remarque est contredite par Gibb et Sialli⁷ qui jugent qu'aucune conclusion ne peut être tirée à partir d'un si petit échantillon de cas.

☺ **Données de Pollack et al⁹ et de Manson et al⁵⁰ : 72 grossesses exposées pendant le premier trimestre suivies de manière prospective dans une étude menée par les laboratoires Merck et Co :**

▪ **Méthodologie de l'étude :**

Données issues de la Merck & Co pharmacovigilance database (base internationale) et de cas rapportés dans la littérature. Le recueil des données a été effectué entre le 31 décembre 2002 et le 31 décembre 2004. Les données de l'étude précédente de Manson et al (de 1987 à 1995) sont prises en compte dans cette étude.

Les comorbidités et les traitements associés sont décrits dans l'étude.

▪ **Résultats de l'étude :**

- **34 grossesses** déclarées et suivies jusqu'à l'accouchement (suivi prospectif) : 29 issues normales, 3 IVG, 1 FCS, 1 mort fœtale, aucune malformation notée.

- **38 grossesses** déclarées après l'issue de la grossesse (suivi rétrospectif) : seules les malformations sont rapportées.

Cette étude rapporte de nombreux cas déjà décrits par Edison et Muenke pour la FDA. Seul un cas supplémentaire non décrit par ces auteurs est rapporté : 1 IMG chez 1 fœtus présentant une spina bifida (aucun renseignement sur la mère).

Cette étude rapporte également des cas précédemment décrits dans l'étude de la FDA⁸ : une microtie, 1 défaut du septum atrial et ventriculaire associé à une micro-aortie associé à des anomalies cérébrales secondaires à la malformation cardiaque, une malformation du pouce et défauts du squelette (sans précision) associés à une holoprosencéphalie (hydrocéphalie et sténose de l'aqueduc cérébral), une association de VACTERL, une ouverture du tube neural s'étendant sur toute la région thoraco-lombaire et duplication de la corde spinale associés à une fente palatine, 1 mort né avec de multiples malformations sans précision, 1 naissance avec de sévères malformations sans précision du type.

▪ **Les limites de l'étude :**

Les auteurs ont pris en compte dans le groupe « malformations » uniquement les malformations congénitales décrites dans la liste MACDP (Metropolitan Atlanta Congenital defects Program) ce qui réduit le nombre de cas déclarés. De plus, cette étude est une analyse post-marketing effectuée par le laboratoire commercialisant la lovastatine. On remarque que de nombreux cas sont également décrits par la FDA. Cependant il est intéressant de constater que les conclusions des auteurs sont très différentes quant à l'utilisation de la lovastatine au cours de la grossesse. La FDA la déconseille alors que les auteurs (faisant partie du laboratoire Merck) ne s'y opposent pas. On remarque également que le nombre de cas décrits est faible alors que cette étude se base sur des données mondiales.

▪ **Les conclusions des auteurs :**

Selon les auteurs du laboratoire Merck, il n'y a pas d'augmentation du nombre d'anomalies congénitales par rapport à la population générale. Les auteurs concluent que la lovastatine peut être utilisée après étude du rapport bénéfice-risques.

☺ **Données de Wolfgang et al³⁰ et de Mc Elhatton et al⁴⁰ : 58 femmes exposées à la lovastatine pendant le premier trimestre de grossesse décrites par deux études et analysées par deux services d'information en tératologie :**

▪ **Résultats de l'étude :**

Aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales n'a été révélée.

(iii)Récapitulatif des données :

La lovastatine est une molécule lipophile de poids moléculaire intermédiaire, fortement liée aux protéines plasmatiques. Théoriquement, elle est susceptible de passer la barrière placentaire.

Les conclusions des études animales notamment sur le lapin gravide semblent rassurantes. Cependant, elles doivent être analysées avec précautions à cause des différences physiologiques entre le placenta humain et le placenta du lapin.

Nous avons recensés 88 cas de grossesses sous lovastatine (50 dans des études prospectives^[8,9] et 38 dans des études rétrospectives⁹). Cependant, ce sont souvent les mêmes cas de grossesse qui sont rapportés. Pour un même cas décrit, il est intéressant de voir que les avis divergent entre les auteurs. Les auteurs de la FDA (Edison et Muenke⁸) jugent l'utilisation de la lovastatine dangereuse au cours de la grossesse alors que ceux du laboratoire Merck (Pollack et al⁹) qui commercialise le Mevacor[®] (lovastatine) n'émettent pas d'objection quant à son utilisation.

Des cas graves avec des malformations sont cependant rapportés. Certaines pourraient être dues à des déficits fœtaux en cholestérol⁸. Parmi ces cas, on recense :

- 2 cas de malformations dues à des anomalies de fermeture du tube neural chez des fœtus dont les mères ne présentaient aucune comorbidité (un cas d'anomalie de fermeture du tube neural avec méningocèle, duplication de la corde spinale et hydrocéphalie et un cas d'holoprosencéphalie). On peut également noter une IMG chez un fœtus présentant une spina bifida. Malheureusement, pour deux cas sur les trois relatés, les durées d'expositions ne sont pas retranscrites par les auteurs.

La mère du fœtus présentant l'holoprosencéphalie a été exposée jusqu'à la 4^{ème} SA. La fermeture du tube neural a lieu entre le 20^{ème} et le 28^{ème} jour de grossesse ce qui correspond à la période durant laquelle le fœtus de ce dernier cas a été exposé à l'atorvastatine.

- 1 cas d'anomalie du pouce chez le même fœtus qui était atteint d'holoprosencéphalie. Le développement des bras a lieu entre la 4^{ème} et la 8^{ème} SA ce qui correspond également à la période d'exposition du fœtus.

La lovastatine pourrait donc être imputée dans la survenue des anomalies de ce fœtus.

- 1 cas de malformations cardiaques avec défauts du septum atrial et du septum ventriculaire associé à une hypoplasie aortique. La mère ne présentait aucune comorbidité et a été exposée à la lovastatine 40 mg jusqu'à la 7^{ème} SA.

La période critique de développement cardiaque a lieu entre la 3^{ème} et la 8^{ème} SA. La lovastatine peut donc également être imputée dans la survenue de ces anomalies.

Aucune donnée sur la lovastatine n'est disponible dans la base de données Terappel puisque cette molécule n'est pas commercialisée en France.

L'analyse des informations fournies par la littérature nous incite à penser que la prescription de lovastatine doit être évitée pendant la grossesse.

e) Données sur la pravastatine:

- ❖ Elisor[®] (laboratoire Bristol Myers Squibb) et Vasten[®] (laboratoire Sanofi Aventis)

(i) Données animales :

Les études animales chez le rat et le lapin, à haute dose (respectivement à 24 et 20 fois la dose humaine recommandée), n'ont pas montré d'effets tératogènes sur le déroulement de la grossesse²².

Chez la souris, le contrôle de l'hypercholestérolémie par la pravastatine pendant la deuxième moitié de la gestation aurait des effets bénéfiques sur les risques cardiovasculaires de la descendance. De plus, chez la même espèce, la pravastatine diminuerait l'incidence de retard de croissance intra utérin²².

(ii) Les données disponibles chez la femme enceinte :

❖ **Données de la littérature :**

- ☺ **Données de Edison et al⁸ : synthèse des observations de grossesse chez des femmes exposées à une statine, notifiées auprès de la FDA :**

- **Méthodologie de l'étude :**

La méthodologie de l'étude et les limites de l'étude ont été précédemment décrites dans la partie « données d'innocuité sur les statines. »

- **Résultats de l'étude :**

20 cas d'expositions à la pravastatine ont été recensés. Toutes les issues de grossesse ont été rapportées comme normales.

- **Conclusions des auteurs :**

La pravastatine étant hydrophile, son passage dans le tissu fœtal serait réduit.

- ☺ **Données de Wolfgang et al³⁰ : Etude rétrospective qui analyse les données de deux grandes études cas contrôle : National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) et Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (SEC-BDS) :**

La méthodologie et les limites de l'étude ont déjà été décrites dans la partie « données d'innocuité sur les statines. »

▪ **Résultats de l'étude :**

3 cas de malformations sont décrits :

- une fente labiale incomplète, le palais est intact
(mère diabétique de type I, obèse, exposée jusqu'à 1SA),
- un hypospadias
(mère diabétique de type II, obèse, durée d'exposition non précisée),
- une trisomie 21 avec de multiples complications cardiaques (arc aortique droit, persistance de la veine cave supérieure gauche, foramen ovale perméable, faible défaut du septum atrial, régurgitation tricuspide modérée) associées à des complications pulmonaires (sténose de l'artère pulmonaire, une hypertension pulmonaire persistante)
(mère obèse qui a présenté un diabète gestationnel, exposition jusqu'à 3SA).

▪ **Conclusions des auteurs :**

Selon les auteurs, il est délicat de détecter un modèle de malformation puisque toutes les mères présentaient des comorbidités et que le nombre d'expositions est faible.

☺ **1 case report publié par Teelucksingh et al²¹** : Cas rapporté en Avril 1999, survenu à l'hôpital Sainte Augustine de Trinidad et Tobago :

Cas d'une femme de 39 ans qui a pris de la pravastatine (80 mg/j) , de la metformine (2g/j) et du nateglinide (antidiabétique oral, 360 mg/j) durant les 24 premières semaines de grossesse pour traiter un syndrome métabolique. Tous les médicaments ont été arrêtés et l'insuline a été introduite pour traiter son diabète.

A terme, la femme a donné naissance à un garçon en bonne santé (2400 g, périmètre crânien 34 cm, taille 46 cm) avec un score d'Apgar de 8 et 9 respectivement à 1 minute et 5 minutes. La croissance et le développement de l'enfant étaient normaux lors du suivi des 6 premiers mois.

☺ **60 grossesses** exposées à la pravastatine au premier trimestre analysées par des services d'information de tératologie [35, 45] :

Les issues de grossesses ne sont pas détaillées cependant les auteurs n'ont pas observé d'augmentation du risque d'anomalie congénitale chez les femmes exposées.

☺ **Données de Teelucksingh et al (2004)⁵¹** : 5 cas de femmes enceintes ayant pris de la pravastatine pendant le premier trimestre de grossesse :

Les issues de grossesse étaient normales.

☺ **Données de Mc Elhatton et al⁴⁶** : parmi 19 cas suivis par un service de tératologie en Angleterre, 4 concernaient une exposition à la pravastatine durant le 1er trimestre.

Les issues de grossesse ont été normales.

❖ **Notifications issues de la base Terappel :**

- **16 grossesses** notifiées sous Vasten[®] dont 7 suivies, toutes les femmes ont été exposées au cours du premier trimestre sauf une grossesse exposée pendant le deuxième trimestre.

Les résultats sont les suivants : 5 naissances normales, 1 FCS (cas pravastatine numéro 6 dénommé P1) et 1 IVG (P2). Les causes de l'IVG et de la FCS ne sont pas précisées.

Cas Numéro :	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse : Complications	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom [®]	Durée			
P1	23	Dyslipidémie	Vasten	T1	FCS : 11SA		
P2	44	Inconnus	Previscan Vasten	T1 T1	IVG		

Tableau n°6 : Descriptions des grossesses anormales sous Vasten[®] relevées dans la base Terappel

- **17 grossesses** notifiées sous Elisor[®] dont 12 grossesses ont été suivies, la durée d'exposition est variable. On note (tableau n°7) 4 naissances normales, 2 FCS (P3 et P4), 1 IVG (P5), 4 naissances prématurées (P8,P9 et P10) dont 1 nouveau né présente un ictère néonatal, une

hypotonie axiale modérée avec une stase digestive initiale puis une rectorragie sous allaitement (P7) et 1 IMG à 24 SA suite à la découverte d'un fœtus poly-malformé (P6).

Tous les cas de naissances anormales sont survenus chez des nouveaux nés dont les mères présentaient à des comorbidités.

Cas Numéro :	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse : Complications	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom®	Durée			
P3	37	Hyperlipidémie familiale	Elisor	T1	FCS : 8SA		
P4	43	inconnus	Elisor	T1	FCS : 12SA Examen anatomomorphologique sans particularités		
P5	42	- IDM - Insuffisance coronarienne - hyperlipidémie	Previscan Tenormine Triatec Elisor Aspégic Calciparine	T1 T1 T1 T1 T1	IVG : 9SA		
P6	31	-greffe cardiaque pour myopathie occlusive	Prograf Imurel Cortancyl Elisor eupanthol	T12 T12 T12 T1 T12	IMG : 24SA Echographie à 22SA montre fœtus polyaformé : - fente labio-palatine, - agénésie des tibias, - valgus des pieds, - reins hyperéchogènes hypertrophiés, - thorax étroit, -hypertrophie cutanée de la nuque, - ventricules latéraux asymétriques	950	
P7		- IMG pour HTA gravidique avec albuminurie	Sotalex Elisor Zithromax Solupred Fluimucil Catapressan Adalate Loxen	T3 T3 T3 T3 T3 T3 T3	A : 37,5SA Pour souffrance foetale		- Hypotonie axiale modérée et petite hypotonie segmentaire - Stase digestive initiale puis rectorragie sous allaitement.

P8	36	- IDM - Asthme	Sactral Zoloft Inexium Lysanxia Kardégic Plavix Coversyl Elisor	T123 T123 T123 T123 T123 T1 T1 T1	A: 37SA	2970	
P9	36	- Ischémie pelvienne gauche - Psychose chronique - accident vasculaire cérébral	Zyprexa Seresta Plavix Elisor Primiera Tardyféron Spéciafoldine Fivasa Solupred Haldol Smecta Flagyl Calciparine	T1 T23 T13 T1 T1 T23 T23 T123 T123 T123 T1 T1 T1 T3	A: 36 SA - Poussée de rectocolite hémorragique à 10SA : traitement par Fivasa® et Solupred®, amélioration à 18 SA, décroissance corticothérapie à 29SA et arrêt à 33SA. - Anémie (hémoglobine à 74 g/L) : Transfusion.	2080	
P10			Colprone Elisor Zocor	T1 T1 T1	A: 37SA	2970	

Tableau n°7 : Descriptions des grossesses anormales sous Elisor® relevées dans la base Terappel.

❖ **Conclusion du RCP version dictionnaire Vidal 2010 :**

- Les **RCP** des spécialités Vasten® et Elisor® contre-indiquent l'utilisation de la pravastatine pendant toute la durée de la grossesse. Ils soulignent qu'aucune étude chez l'animal n'a été rapportée.

(iii)Récapitulatif des données :

En théorie, les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques (notamment les propriétés hydrophiles, la courte demi-vie et le faible métabolisme hépatique) de la pravastatine n'exposeraient pas le fœtus à un risque d'accumulation, du fait d'un passage trans-placentaire limité. Cependant, ce passage n'a pas été étudié chez l'animal.

3 cas de malformations sont décrits dans la littérature parmi plus de 150 grossesses rapportées. Il faut cependant noter que ces grossesses ont été recueillies de manière rétrospective et que toutes les mères des nouveaux nés présentaient des comorbidités.

Dans la base Terappel, toutes les femmes ayant eu des grossesses anormales présentaient également des comorbidités. Les anomalies constatées dans ces cas doivent donc être interprétées avec réserve.

Les données concernant cette molécule semblent plus rassurantes que les autres statines mais doivent être plus explorées avant de conclure à un potentiel tératogène réduit.

f) Données sur la rosuvastatine:

❖ Crestor[®] (laboratoire AstraZeneca)

(i) Données animales :

▪ **Données disponibles⁵² :**

La rosuvastatine traverse le placenta chez le rat et le lapin.

Chez le rat, à des doses 10 à 12 fois supérieures à la dose humaine normale, la rosuvastatine retarderait l'ossification et réduirait la survie des portées. Une augmentation des morts fœtales associée à des signes de materno toxicité ont été décrits chez le lapin.

(ii) Données humaines :

❖ **Données disponibles chez la femme enceinte :**

☺ **Données de Taguchi et al³² : 3 grossesses exposées à la rosuvastatine pendant le premier trimestre de grossesse parmi un groupe de 64 femmes exposées aux statines :**

▪ **Résultats de l'étude :**

Aucun cas de malformation spécifiquement imputable à la rosuvastatine n'a été relaté.

▪ **Limites de l'étude :**

Les auteurs ne décrivent pas les grossesses en différenciant les groupes de statines.

❖ **Notifications issues de la base Terappel :**

12 grossesses notifiées sous Crestor[®] dont 5 grossesses ont été suivies, la durée d'exposition est variable. On retrouve 3 naissances normales, 1 anomalie congénitale : pied bot unilatéral droit (cas rosuvastatine numéro 1 dénommé R1) et 1 mort fœtale à 32 SA avec cardiomégalie (R2).

Ces données ne peuvent être interprétées car la mère qui a subi une IMG présentait des comorbidités et on ne connaît pas les comorbidités de l'autre mère du cas R2.

Cas numéro :	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse :	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom	Durée			
R 1	40	Drépanocytose sévère avec insuffisance rénale	Tareg Crestor	T3 T3	IMG :32SA		Cardiomégalie Mort né
R 2	26	inconnus	Crestor	T1	A : 42SA	4725	Pied bot unilatéral droit

Tableau n°8 : Descriptions des grossesses anormales sous Crestor® relevées dans la base Terappel

❖ Conclusion du RCP version dictionnaire Vidal 2010 :

- Le **RCP** conseille une précaution d'emploi chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés²⁹.

(iii) Récapitulatif des données :

La **rosuvastatine** est une molécule hydrophile, modérément liée aux protéines plasmatiques (88%) avec un poids moléculaire qui n'est pas très élevé, ce qui laisserait penser que cette molécule passerait faiblement la barrière placentaire humaine. Or, son passage au niveau fœtal a été démontré chez l'animal. Son faible métabolisme hépatique et sa demi-vie d'élimination prolongée suggèrent un risque d'accumulation au niveau du placenta humain ce qui fait de la rosuvastatine une molécule à risque tératogène.

Le nombre de cas rapportés à la fois dans la littérature et par les centres de pharmacovigilance sont considérés comme des cas isolés. Ce manque de données est plutôt paradoxal. En effet, cette molécule représente déjà, 3 ans après sa commercialisation, 18 % des parts de marché des statines en France.

L'effet tératogène potentiel de la rosuvastatine ne peut pas être évalué à partir d'un aussi faible échantillon de cas. On peut penser que cette molécule sera plus étudiée dans les années à venir. En attendant de plus amples recherches concernant le potentiel tératogène de cette molécule, il convient de rester prudent quant à son utilisation chez la femme enceinte.

g) Données sur la simvastatine:

- ❖ **Lodales[®]** (laboratoire Sanofi Aventis), **Zocor[®]** (laboratoire Merck et Co) et **Pravadual[®]** (laboratoire Bristol Meyers Squibb)

(i) Données animales :

▪ **Données disponibles :**

Chez le rat, les concentrations tissulaires maternelles sont similaires à celles chez le fœtus⁵³.

Chez le rat à des doses de 25 mg/kg/jour (posologie non materno-toxique), une faible diminution du poids fœtal et maternel a été observée. En revanche chez le lapin, à des doses toxiques (10 mg/kg/jour), une perte de poids maternel et une augmentation du nombre de fausses couches ont été notées. A des doses inférieures, la simvastatine n'a pas entraîné d'augmentation du taux malformatif fœtal et n'a eu aucun effet sur le développement néonatal [54, 55].

Enfin, une étude chez le rat à des doses non précisées a montré que l'exposition à la simvastatine pendant le premier trimestre de gestation provoquerait, chez le fœtus, une élévation du risque d'apparition d'encephaloméningocèle, de microphthalmie⁸ et d'anomalies du squelette⁴⁴.

(ii) Les données disponibles chez la femme enceinte:

❖ **Données de la littérature :**

- ⊙ **Données de Edison et al⁸ : synthèse des observations de grossesse chez des femmes exposées à une statine, notifiées auprès de la FDA :**

▪ **Méthodologie de l'étude :**

La méthodologie de l'étude et les limites de l'étude ont été décrites dans la partie « Données d'innocuité sur les statines. »

▪ **Résultats de l'étude :**

24 cas d'expositions à la simvastatine recensés : 7 naissances normales, 3 morts nés, 4 retards de croissance intra-utérin, 8 malformations congénitales, 2 ITG.

Les 8 malformations décrites sont :

- Anomalies des membres rapportées lorsque l'enfant avait 4 ans :fibula et tibia droits 9% plus courts que les gauches, agénésie d'un tarse, pied droit 16% plus court que le gauche
(mère exposée jusqu'à 6 SA, exposée également à l'aspirine, à la codéine, au paracétamol et au dextropropoxyphène jusqu'à 6 SA),
- Une fente palatine
(mère de 37 ans, exposée jusqu'à 8 SA), recueil prospectif,
- Une fente palatine associée à un retard de croissance intra utérin
(mère de 40 ans, exposée jusqu'à 12,5 SA à 20 mg/j), également traitée par diltiazem et aspirine, pas de comorbidité associée),
- Une atrésie duodénale
(mère de 28 ans, exposée jusqu'à 9 SA à 20 mg/j, bronchite et grippe pendant 6 mois de sa grossesse traitées par céphalosporine), recueil prospectif,
- Une polydactylie post axiale gauche
(mère de 30 ans exposée de la 3ème à la 5ème SA à 20 mg/j), recueil prospectif,
- Une hypospadias balanique
(mère exposée jusqu' 6SA à 20 mg/j, également traitée par fluoxétine et benzodiazépine, durée de traitement inconnue), recueil prospectif
- Un resserrement de la jonction poly urétral droite
(mère exposée au premier trimestre), recueil prospectif,
- Un pied bot
(mère de 33 ans exposée jusqu'à 12 SA, ayant présenté une hypertension gestationnelle dont le traitement est inconnu)

Les 2 ITG sont :

- Une anomalie de type VACTERL : anomalie vertébrale (vertèbres lombo-sacrées inorganisées), anomalie cardiaque (latéralité de l'aorte inversée), anomalies des membres (fémur gauche plus court de 16% par rapport au droit, aplasie des métatarses et des phalanges sur le pied gauche), anomalies rénales (dysplasie rénale, absence du parenchyme physiologique, urétérocèle gauche,), artère ombilicale unique associée à une atteinte du système reproducteur (hypertrophie clitoridienne, agénésie vaginale et utérine),
(mère de 37 ans, exposition jusqu'à 13 SA, traitée également par promégestone 10 jours par mois, les comorbidités ne sont pas rapportées), ITG à 23,5SA.

- Multiples anomalies non précisées modalités d'exposition inconnues.

- Conclusions des auteurs :

Deux cas d'anomalies de développement des membres ont été rapportés alors que ce type de défaut est très rare dans la population générale. En conséquence, la simvastatine semble exposer le fœtus à un risque plus élevé de défaut de développement des membres.

Cette conclusion est contredite par Gibb et Scialli qui considèrent qu'il est impossible de tirer des conclusions sur des cas isolés⁷.

Tous les auteurs soulignent la nécessité d'études supplémentaires pour étudier et approfondir les recherches sur la cause de survenue de ces anomalies^[7,8].

☹ **Données de Petersen et al²⁸ : Etude rétrospective qui analyse les données de deux grandes études cas contrôle : National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) et Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (SEC-BDS) :**

La méthodologie et les limites de l'étude ont déjà été décrites dans la partie « données d'innocuité sur les statines. »

- **Résultats de l'étude :**

6 malformations sont décrites :

- un omphalocèle
(mère obèse et diabétique de type I, traitée jusqu'à 7SA),
- des anomalies anales (absence de perforation anale avec une fistule entre le rectum et le vagin) associées à des anomalies cardiaques (défaut du septum ventriculaire et arc aortique droit) et à une agénésie sacrée,
(mère obèse traitée jusqu'à 5 SA),
- une persistance du canal artériel jusqu'au 4ème mois,
(mère sans comorbidité exposée jusqu'à 12 SA)
- des anomalies cardiaques (un foramen ovale perméable, une valve aortique bicuspide, une persistance du canal artériel) associées à une hypertension pulmonaire persistante,
(mère obèse, traitée jusqu'à 6 SA) ;
- une fente labiale complète,
(mère obèse traitée jusqu'à 5 SA),

- un défaut du septum atrial associé sténose de l'artère pulmonaire (mère sans comorbidité exposée de 21 à 25SA).

☺ **Données de Manson et al⁵⁰ et Pollack et al⁹ :243 grossesses exposées pendant le premier trimestre dans une étude menée par les laboratoires Merck et Co :**

La méthodologie et les limites de cette étude ont déjà été décrites dans la partie « lovastatine ».

- 191 grossesses déclarées et suivies jusqu'à l'accouchement :

Les auteurs rapportent 125 naissances parmi lesquelles 5 anomalies congénitales.

Seul un cas n'est pas décrit dans l'étude de Edison et Muenke ⁸ : une translocation des chromosomes I et II, nouveau né décrit comme normal (mère ayant présentée une hypertension gestationnelle traitée par bendroflumethazide et 20 mg de simvastatine pendant 3 à 5 semaines).

On note également 46 IVG, 17 FCS, 3 morts fœtales dont une trisomie 21 avec de multiples anomalies.

Les cas décrits par Edison et Muenke ⁸ sont : Une polydactylie post-axiale, une hypospadias, une atrésie duodénale, une fente palatine avec un retard de croissance intra utérin

- 91 grossesses déclarées après l'issue de la grossesse :

3 cas de malformations sont décrits par Edison et Muenke⁸.

Le nouveau cas de malformation concerne un fœtus présentant une fente labiale (mère de 37 ans exposée de la deuxième à la sixième SA, les comorbidités ne sont pas rapportées).

Les cas précédemment décrits Edison et Muenke⁸ sont une aplasie d'un tarse du membre inférieur et une différence de longueur entre le tibia et la fibula, une hypoplasie du pied, un pied bot. On note également la survenue d'1 FCS et d'1 IMG décrit par Edison et Muenke ⁸.

▪ **Conclusions des auteurs :**

Aucun modèle d'anomalie n'a été mis en évidence. Même si le taux de mort foetale dans la totalité de l'étude est supérieur à la population générale, rien n'indique une étiologie commune qui suggérerait que l'exposition à la simvastatine soit responsable de ces décès.

Malgré ces résultats, la simvastatine reste contre indiquée.

❖ **Notifications issues de la base Terappel :**

- **15 grossesses** notifiées sous Lodalès[®] dont 11 suivies.

On rapporte 7 issues de grossesse normales dont une hypercholestérolémie au cinquième jour de vie (cas simvastatine numéro 3 dénommé S3), 1 IVG (S1), 1 FCS (S2) et 2 naissances prématurées dont un décès après souffrance foetale (S4,S5).

Cas numéro :	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse :	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom [®]	Durée			
S1	35	- Vascularite familiale - Dyslipidémie familiale - Herpès virus sur col 5 cigarettes par jour	Lodalès Neurontin Laroxyl Cortancyl Aspégic Forlax Inexium Paracétamol	T1 T1 T1 T1 T1 T1 T1 T1	IVG : 7SA		
S2	44	inconnus	Lodalès Effexor Sactral Fludex Xatral	T1 T1 T1 T1 T1	FCS : 11SA Embryon de 5SA		
S3	27	Hypercholestérolémie	Lodalès	T1	A terme	4260	Hypercholestérolémie au cinquième jour
S4		-Artérite avec amputation du membre inférieur -pancréatite -déficit en protéine C Plus de 10 cigarettes par jour	Previscan Tegréto Rivotril Lodalès Aspégic Efferalgan codéiné	T12 T12 T12 T12 T123	A: 35SA Par césarienne Souffrance foetale	1785	Détresse respiratoire à la naissance sans complication.
S5	26	Hyperlipidémie	Lodalès	T1	A : 32SA	1080	Souffrance foetale, décédé à 5 jours de prématurité

Tableau n°9 : Descriptions des grossesses anormales sous Lodalès[®] relevées dans la base Terappel.

- **32 grossesses** notifiées sous Zocor® dont 28 ont été suivies.

On note 22 issues de grossesse normales, 2 FCS dont une sans argument histologique (S6) et une avec mise en évidence d'anomalies chromosomiques (S7), 1 IMG à 34 SA due à une persistance de l'amnios et aspect hyper-échogène des reins avec mauvaise différenciation cortico-médullaire et nephromégalie (S8). On rapporte également 1 ictère néonatal (S9) et 2 cas de malformations dont 1 raccourcissement longitudinal du péroné (S10) et 1 anomalie chromosomique du même type que la mère (S11).

Cas Numéro :	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse :	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom®	Durée			
S6	36		Zocor Hexaquine	T1 T1	FCS : 14SA		
S7	36	Hypercholestérolémie	Zocor	T1	FCS : 10SA Anomalie chromosomique		
S8	35	- Artériopathie juvénile des membres inférieurs - Claudication intermittente - Extrasystole ventriculaire	Kardégic Plavix Cotareg Zocor Mediatensyl Ginkgor Fonzylane	T123 T123 T123 T123 T123	IMG: 34SA - Amnios mis en évidence à 29 SA. - persiste à 33SA : aspect hyper échogène des reins, mauvaise différenciation cortico-médullaire et nephromégalie.		
S9	31		Zocor	T1	39SA	3200	Discret ictère néonatal
S10			Di Antalvic Paracétamol Codéiné Zocor Aspirine	T1 T1 T1 T1	A terme		Raccourcissement longitudinal du périmètre
S11	26	Hypercholestérolémie familiale	Zocor	T1	A : 41SA	3440	Anomalie chromosomique du même type que la mère

Tableau n°10 : Descriptions des grossesses anormales sous Zocor® relevées dans la base Terappel.

❖ Conclusion des RCP version dictionnaire Vidal 2010 :

Les **RCP des spécialités Zocor® et Lodalès®** contre indiquent la simvastatine pendant la grossesse. Lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à la simvastatine ou à un autre inhibiteur de la HMG Co-A réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant de la simvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par simvastatine doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée.

(iii)Récapitulatif des données :

La **simvastatine** est la statine la plus lipophile.

Son passage placentaire a été démontré chez l'animal.

312 grossesses ont été décrites dans la littérature (215 grossesses suivies dans des études prospectives ^[8,9] et 97 dans des études rétrospectives ^[28,50]). Il faut noter que les mêmes grossesses peuvent être décrites dans plusieurs études ce qui rend difficile le dénombrement exact des cas.

La majorité des grossesses ont eu des issues normales. Sur les 19 grossesses anormales décrites dans la littérature, 3 sont survenues chez des femmes qui ne présentaient aucune comorbidités. On note :

- 1 cas de fente palatine chez un fœtus dont la mère a été exposée à la simvastatine jusqu'à la 8^{ème} SA.

L'incidence de la survenue de cette pathologie est élevée dans la population générale. Cependant, 3 cas de fentes palatines ont été décrits sous atorvastatine qui est également une molécule lipophile. Le nombre important de cas d'anomalies des lèvres et du palais lors de traitement par les statines lipophiles peut nous faire soupçonner un rôle de ces molécules dans la survenue de ces pathologies.

- 1 cas de défaut du septum atrial associée à une sténose de l'artère pulmonaire chez un fœtus exposé à la simvastatine de la 21^{ème} à la 25^{ème} SA.

- 1 cas de persistance du canal artériel jusqu'au 4^{ème} mois de vie chez une patiente traitée jusqu'à la 12^{ème} SA.

Physiologiquement, le canal artériel doit se refermer à la naissance. La persistance isolée du canal artériel survient chez environ 1 naissance à terme sur 2000 ; une prévalence supérieure a été retrouvée chez les prématurés. Le traitement a eu lieu pendant la période critique de développement cardiaque ce qui peut rendre la simvastatine responsable de ce trouble.

De notre côté, lors de la l'analyse de la base Terappel, nous avons constaté que 29 grossesses sur les 39 décrites ont eu des issues normales. 2 complications néonatales sur 3 sont survenues chez des nouveaux nés dont les mères n'avaient aucune comorbidité. Notons que les malformations observées ne sont pas semblables à celles décrites dans la littérature.

Compte tenu de la très forte prescription de cette molécule et au vue des grossesses anormales décrites dans la littérature (notamment des cas de fentes palatines), de plus amples recherches devraient être effectuées avant d'utiliser cette molécule au cours de la grossesse.

3) Données tératogènes sur les fibrates :

Le bézafibrate a été la première molécule de cette classe à être commercialisée en 1982, suivi par le fénofibrate en 1990, le clofibrate en 2004 et enfin le gemfibrozil en 2006.

2.1 Propriétés pharmacologiques des fibrates :

Les fibrates diminuent surtout les triglycérides et augmentent le HDL cholestérol.

A l'heure actuelle, quatre fibrates ont une autorisation de mise sur le marché en France : Le bézafibrate (Befizal[®]), le ciprofibrate (Lipanor[®]), le fénofibrate (Fegenor[®], Lipanthyl[®]) et le gemfibrozil (Lipur[®])¹⁰.

Les fibrates sont utilisés en première intention pour traiter les hypertriglycéridémies isolées ou associées. Ils ne doivent pas être prescrits en première intention en cas d'hypercholestérolémie primaire. Ils seront prescrits en seconde intention en cas d'intolérance aux statines¹⁵.

Leurs principaux effets secondaires sont une possible augmentation des transaminases, une lithiase biliaire, des troubles digestifs et une rhabdomyolyse¹⁵.

a) Mécanisme d'action :

Les fibrates sont des activateurs des récepteurs intra-nucléaires hormonaux appelés Peroxisome Proliferator Activating Receptor de type alpha (PPAR α). Les PPAR α régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons) et des HDL.

Les PPAR α activent la lipoprotéine lipase. En conséquence, ils augmentent la lipolyse d'où la baisse des triglycérides et des lipoprotéines VLDL.

Les PPAR α augmentent les fractions HDL en favorisant la synthèse des apoprotéines AI et AII⁵⁶.

Les PPAR α activent également la bêta oxydation des acides gras au niveau hépatique. Il en résulte une diminution de la production des triglycérides.

Comme les statines, les fibrates seraient également dotés de propriétés pléiotropiques. Ils ralentiraient la formation de plaque d'athérome en diminuant l'inflammation vasculaire et en limitant les risques de rupture de plaque ainsi que les risques de vasospasme et de thrombose.

b) Propriétés pharmacocinétiques :

Les fibrates sont des molécules lipophiles, de faibles masses moléculaires (moins de 500 Daltons) et très liées aux protéines plasmatiques. Le fénofibrate et le ciprofibrate possèdent une longue demi-vie ce qui augmente le risque d'accumulation chez le fœtus. Le fénofibrate n'est pas métabolisé au niveau hépatique. Tous les fibrates sont liposolubles.

Propriétés	Bézafibrate ⁵⁷	Ciprofibrate ⁵⁸	Fénofibrate ⁵⁶	Gemfibrozil ⁵⁹
Demi-vie d'élimination : t _{1/2} (h)	2h	17h	20 h	1,3 à 1,5h
Liaisons protéines plasmatiques (%)	95%	99%	99%	97%
Solubilité	Liposoluble		Liposoluble	Liposoluble
Métabolisme Hépatique	Inconnu ⁶⁰	Glucurono-conjugaison	non	CYP : 2C8, 2C9, 2C19, 1A2 ⁶⁷

Tableau n° 11 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des fibrates.

2.2 Données sur le pouvoir tératogène des fibrates :

Nous suivons la même méthodologie de retranscription des données de la littérature que pour les statines. Un tableau récapitulatif des données de la littérature est disponible en annexe 2.

Cependant, la classe des fibrates est encore bien moins étudiée que celle des inhibiteurs de la HMG CoA réductase puisque nous n'avons pas retrouvé d'étude générale évaluant le potentiel tératogène des fibrates. De plus, le CRAT n'émet pas d'avis quant à l'utilisation des fibrates au cours de la grossesse.

a) Données sur la bézafibrate :

❖ Béfizal[®] (laboratoire Roche)

(i) Données animales :

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à haute dose chez le rat (à des doses de 800 mg/j du 7^{ème} au 17^{ème} jour de gestation)⁶¹.

(ii) Les données chez la femme enceinte :

❖ Données de la littérature :

Aucune étude n'a été publiée sur le bézafibrate.

❖ Notification issue de la base Terappel :

-1 grossesse exposée pendant toute la durée de la grossesse notifiée sous Béfizal[®] :

L'issue est normale.

❖ Conclusion du RCP version dictionnaire Vidal 2010 :

- Le **RCP** note que les résultats des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Il y est ajouté que, en clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'a été décrit mais que le nombre de grossesses exposées est trop faible pour exclure un risque tératogène. Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémiés majeures (> 10 g/l) insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë.

(iii)Récapitulatif des données :

Le bézafibrate possède une demi-vie de 2 heures ce qui réduit son risque d'accumulation. Son métabolisme hépatique reste, à ce jour, inconnu.

Il ne semble pas être tératogène chez le rat. Mais les données animales restent limitées puisqu'on ne dispose pas de données chez le lapin par exemple.

Les données de la littérature concernant son utilisation chez la femme enceinte sont nulles.

Les données disponibles sont trop faibles pour évaluer le potentiel tératogène du bézafibrate.

b) Données sur le ciprofibrate :

❖ Lipanor[®] (laboratoire Sanofi Aventis)

(i) Données animales :

▪ **Données disponibles :**

Chez le rat, à des doses inconnues, une augmentation de la taille du foie et des thromboses postnatales ont été observées⁶².

Une autre étude conclue que le ciprofibrate n'a pas provoqué d'effet tératogène chez le rat⁶³. Les doses administrées ne sont pas mentionnées.

(ii) Les données chez la femme enceinte :

❖ **Données de la littérature :**

Aucune étude n'a été publiée sur le ciprofibrate.

❖ **Notifications issues de la base Terappel :**

- **6 grossesses** notifiées sous Lipanor[®] dont 5 suivies (4 exposées pendant le 1^{er} trimestre, 1 exposée pendant le 2^{ème} trimestre).

Les 5 issues de grossesses ont été normales.

❖ **Conclusion du RCP version dictionnaire Vidal 2010 :**

Le **RCP** note que les résultats des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Notons cependant que ces études ne sont pas décrites dans les données précliniques du RCP. Le RCP note les mêmes indications que pour le bézafibrate c'est-à-dire une utilisation possible au cours de la grossesse en cas d'hypertriglycéridémie majeure non contrôlée par les règles hygiéno-diététiques.

(iii) Récapitulatif des données :

Le ciprofibrate possède une longue demi-vie et est métabolisé au niveau hépatique. Son risque d'accumulation au niveau fœtal est donc élevé. Mais les données disponibles sont trop faibles pour pouvoir évaluer le potentiel de tératogénicité de cette molécule.

c) Données sur le fénofibrate :

❖ Fegenor[®] (laboratoire Leurkin Mediolanum) et Lipanthyl[®] (laboratoire Abbott Product)

(i) Données animales :

▪ **Données disponibles :**

Aux doses thérapeutiques, des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène.

Une perte de poids maternel et fœtal a été constaté pendant la période d'exposition à 100 mg/jour de fénofibrate. Cependant, les poids à la naissance sont normaux. A cette même dose, il a été observé une prolongation de la période de gestation et des difficultés durant la mise à bas associées à des cas d'ictères et de nécrose hépatiques⁶⁴.

(ii) Les données chez la femme enceinte :

❖ **Données de la littérature :**

Aucun cas n'a été rapporté dans la littérature.

❖ **Notifications issues de la base Terappel :**

- **21 grossesses** (dont une gémellaire) notifiées sous Lipanthyl[®] dont 15 ont été suivies
9 issues de grossesse normales,

4 naissances prématurées (dont le cas de grossesse gémellaire) :

- Un nouveau né décédé 10 jours après intervention chirurgicale (cause inconnue) (cas fénofibrate numéro 1 dénommé F1).
- Un nouveau né (A1) présentant une détresse respiratoire à la naissance due à une pathologie du surfactant (F2).
- Un nouveau né présentant un ventricule unique avec 2 valves auriculo-ventriculaires normales. Il ne présentait pas de signe de défaillance cardiovasculaire à la naissance (F3).
- Un nouveau né présentant une macrosomie (F4).

2 FCS (F5, F6), pas d'analyse des causes.

Les deux cas de malformations sont survenus chez des mères qui présentaient des comorbidités au cours de la grossesse. Il est donc difficile d'exploiter ces données pour juger de l'imputabilité du fénofibrate dans la survenue de ces malformations.

Cas Numéro :	Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
	Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse : Complications	Poids (g)	Atteintes néonatales
			Nom [®]	durée			
F1	32	Diabète rétinopathie	Insuline, Prozac [®] , Xanax [®] , Isoptine [®] , Torental [®] , Lipanthyl [®]	T1 T1 T1 T1 T1	A : 34SA	2100	Décès 10 jours après intervention chirurgicale (cause inconnue)
F2	25	Hypertiglycémie sévère HTA 5 à 10 cigarettes par jour	Lipanthyl Maxepa Mediator Detensiel Clamoxyl Célestène	T1 T1 T1 T1 T3 T3	A : 33SA A1/A2 Diabète gestationnel (29SA)	A1: 1680 A2: inconnu	Détresse respiratoire néo-natale due à pathologie du surfactant
F3	21	inconnus	Lipanthyl	T1	A : 35 SA HTA et diabète gestationnel	3230	ventricule unique avec deux valves auriculoventriculaires normales. Il ne présentait pas de signe de défaillance cardiovasculaire à la naissance.
F4	35	Obèse (anneau gastrique) Galactorrhée bilatérale (hyperprolactinémie)	Coversyl Loxen Insuline Dostinex Lipanthyl Théralene Stilnox Amoxicilline Surgam Taketian Mucomyst Eupanthol Célestène	T1 T23 T123 T1 T1 T1 T12 T1 T1 T2 T2 T2 T3	A : 36 SA Septum interventriculaire nettement épaissi à 33SA : corticothérapie à 35SA Altération du rythme cardiaque fœtal avec décélération contemporaine des contractions : accouchement provoqué.	3490	macrosomie
F5	40	inconnus	Lipanthyl Esberiven	T1 T1	FCS : 6SA		
F6	36	inconnus	Lipanthyl	T1	FCS : 8SA		

Tableau n°12 : Descriptions des grossesses anormales sous Lipanthyl[®] relevées dans la base Terappel.

❖ Conclusion des RCP version dictionnaire Vidal 2010 :

Les RCP du Lipanthyl® soulignent qu'aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte. De ce fait, le risque potentiel dans l'espèce humaine reste inconnu. Le RCP du produit Fegenor® stipule qu'en clinique, aucun effet malformatif n'est apparu à ce jour mais que le suivi des grossesses exposées au fénofibrate est insuffisant pour exclure tout risque.

Lipanthyl® ne peut être utilisé pendant la grossesse qu'après évaluation soignée du rapport bénéfice/risque. Le RCP du Fegenor® indique que, chez la femme enceinte, les fibrates peuvent être utilisés en cas d'hypertriglycéridémies majeures non contrôlées par les règles hygiéno-diététiques.

(iii)Récapitulatif des données :

Le fénofibrate est une molécule lipophile qui possède un faible poids moléculaire et est donc susceptible de passer la barrière placentaire. Malgré sa forte liaison aux protéines plasmatiques qui devrait limiter son passage trans-placentaire, celui-ci a été démontré chez le rat. De plus, sa longue demi-vie lui confère un risque d'accumulation dans le compartiment fœtal.

Les études animales notent une absence d'effet tératogène mais des complications de gestation sont mises en évidence. Il faut noter que le nombre d'étude est limité ce qui rend difficile l'analyse des données.

Aucun cas de grossesse sous fénofibrate n'a été décrit dans la littérature.

15 grossesses ont été suivies par les centres de pharmacovigilance et toutes les malformations congénitales décrites concernaient des mères avec des comorbidités.

Les données humaines et animales sont donc trop faibles pour pouvoir conclure à un éventuel effet tératogène du fénofibrate mais la vigilance doit être accrue compte tenu des propriétés pharmacocinétiques de cette molécule.

d) Données sur le gemfibrozil :

❖ Lipur[®] (laboratoire Pfizer)

(i) Données animales :

▪ **Données disponibles :**

Aucun effet tératogène du gemfibrozil n'a été observé aux doses thérapeutiques ni à des doses allant de 0,6 à 2 fois la dose humaine chez le rat et le lapin⁵⁹.

A des doses plus élevées que 2 fois la dose humaine, une augmentation du taux de mort nés et une réduction du poids de naissance des portées a été constatée. Une relation entre la dose administrée et la survenue de malformations squelettiques a été mise en évidence⁶⁵.

(ii) Données chez la femme enceinte :

☺ **1 case report de Al shali (2002)⁶⁶ :**

La patiente était atteinte d'hyperchylomicronémie familiale. Elle était traitée par régime diététique en première partie de grossesse puis association avec le gemfibrozil (300 mg deux fois par jour) à 34SA. Le nouveau né ne présentait aucune malformation.

☺ **15 grossesses rapportées par l'étude Michigan Medicaid (1994)⁶⁷ :**

Etude qui a suivi 229 101 grossesses entre 1985 et 1992. 8 enfants ont été exposés au gemfibrozil au cours du 1^{er} trimestre et 7 enfants ont été exposés au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

Les comorbidités et les traitements des mères ne sont pas décrits.

▪ **Résultats de l'étude :**

Un enfant est né avec une anomalie cérébrale (mère exposée après le premier trimestre de grossesse). Dans un cas séparé inclus dans ce rapport, un enfant atteint d'un syndrome de Pierre Robin a été suspecté d'être lié à la prise de gemfibrozil pendant le 1^{er} trimestre.

▪ **Conclusions des auteurs :**

Ces données ne permettent pas d'établir un lien entre l'exposition au gemfibrozil et la survenue de cette malformation.

☺ **1 cas rapporté par Jaber et al en 1992⁶⁸ :**

Introduction de gemfibrozil chez une femme âgée de 33 ans à partir de 20 SA pour contrôler une hypertriglycémie gestationnelle compliquée d'une pancréatite fulminante, d'un syndrome de détresse respiratoire et d'apparition de xanthomatoses. Suite à la mise en place du traitement à la dose de 600 mg 4 fois par jour pendant 2 mois, le taux plasmatique de triglycérides s'est normalisé (diminution de 7530 à 4575 mg/dl) ainsi que le taux de cholestérol (diminution de 1515 à 1325 mg/dl). Toutefois, les xanthomatoses ont persisté pendant le reste de la grossesse.

Le bébé est né à terme sans anomalie (poids de naissance et sexe non spécifiés).

☺ **Données de Morse et al (2002)⁶⁹ :** 2 grossesses exposées au premier trimestre :

Les 2 naissances sont normales. Les circonstances d'exposition sont inconnues.

☹ **1 cas exposé par Barozzino et al (2002)⁷⁰ :**

Exposition pendant toute la durée de la grossesse. La mère souffrait d'obésité avec des antécédents de prise d'alcool et de tabagisme.

Le nouveau né a présenté de multiples anomalies congénitales : situs inversus, atrésie du jéjunum, encéphalocèle occipital.

Aucune conclusion ne peut être tirée sur le rôle du médicament dans l'apparition de ces anomalies au vu des nombreuses comorbidités existantes chez la mère.

❖ **Notifications issues de la base Terappel :**

1 grossesse notifiée sous Lipur[®] : 1 FCS (cf tableau n°13).

Caractéristiques maternelles :				Caractéristiques fœtales :		
Age (ans)	Antécédents, Alcool, Tabac	Traitement Pendant la grossesse		Issue grossesse : Complications	Poids (g)	Atteintes néonatales
		Nom®	durée			
29	inconnus	Mediator Lipur Valium Amfepramone	T1 T1 T1 T1	FCS : 9SA		

Tableau n°13 : Descriptions des grossesses anormales sous Lipur® relevées dans la base Terappel

❖ **Conclusion du RCP version dictionnaire Vidal 2010 :**

Le **RCP** estime qu'il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du gemfibrozil chez la femme enceinte pour évaluer son risque tératogène. Ainsi, il ne doit pas être utilisé, sauf en cas de nécessité évidente.

(iii)Récapitulatif des données :

Le gemfibrozil n'a provoqué aucun effet tératogène chez l'animal.

21 cas de grossesses sous gemfibrozil sont décrits dans la littérature. Trois anomalies sont rapportées, dont une chez un nouveau né dont la mère présentait de nombreuses comorbidités. Dans certains cas, le gemfibrozil était insaturé pendant la grossesse suite à des dyslipidémies gestationnelles (hyperchylomicronémie, hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie gestationnelle).

Les données restent très limitées concernant l'utilisation de cette molécule pendant la grossesse.

Des recommandations de traitement des dyslipidémies gestationnelles sont nécessaires afin de clarifier l'intérêt et le risque d'utilisation du gemfibrozil pendant la grossesse

Titre 3 : En pratique : comment gérer l'hyperlipidémie gestationnelle:

Les cas rapportés de femmes enceintes exposées aux hypolipémiants restent très peu nombreux. Toutefois, dans la seconde partie de ce travail, plusieurs observations ont décrit des malformations très similaires mais très rares dans la population générale, notamment des anomalies du système nerveux central et des membres. Cela suggère fortement l'hypothèse d'un rôle des statines et des fibrates dans la survenue de ces anomalies.

Le rôle du cholestérol dans le développement fœtal pourrait expliquer ces anomalies.

1) Les conséquences de l'hypocholestérolémie sur le fœtus : mécanismes évoqués pour expliquer les anomalies fœtales observées :

Les statines inhibent la production endogène de cholestérol en inhibant l'enzyme assurant la transformation du HMG-CoA en mévalonate. De ce fait, des précurseurs du cholestérol (notamment le mévalonate et les isoprénoïdes) et des dérivés du cholestérol sont diminués.

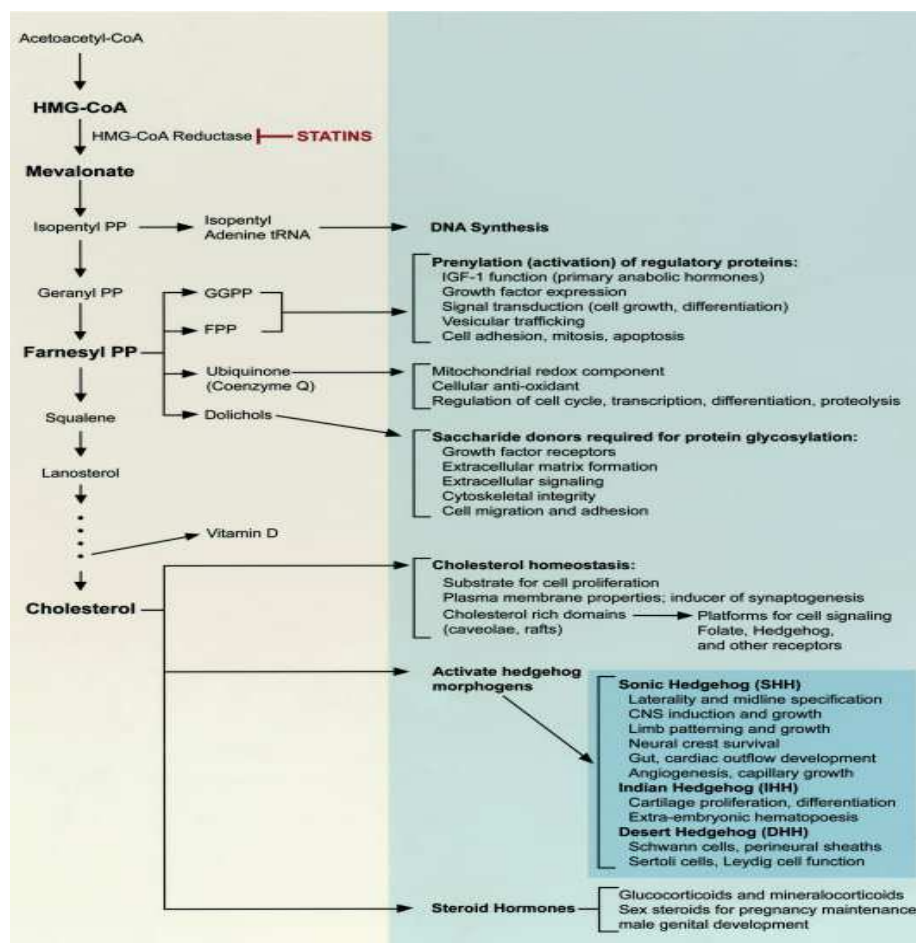


Figure n°4 : Mécanisme d'action des statines et rôles physiologiques des précurseurs et du cholestérol⁸.

- **Rôles du mévalonate et des isoprénoïdes, précurseurs du cholestérol :**

Le mévalonate est le précurseur du cholestérol. Il est décarboxylé en isoprénoïdes à 5 carbones (l'isopentényl pyrophosphate et le diméthylallyl pyrophosphate).

Les isoprénoïdes et le mévalonate interviennent dans la prolifération cellulaire et la production d'énergie. Ils permettent également l'isoprénylation des molécules Ras et Rho, impliquées dans la régulation du cycle cellulaire²².

La diminution de synthèse embryonnaire du mévalonate et des isoprénoïdes peut affecter le développement embryonnaire à de nombreux niveaux. En cas de diminution du métabolisme de mévalonate, la prolifération et la régulation cellulaire sera modifiée ce qui altérera le développement placentaire. On observera également une modification de la composition des membranes cellulaires riches en cholestérol. Les retards de croissance squelettiques et les déficits neurologiques pourront être augmentés. Le déficit en mévalonate peut provoquer, entre autres, des anomalies des membres ou une atrésie des intestins⁸.

- **Rôles physiologiques des dérivés du cholestérol :**

Le cholestérol, outre son rôle d'élément structural constitutif des membranes cellulaires, est également un précurseur des composés biologiques comme les corticostéroïdes et les acides biliaires. Il permet également la synthèse de la vitamine D.

Tous ces composés exercent des rôles clés dans notre organisme :

- les **acides biliaires** sont essentiels à l'absorption des lipides alimentaires et au catabolisme du cholestérol. Récemment, il est apparu que les acides biliaires jouaient aussi un rôle de molécule de signalisation (activation de la voie de la MAP kinase essentielle au développement embryonnaire).
- la **vitamine D** (cholecalciférol) est à l'origine du calcitriol, hormone qui joue un rôle essentiel dans la fixation du calcium par l'organisme en induisant la synthèse des protéines qui fixent et transportent le calcium. Elle augmente le renouvellement du calcium osseux et favorise l'ossification. Elle favorise l'absorption digestive et rénale du calcium. Pendant la grossesse, elle favorise le passage placentaire du calcium. En cas de déficit, un risque d'hypocalcémie néonatale est à craindre. C'est pourquoi une supplémentation en vitamine D est systématique chez la femme enceinte par un apport unique de 100000 UI de vitamine D au 6ème mois de grossesse.

- les **corticostéroïdes** sont synthétisés par les glandes surrénales à partir du cholestérol. On les distingue en 3 classes différentes : les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les androgènes.

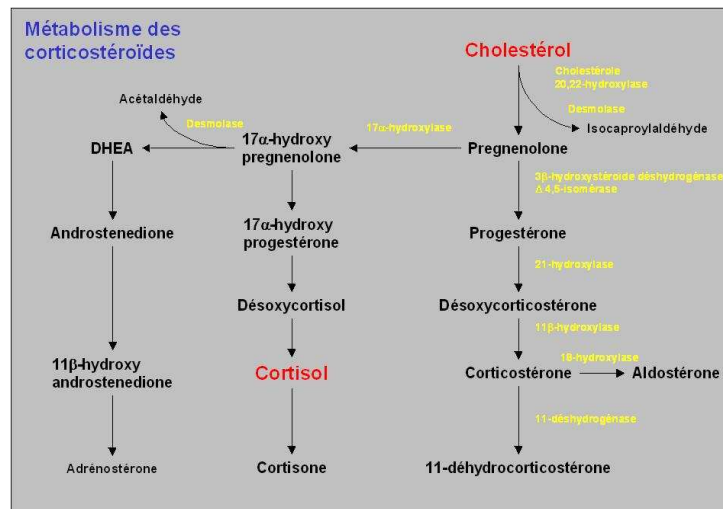


Figure n°5 : Métabolisme des corticostéroïdes.

Les minéralocorticoïdes (aldostérone notamment) ont un rôle dans la régulation de la volémie et de la pression artérielle. Les glucocorticoïdes (cortisone et prednisone) ont un rôle dans le métabolisme glucidique, protidique et lipidique. Les androgènes permettent la synthèse des gonadostéroïdes (œstradiol, testostérone, progestérone), essentiels au maintien de la grossesse mais également nécessaires au développement génital mâle.

- **Rôle du cholestérol dans la voie de signalisation Sonic Hedgehog⁸ :**

Le cholestérol est d'une importance capitale durant le développement fœtal notamment au niveau du système nerveux central.

Une des hypothèses serait l'implication de la protéine Sonic hedgehog (SHH) qui est, chez les mammifères, l'une des trois protéines impliquées dans la voie de signalisation nommée Hedgehog. Les deux autres facteurs de cette voie étant DHH (Desert Hedgehog Homolog) et IHH (Indian Hedgehog Homolog).

La **protéine SHH** joue un rôle clé dans la croissance du système nerveux central, dans la structure et la croissance des membres, dans la génération des cellules de la crête neurale, dans le développement de l'intestin et du cœur, dans le processus d'angiogénèse ainsi que dans la croissance capillaire. Elle contribue également à l'établissement de la polarité dorso-ventrale de l'embryon.

Il a ainsi été démontré qu'un défaut de fonctionnement du gène SHH affectait la morphogénèse du système nerveux central, du visage, du squelette (croissance des doigts), de la musculature et des viscères⁸. Il en résulte un risque accru d'holoprosencéphalie, de défaut bilatéral des membres ou de cyclopie⁹.

Le cholestérol joue un rôle important dans la synthèse, le transport et la réception du signal Hedgehog. En effet, il entre en jeu dans une réaction d'attaque nucléophile sur le précurseur thioester de la SHH. Il en résulte une liaison covalente entre le cholestérol et la protéine. C'est ce complexe qui permettra l'encrage de la protéine SHH à la surface cellulaire.

Chez la souris, il a ainsi été montré qu'une réduction du taux de cholestérol de 15 à 20 % réduisait le signal de la voie SHH de 45%. A partir de ces données, on peut donc soulever l'hypothèse, qu'un traitement hypolipémiant par statines ou fibrates puisse induire un défaut de fonctionnement du gène SHH et entraîner le type de malformations précédemment décrites..

2) Cas cliniques rencontrés en pratique :

2.1 Cas du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble : découverte d'une grossesse chez une femme traitée par statine

a) Situation clinique :

Au centre régional de pharmacovigilance de Grenoble (CRPV), nous avons été contactés pour le cas d'une patiente âgée de 31 ans (née le 15/03/1979), enceinte de 22 SA et 6 jours et traitée par Tahor[®] 40 mg (atorvastatine) dans le cadre de la prise en charge d'une hypercholestérolémie familiale. Il s'agit de sa troisième grossesse. Lors de la première grossesse, le traitement par statine de la patiente avait été suspendu à 6 SA. Lors de la seconde grossesse, le traitement avait préalablement été arrêté. Les deux enfants sont nés sans anomalie.

A noter également que la patiente a présenté une lombalgie aiguë au cours de sa grossesse pour laquelle elle a été traitée par corticoïdes.

La grossesse est d'évolution normale, les marqueurs sériques sont inférieurs à 1/10 000, la clarté nucale est de 0,8 mm à 12 SA. Cependant à 22 SA, l'échographie fœtale systémique retrouve un fœtus présentant un syndrome poly malformatif (cardiopathie de type tétralogie de Fallot, dilatation ventriculaire et suspicion d'atrésie et de sténose duodénale).

Une interruption médicale de grossesse (IMG) a alors été réalisée à 22 SA et 6 jours. A l'autopsie, la présence d'un spina bifida à type de myéloméningocèle sacré avec malformation d'Arnold Chiari, des pieds bots en varus équin bilatéraux associés à une cardiopathie à type de tétralogie de Fallot et une dysmorphie cranio-faciale ont été retrouvés. La tétralogie de Fallot regroupe quatre types d'anomalies : une sténose dans l'artère pulmonaire, un défaut du septum ventriculaire, une hypertrophie du ventricule droit et une dextroposition de l'aorte.

Pour rendre notre réponse aux praticiens et évaluer le rôle de l'atorvastatine dans la survenue de ces malformations fœtales, nous avons constaté un faible nombre de publications et l'absence de consensus des autorités quant au réel pouvoir tératogène de l'atorvastatine et des statines de manière générale.

Plus tard, le bilan génétique a mis en évidence un caryotype 46XY avec une délétion sur le chromosome 22q11.2.

b) Notre réponse :

La notification au CRPV a eu lieu le 20/07/2010 et le caryotype sur liquide amniotique a été effectué le 28/07/2010 (résultat le 17/08/2010). En attendant les résultats, nous avons donc effectué de nombreuses recherches qui ont conduit à ce travail.

Les anomalies rencontrées chez le fœtus de cette patiente ont toutes été décrites dans la littérature avec les statines :

- deux cas de spina bifida ont été rapportés sous atorvastatine [8,49].
- aucun cas de tétralogie de Fallot n'a été rapporté sous atorvastatine. Cependant, un cas de sténose pulmonaire sans précision sous atorvastatine⁴⁹ et deux cas de défaut de septum ventriculaire (1 cas sous atorvastatine⁴⁹ et 1 cas sous simvastatine³¹) ont été décrits.
- une atrésie duodénale est survenue chez une patiente traitée par simvastatine⁸ et un pied bot a été décrit chez une patiente traitée par simvastatine⁸ également.

Cependant, compte tenu des conclusions du bilan génétique, l'atorvastatine ne peut pas être imputée dans la survenue de ce syndrome poly-malformatif puisque la majorité des malformations observées chez le fœtus sont des manifestations caractéristiques de cette micro délétion. En effet, la tétralogie de Fallot, le pied bot varus équin, la dysmorphie crânio faciale et le spina bifida avec myéloomingocèle peuvent être expliqués par cette micro délétion. Cependant la sténose duodénale n'est pas caractéristique de ce type de pathologie.

2.2 Programmation d'une grossesse chez une femme en âge de procréer et traitée par hypolipémiant :

a) Situation clinique :

Une femme traitée par hypolipémiant se présente à l'officine. Elle nous explique qu'elle souhaite tomber enceinte et qu'elle programme d'arrêter sa contraception orale le mois prochain. Elle souhaite connaître notre avis concernant la poursuite de son traitement au cours de la grossesse avant d'aller consulter son médecin.

b) Notre réponse :

Nous conseillons à la patiente de consulter son médecin et d'arrêter son traitement hypolipémiant. Elle devra suivre des règles hygiéno-diététiques strictes pendant toute sa grossesse.

- **Arrêt du traitement hypolipémiant si la situation clinique le permet :**

Lorsqu'un traitement par statine/fibrate est envisagé chez une femme en âge de procréer, les données justifient d'informer la patiente afin d'assurer une contraception efficace et d'arrêter la statine/fibrate avant la grossesse. En effet, l'athérome est un processus chronique qui se développe sur des années. L'arrêt de l'hypolipémiant durant les quelques mois que dure la grossesse est donc vraisemblablement sans conséquence sur l'évolution à long terme de la pathologie.

Nous conseillons à la patiente de consulter son médecin et d'effectuer une évaluation de son profil lipidique et de ses risques cardiovasculaires. Si les résultats le permettent, l'arrêt de l'hypolipémiant est préférable.

- **Renforcer les règles hygiéno-diététiques¹⁵ :**

Nous rappelons à la patiente les règles hygiéno-diététiques qui doivent être renforcées pendant toute la durée de la grossesse afin de compenser l'augmentation physiologique du bilan lipidique au cours de la gestation.

Les modifications du régime alimentaire comprennent 4 catégories de mesures :

La première mesure (et la plus importante) est une **limitation de l'apport en acides gras saturés**, c'est-à-dire des graisses d'origine animale.

Cette diminution des apports doit se faire au profit d'une **augmentation de la consommation d'acides gras mono ou poly-insaturés oméga 3** (poissons). Une

consommation régulière de poisson (2 à 3 fois par semaine) est recommandée. Les graisses insaturées entraînent en effet une diminution du cholestérol total et du LDLcholestérol. Les graisses insaturées sont de 2 types : polyinsaturées (huiles de tournesol, maïs, colza et margarines préparées avec ces huiles) et monoinsaturées (huiles d'olive et de colza surtout).

La troisième mesure consiste en une **augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels** (fruits, légumes et produits céréaliers). En effet, l'apport de certaines fibres alimentaires de l'ordre de 20 à 50 g/jour (son d'avoine, fibres de soja...) peut améliorer le profil lipidique. Les fruits et légumes sont des sources importantes de vitamines et de fibres alimentaires contribuant à la diminution de l'index glycémique. Leur apport doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies car le fructose stimule la synthèse des triglycérides.

La dernière mesure alimentaire est une **limitation de l'apport de cholestérol alimentaire**. En effet, Même s'il représente une très faible proportion du cholestérol total présent dans l'organisme, le cholestérol alimentaire joue un rôle qualitatif important puisqu'il existe une relation entre la concentration sanguine de cholestérol et la consommation alimentaire en cholestérol, surtout chez les patients hypercholestérolémiques. Il convient de diminuer l'apport alimentaire de cholestérol autour de 300 mg/j. Le cholestérol se trouve surtout dans le jaune d'œuf, le beurre, les abats (de 150 à 2000 mg de cholestérol pour 100 g). Quant aux viandes, à la charcuterie, aux laitages non écrémés, ils contiennent environ de 70 à 110 mg de cholestérol pour 100 g de produit.

- **Autres traitements de seconde ligne disponibles :**

D'autres médicaments de seconde ligne tels que les résines chélatrices d'acides biliaires et l'ézétimibe n'ont pas été étudiés dans ce travail mais leur utilisation pourrait être bénéfique au cours de la grossesse.

- ✓ **La colestyramine (Questran®)^[71,72,73,74] :**

La colestyramine, résine échangeuse d'anions, est une molécule de poids moléculaire élevé, non absorbée au niveau intestinal. Elle ne passerait donc théoriquement pas la barrière placentaire. L'étude de son effet sur le fœtus semble très intéressante.

Cette molécule a montré un bénéfice en prévention cardiovasculaire primaire. Elle est utilisée en seconde intention dans le traitement des hypercholestérolémies isolées.

Cette molécule est une résine basique synthétique échangeuse d'ions, possédant une forte affinité pour les sels biliaires. Après échange d'ion chlore contre des sels biliaires, elle fixe les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, inhibant leur cycle entérohépatique et augmentant leur élimination fécale⁷¹.

Les indications à la prescription de la colestyramine au cours de la grossesse sont exceptionnelles et réservées aux cas sévères c'est-à-dire pour les femmes à très haut risque vasculaire ou les femmes présentant un prurit intense lié à une cholestase gravidique sévère⁸⁰.

Notons que la colestyramine interfère avec l'absorption des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K) et avec l'acide folique. Il convient donc de différer les prises.

Chez le rat et le lapin (exposés à des doses de 2 mg par jour), la colestyramine ne provoquerait pas d'effet tératogène⁷². Dans des études d'exposition à long terme chez le rat, il a été montré que la colestyramine provoquerait une hypercholestérolémie néonatale, et une perturbation du taux des enzymes hépatiques. Il n'a pas été établi si ces effets proviennent de la colestyramine elle-même ou des déficits nutritionnels induits par cette molécule⁷³.

En clinique, aucun effet malformatif n'est apparu à ce jour⁸⁰. Un cas d'hémorragie cérébrale fœtale fatale à la naissance a été décrit chez une mère prenant de la colestyramine. Une carence en vitamine K a été suspectée⁷⁴. Rosa (pour la FDA) a décrit 37 grossesses exposées à la colestyramine. Aucune naissance anormale n'a été rapportée⁷⁵.

Les auteurs de la base de connaissance Reprotox® notent qu'en cas d'hyperlipidémie, il est préférable de renforcer les règles hygiéno-diététiques plutôt que d'initier un traitement par colestyramine à cause du risque de déficit en vitamines liposolubles⁸².

✓ **L'ézétimibe (Ezetrol®)**^[75,76,77] :

L'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol en empêchant sa fixation au transporteur de stérol Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). A ce jour, son bénéfice sur la morbi mortalité cardiovasculaire n'a pas été démontré. Son utilisation est donc recommandée en seconde intention en association avec une statine après échec d'un traitement par statine seule ou seul en cas d'intolérance aux statines¹⁰.

Au niveau pharmacocinétique, l'ézétimibe est rapidement absorbé puis métabolisé au niveau hépatique en dérivé glycuronide actif. L'ézétimibe est lié à 99% aux protéines plasmatiques. La demi-vie de l'ézétimibe est estimée à 22 heures⁷⁶.

Le passage placentaire de l'ézétimibe a été démontré chez le rat et le lapin recevant des doses multiples de 1000 mg par kg par jour d'ézétimibe (doses 10 à 150 fois supérieures à celles recommandées chez l'homme). A ces doses, il a été mis en évidence des déformations squelettiques (fusion de vertèbres thoraciques et caudales, réduction du nombre de vertèbres caudales)⁸⁵. Aucun effet n'a été observé à des doses de 500 mg/kg/jour⁷⁷.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse⁸⁵.

L'ézétimibe sera administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue⁸⁵.

✓ **L'acide nicotinique (Niaspan®)**^[78,79] :

L'acide nicotinique est indiqué dans le traitement des dyslipidémies mixtes ou combinées ainsi que dans les hypercholestérolémies primaires¹⁰.

C'est une vitamine liposoluble du groupe B (vitamine B3) présente dans l'alimentation et synthétisée physiologiquement à partir du tryptophane. Cette molécule inhibe la libération des acides gras libres au niveau du tissu adipeux ce qui entraîne une diminution de l'apport d'acides gras libres au niveau hépatique. En conséquence, le taux de triglycérides synthétisés et incorporés dans les VLDL diminue ce qui diminue également la production de LDL cholestérol⁷⁸.

Les apports nutritionnels conseillés en vitamine B3 sont de 15 mg par jour chez la femme enceinte. La limite de sécurité est fixée à 30 mg par jour. Les doses thérapeutiques pour traiter l'hyperlipidémie sont 200 à 400 fois supérieures aux doses recommandées⁷⁹.

Le passage placentaire de l'acide nicotinique a été démontré chez l'animal. Des lapins et des rats gravides ont reçu de 100 à 1000 mg d'acide nicotinique par jour depuis la période

précédant la conception jusqu'à la période de lactation : aucun effet tératogène n'a été constaté⁸⁷.

Rosa, pour la FDA en 1994, rapporte 87 cas d'exposition à l'acide nicotinique dans le cadre d'un traitement d'hyperlipidémie. 25 femmes ont pris le traitement pendant le premier trimestre de grossesse. Parmi elles, 2 cas d'anomalies congénitales non détaillées ont été rapportés. Chez la femme enceinte, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer le potentiel tératogène de l'acide nicotinique.

✓ **Les oméga 3 polyinsaturés (Omacor[®], Ysomega[®])^[80,81] :**

Les oméga 3 polyinsaturés sont indiqués dans les hypertriglycéridémies endogènes isolées ou prédominantes chez les sujets à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément du régime. Ils inhiberaient la synthèse des lipoprotéines VLDL¹⁰. Les oméga 3 sont apportés par l'alimentation (poissons gras...). Chez la femme enceinte l'apport d'oméga 3 total doit être de 2 grammes par jours dont 250 à 500 mg de DHA par jour. Les oméga 3 augmentent le risque hémorragique, ils inhibent l'agrégation plaquettaire par action sur les prostaglandines de type 3. En conséquence, la supplémentation doit être arrêtée au troisième trimestre de grossesse.

Selon le résumé des caractéristiques du produit, le risque potentiel n'est pas connu à ce jour et, par conséquent, Omacor[®] et Ysomega[®] ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

La supplémentation en oméga 3 (DHA) chez le rat ne semble pas augmenter le risque de survenue d'anomalies congénitales. Cependant, chez la souris, le nombre de nouveaux nés dans les portées de souris supplémentées semble être plus faible.

Dans une étude menée sur 266 femmes exposées à 2,7 grammes d'oméga 3 polyinsaturés par jour après la seizième SA, le risque de survenue d'anomalies congénitales n'était pas augmenté.

Mais les effets des oméga 3 sur le développement neurologique, psychomoteur et sur le poids du nouveau né restent controversés⁸⁰.

Selon le site Reprotax[®], aucune grossesse anormale n'a été décrite sous Oméga 3 Reprotax[®] considère qu'il est plus sûr de supplémenter les femmes enceintes plutôt que de leur faire consommer une plus grande quantité de poissons (à cause du risque de présence de métaux lourds). Cependant la supplémentation n'a pas montré de bénéfice sur le déroulement de la grossesse. La consommation modérée de poisson reste donc conseillée⁸¹.

THESE SOUTENUE PAR MARJORIE PUTHOT,

LE POTENTIEL DE TERATOGENICITE DES STATINES ET FIBRATES : REVUE DE
LA LITTERATURE ET ETUDE A PARTIR D'UN CAS CLINIQUE DECLARE AU
CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE GRENOBLE.

CONCLUSION :

Le nombre de femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par hypolipémiants augmente de jour en jour. En effet, les situations de dyslipidémies se rencontrent de plus en plus chez la femme enceinte, notamment via l'émergence dans notre société de facteurs de risque et de comorbidités (diabète, hypertension, obésité...)

Malgré cela, les données disponibles sur la tératogénicité des statines et des fibrates sont encore trop peu nombreuses et controversées. En effet, même si certaines molécules paraissent plus rassurantes que d'autres (au vue notamment de leur profil pharmacocinétique), les résultats exposés ne sont pas unanimes quant à leur utilisation au cours de la grossesse et les cas décrits restent trop peu nombreux. Toutefois, certaines observations humaines et certaines études animales vont dans le même sens (atteintes du système nerveux central et des membres avec la classe des statines).

Lorsqu'un traitement par hypolipémiant est envisagé chez une femme en âge de procréer, les données disponibles justifient d'interrompre le traitement par hypolipémiant avant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous traitement hypolipémiant, il est conseillé d'interrompre le traitement et de proposer une échographie morphologique particulièrement orientée sur le système nerveux central et les membres, et de surveiller la grossesse.

Il reste incontournable que les règles hygiéno-diététiques doivent être renforcées pendant toute la durée de la grossesse afin de compenser l'augmentation du bilan lipidique au cours de la gestation.

Les médicaments utilisés en seconde ligne tels que l'ézétimide, la colestyramine, l'acide nicotinique ou les oméga 3 devraient être plus étudiés pour évaluer à la fois leur potentiel tératogène et leur réelle efficacité au cours de la grossesse.

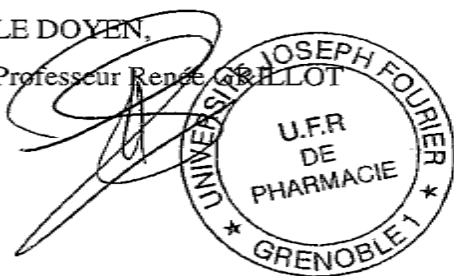
Le pharmacien d'officine expert du médicament et acteur de santé publique a alors un rôle clé auprès des femmes enceintes atteintes de dyslipidémies. En effet, il détient les compétences pour lui apporter des conseils nutritionnels dans la prise en charge hygiéno-diététique notamment. Au côté de l'équipe médicale, il peut orienter et informer le médecin sur les données thérapeutiques de cette pathologie. Enfin, il peut assurer le suivi des cas déclarés aux centres de pharmacovigilance puisqu'il est susceptible de suivre la femme enceinte à tout moment de sa grossesse.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 04 janvier 2011

LE DOYEN,

Professeur René GILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE,

Professeur Christophe RIBUOT

Annexes :

Annexe 1 : Récapitulatif des données de la littérature disponibles concernant l'utilisation des statines au cours de la grossesse.

Les malformations *en italique* signifient que la mère présentait des comorbidités, **en gras** signifient que la mère ne présentait aucune comorbidité

Molécule :	Nombre de grossesses rapportées dans des études:			Nombre de grossesses suivies :	Nombre de naissances décrites comme normales :	Nombre d'IVG :	Nombre de FCS :	Anomalies rapportées :
	Pro-spectives	Rétro-spectives	Case report					
Atorvastatine : [8,28,45,46]	15	12	1	12+12+1 = 25	5	1	2 +1 prématuré décédé	<p>16 cas de malformations dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 anomalies cardiaques : <i>défaut de septum atrial (2), foramen ovale perméable (2), ventricule unique, défaut de septum ventriculaire (2), hypoplasie du cœur gauche, coarctation de l'aorte, régurgitation de la valve tricuspide (2), hypertrophie des parois cardiaques, anévrisme du septum ventriculaire, régurgitation de la valve mitrale, canal atrio ventriculaire complet, persistance du canal artériel</i> - 3 anomalies cérébrales : <i>spina bifida (2)</i>, une <i>craniocynostose</i>, deux cas <i>d'anencéphalies</i> dont une associée à un <i>craniorashisis</i>, - 3 anomalies des membres : 1 <i>anomalie du bras droit</i>, 1 <i>absence des structures distale de l'avant bras gauche</i>, une <i>malformation du pouce</i>. - 3 fentes palatines dont 2 associées à une fissure labiale. - 2 anomalies pulmonaires : <i>2 cas de sténose pulmonaire</i>, - Autres anomalies : 2 <i>atrésies de l'œsophage associée à une fistule œsophagienne</i>, 2 <i>anomalies rénales</i>, un cas <i>d'hypospadias</i>.

Molécule :	Nombre de grossesses rapportées dans des études:			Nombre de grossesses suivies :	Nombre de naissances décrites comme normales :	Nombre d'IVG :	Nombre de FCS :	Anomalies rapportées :
	Pro-spectives	Rétro-spectives	Case report					
Fluvastatine : [8, 30, 45, 46, 48]	13		2	12+2 = 14	5	Augmentation du nombre d'IVG	1	1 grossesse extra utérine. <i>1 épisode de tachypnée spontanément résolu</i> 1 cas de bradycardie et retard de croissance intra utérin.
Lovastatine : [8, 9, 30, 40, 49, 50]	50	38		50+38 = 88	36 ⁹	4 dont : - 1 spina bifida, - 1 anomalie de fermeture du tube neural (cas décrit deux fois).	1 FCS, 1 mort fœtale, 2 morts nés.	7 cas de malformations dont : -2 anomalies cardiaques : défaut du septum atrial et hypoplasie aortique (cas décrit deux fois), 1 cas d'anomalies cardiovasculaires. -1 anomalie cérébrale : sténose de l'aqueduc cérébral associé à une holoprosencéphalie (cas décrit deux fois), 1 anomalie des membres : malformation du pouce (cas décrit deux fois) , 1 anomalie de <i>VACTERL</i> associé à un <i>hémangiome</i> (cas décrit deux fois), Autres anomalies : Une <i>microtie</i> (cas décrit deux fois), 1 cas avec de sévères malformations non précisées.
								58 cas décrits : aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales ^[57,58] .

Molécule :	Nombre de grossesses rapportées dans des études :			Nombre de grossesses suivies :	Nombre de naissances décrites comme normales :	Nombre d'IVG :	Nombre de FCS :	Anomalies rapportées :
	Pro-spectives	Rétro-spectives						
Pravastatine [8, 30, 35, 45, 46, 51]	29	3	1	29+3+1 = 33	29			3 cas de malformation dont : - 1 <i>fente labiale incomplète</i> - 1 <i>hypospadias</i> - 1 cas de <i>trisomie 21</i>
	64 cas décrits : aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales ^[35,45]							
Rosuvastatine 32	3			3				Aucun cas de malformation imputable à la rosuvastatine
Simvastatine [8, 9, 28, 50]	215	15			7	48 dont - 1 cas de syndrome de VACTERL - 1 cas de multiples anomalies	17 FCS 3 morts nés dont un cas de trisomie 21	18 cas de malformations dont : - Anomalies cardiaques : 1 <i>défaut du septum ventriculaire</i> , 1 défaut du septum atrial , un <i>foramen ovale perméable</i> , 2 canal artériels persistants , 1 <i>valve aortique bicuspide</i> . - Anomalies des membres : <i>membre inférieur droit plus court que le membre gauche</i> (cas décrit deux fois), <i>polydactylie post axiale gauche</i> (cas décrit deux fois), <i>ped bot</i> (cas décrit deux fois), - 2 cas de fentes palatines (dont un des deux cas est décrit deux fois), 2 cas de <i>fentes labiales</i> . - Anomalie cérébrale : 1 <i>omphalocèle</i> , - Anomalie pulmonaire : Une <i>sténose de l'artère pulmonaire</i> . - Autres anomalies : 1 <i>hypospadias</i> (cas décrit deux fois), 1 resserrement de la jonction poly urétral , 1 <i>anomalie anale</i> , 1 <i>atrésie duodénale</i> (cas décrit deux fois). 1 <i>translocation des chromosomes I et II</i> .

Annexe 2 : Récapitulatif des données de la littérature disponibles concernant l'utilisation des fibrates au cours de la grossesse.

Les malformations *en italique* signifient que la mère présentait des comorbidités, **en gras** signifient que la mère ne présentait aucune comorbidité

Molécule :	Nombre de grossesses rapportées dans les études ou les case report :	Nombre de grossesses suivies :	Nombre de grossesses décrites comme normales :	Malformations décrites :
Bézafibrate	0			
Ciprofibrate	0			
Fénofibrate	0			
Gemfibrozil	20 ^[67,68,69,70,71]	20	17	1 cas d'anomalie cérébrale, 1 cas de syndrome de Pierre Robin, <i>1 cas de situs inversus avec atrésie du jejunum et encéphalocèle occipital.</i>

Annexe 3 : Définition des termes discutés dans les parties « récapitulatif des données » :

✓ **La fente labiale** (Auteur : Pr M-P Vazquez (mai 2006))⁸² :

La fente labiale est une embryopathie précoce qui atteint de façon variable la lèvre supérieure au niveau de la crête philtrale, le seuil narinaire, l'arcade alvéolaire ou future arcade dentaire jusqu'au canal incisif, de manière unilatérale ou bilatérale et, dans ce dernier cas, de manière symétrique ou asymétrique.

La fente labiale peut être associée à une fente palatine, partielle ou complète, pouvant atteindre le voile et le palais.

La prévalence des fentes labiales ou labiopalatines varie de 1/500 à 1/2500 naissances, selon l'origine géographique et le groupe ethnique.

C'est une embryopathie qui apparaît entre 5 et 7 semaines de grossesse, suite à un défaut de fusion des bourgeons embryonnaires de la face (bourgeon naso-frontal, bourgeons nasaux interne et externe, bourgeon maxillaire).

On considère en général que 70% des fentes labiales ou labiopalatines sont des anomalies isolées, dites « non syndromiques ». Les 30% restants font partie d'environ 300 syndromes malformatifs différents à hérédité mendélienne (dont le syndrome de Van der Woude) dans lesquels, le plus souvent, la fente est une anomalie observée parmi d'autres. Pour les fentes labiales ou labiopalatines non syndromiques, les causes sont souvent complexes et mal connues mais elles impliquent à la fois les facteurs génétiques, environnementaux et toxiques. En effet, les facteurs environnementaux, tels que l'exposition à des produits tératogènes pendant la grossesse (alcool, tabac ou médicaments), peuvent moduler la susceptibilité génétique.

✓ **L'atrésie de l'œsophage** (Auteur : Pr L. Spitz (mai 2007))⁸³ :

L'atrésie de l'œsophage désigne un groupe d'anomalies congénitales caractérisé par l'interruption de la continuité de l'œsophage, avec ou sans communication avec la trachée. Dans 86% des cas, il existe une **fistule trachéo-œsophagienne** distale, dans 7% des cas il n'y a aucune fistule, et dans 4% des cas on retrouve une fistule trachéo-œsophagienne sans atrésie (les cas restants correspondant à une atrésie avec fistule trachéo-œsophagienne proximale et à une atrésie avec fistules proximale et distale).

L'atrésie de l'œsophage concerne une naissance d'enfant vivant sur 2500.

Les bébés ayant une atrésie de l'œsophage ne peuvent pas avaler leur salive et ont par conséquent une salivation excessive qui nécessite une aspiration fréquente. Dans 50% des cas on retrouve d'autres anomalies associées, la majorité d'entre elles comprenant une ou plusieurs anomalies de l'association VACTERL.

L'étiologie est inconnue et elle est probablement multifactorielle. Cependant, plusieurs hypothèses ont été formulées à partir de modèles animaux, et notamment des anomalies de l'expression du gène Sonic hedgehog (SHH).

La grande majorité des cas est sporadique et le risque de récurrence chez les frères et sœurs est de 1%.

Le diagnostic peut être suspecté en période prénatale à l'échographie (vers la 18ème semaine de grossesse) devant un estomac paraissant absent ou de petite taille. L'insertion d'une sonde nasogastrique à la naissance permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

Le traitement est chirurgical. Il vise à fermer la fistule trachéo-œsophagienne et à réaliser une anastomose termino-terminale de l'œsophage en un temps. Exceptionnellement, le remplacement de l'œsophage est requis.

Le taux de survie dépend directement du poids de naissance et de la présence d'une anomalie cardiaque majeure. Les bébés pesant plus de 1500g et n'ayant pas de problème cardiaque important ont un taux de survie proche de 100%, mais celui-ci diminue lorsqu'il existe des facteurs de risque supplémentaires.

✓ **Les malformations cardiaques :**

✓ **Le défaut de septum atrial** (Auteur : William J-Larsen, 2003)⁸⁴ :

Le défaut du septum atrial est à l'origine, chez le nouveau né, de l'important shunt du sang de l'oreillette gauche vers l'oreillette droite. Il y a donc un flux de sang continu dans l'oreillette droite. Les enfants atteints de cette anomalie sont généralement asymptomatique mais la persistance accrue du flux de sang dans l'oreillette droite peut conduire à la dilatation du ventricule droit et du tronc pulmonaire aboutissant, plus tard dans la vie, à une défaillance cardiaque.

Le défaut de septum atrial peut être détecté à la naissance par électrocardiographie. Le traitement est chirurgical.

Une anomalie du septum atrial est associée à presque toutes les aberrations chromosomiques (notamment la trisomie 21).

✓ **Le défaut de septum ventriculaire** (Auteur : William J-Larsen, 2003)⁸⁴ :

Les défauts du septum ventriculaire représentent les malformations cardiaques les plus fréquents avec 25 % de toutes les malformations cardiaques recensées chez les enfants nés vivants avec un taux de 12 pour 10000 naissances en tant que trouble isolé.

La conséquence la plus sérieuse de cette anomalie est un important shunt de gauche à droite menant à l'hypertension artérielle pulmonaire après la naissance. La correction chirurgicale, chez l'enfant, a pour but de restaurer la pression pulmonaire et de rendre au cœur ses dimensions normales.

✓ **La persistance du canal artériel** (Auteurs : Dr O.A. Elmasry et Dr R.P. Martin (août 2007))⁸⁵ :

La persistance du canal artériel est une malformation cardiaque congénitale définie par un canal artériel qui reste perméable chez un nourrisson de plus de 3 mois né à terme. La plupart des patients sont asymptomatiques. Un canal de diamètre important peut se manifester par un retard du développement, des infections respiratoires supérieures à répétition ou une insuffisance cardiaque congestive.

La persistance isolée du canal artériel survient chez environ 1 naissance à terme sur 2000 ; une prévalence supérieure a été retrouvée chez les prématurés.

Les cas familiaux de persistance du canal artériel sont rares, et le mode d'hérédité semble polygénique avec un risque de récurrence de 3%.

La perméabilité du canal artériel est reconnue à l'auscultation du souffle caractéristique. Le diagnostic prénatal n'est pas possible car le canal artériel est normalement perméable durant la vie intra-utérine.

Chez les enfants prématurés présentant une insuffisance cardiaque secondaire à la persistance du canal artériel, le traitement chirurgical par ligature de cette structure ou le traitement médicamenteux par un inhibiteur de la prostaglandine synthétase peuvent être proposés. En 2004, l'ibuprofène a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne en tant que médicament orphelin pour le traitement des patients atteints de la persistance familiale du canal artériel.

✓ **Les anomalies de fermeture du tube neural :**

Le tube neural est la structure embryonnaire qui se développe entre le cerveau et la moelle épinière.

✓ **Le spina bifida** (Auteur : Orphanet (janvier 2005))⁸⁶ :

Le Spina Bifida est le plus fréquent des défauts du tube neural.

Cette malformation a une fréquence de 0,5 pour 1000 en France. En Europe la prévalence moyenne enregistrée pour le Spina Bifida est 5 sur 10 000 naissances.

Le Spina Bifida concerne les vertèbres et parfois aussi la moelle épinière. Le Spina Bifida « Aperta » désigne une ouverture dorsale (postérieure) des vertèbres associée à une atteinte plus ou moins prononcée de la moelle épinière. Il peut se former une poche au niveau cutané, contenant les méninges seules (**méningocèle**) ou associée à la moelle (**myélo-méningocèle**). Il se situe le plus souvent dans la partie lombaire ou sacrée du rachis, sur 2 à 3 vertèbres, parfois plus.

Les conséquences de ce trouble du développement vertébro-médullaire sont une paraplégie (paralysie des membres inférieurs), une hydrocéphalie et une malformation d'Arnold Chiari (conséquence de la moelle attachée pendant la vie intra-utérine), une incontinence urinaire et anorectale. Ces troubles sont d'intensité très variable selon le niveau de la lésion et son étendue.

En période néonatale, la neurochirurgie est palliative : elle vise à refermer le plan cutané et une dérivation ventriculopéritonéale est posée s'il existe une hydrocéphalie. Ultérieurement de nombreuses prises en charge sont nécessaires.

L'étiologie est multifactorielle. Le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse peut être diminué par la prise d'acide folique (vitamine B9) avant et en tout début de grossesse. Un diagnostic prénatal peut être réalisé par échographie.

✓ **L'anencéphalie** (Auteur : Orphanet (mars 2006))⁸⁷ :

L'anencéphalie est un défaut de fermeture du tube neural.

Sa prévalence à la naissance est comprise entre 1 cas pour 5 000 et 1 cas pour 2 000.

Cette malformation se caractérise par l'absence totale ou partielle de voûte crânienne et de cuir chevelu, le cerveau étant absent ou réduit à une masse de taille réduite. La plupart des cas sont morts nés, mais on a observé des nouveau-nés ayant survécu quelques heures à quelques jours.

L'anencéphalie est probablement le résultat d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Des cas familiaux ont été décrits, compatibles avec une hérédité de type récessive autosomique, mais la plupart des cas sont sporadiques.

Une répartition géographique inégale des prévalences à la naissance est observée, avec des prévalences particulièrement élevées dans les îles britanniques, en Chine, au Mexique et en Turquie. Cette hétérogénéité est à attribuer à des patrimoines génétiques variables selon les populations, mais aussi à des habitudes alimentaires différentes. Des déficits en acide folique et en zinc ont été retrouvés comme facteurs de risque, de même que l'obésité maternelle.

Le diagnostic prénatal peut être fait facilement à l'échographie dès le premier trimestre de la grossesse, devant l'absence de visibilité de la voûte crânienne.

La prévention de la récurrence pour les grossesses ultérieures passe par la prescription de 4 mg/jour d'acide folique, dès avant la conception et jusqu'au milieu du 2ème mois de grossesse.

- ✓ **L'holoprosencéphalie** (Auteurs : Drs C. Dubourg, C. Bendavid, L. Pasquier, C. Henry, S. Odent, V. David (février 2007))⁸⁸ :

L'holoprosencéphalie est une malformation cérébrale complexe résultant d'une division incomplète du prosencéphale, survenant entre le 18ème et le 28ème jour de vie embryonnaire et affectant à la fois le cerveau et la face.

La prévalence est de 1/16 000 naissances vivantes et de 1/250 embryons.

Trois degrés de sévérité croissante ont été décrits : l'holoprosencéphalie lobaire, semi-lobaire, et alobaire.

Dans la plupart des cas, des anomalies faciales sont observées, telles qu'une cyclopie, un proboscis (avec narine unique), une fente labiale et/ou palatine médiane ou bilatérale dans les formes sévères, un hypotélorisme ou une incisive médiane unique dans les formes modérées. Les enfants ayant une holoprosencéphalie présentent de nombreux problèmes médicaux : retard de développement et difficultés d'alimentation, épilepsie, instabilité de la température, du rythme cardiaque et de la respiration. Les troubles endocriniens, comme un diabète insipide, une hypoplasie des surrénales, un hypogonadisme, une hypoplasie thyroïdienne ou un déficit en hormone de croissance, sont fréquents.

A ce jour, sept gènes ont été formellement impliqués dans l'HPE dont le gène *Sonic hedgehog* (*SHH*). Cependant, dans 70% des cas environ, les bases moléculaires de la maladie sont inconnues, suggérant l'existence d'autres gènes. L'hypothèse d'une combinaison de plusieurs facteurs génétiques et/ou environnementaux (comme le

diabète maternel) a donc été proposée pour expliquer la considérable variabilité clinique.

En pratique, le diagnostic prénatal est davantage fondé sur l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) que sur le diagnostic moléculaire.

Le traitement est symptomatique et palliatif, et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Le pronostic dépend de la sévérité de l'HPE et des complications médicales et neurologiques associées. Le pronostic des enfants sévèrement atteints est très sombre.

Les enfants légèrement affectés peuvent présenter très peu de symptômes et vivre normalement.

Références Bibliographiques :

- 1 HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants une analyse centrée sur les statines. Juillet 2010 mise à jour Septembre 2010. www.has-sante.fr. consulté le 30 octobre 2010.
- 2 Ferreira E, Blanc A et al. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. CHU sainte Justine, Québec : Broché. 2007.
- 3 Elefant E, Bavoux F, Vauzelle-Gardier C et al. Grossesse médicament vaccin et radiation. Donnée personnelle
- 4 Vial T ; Risques liés aux expositions médicamenteuse pendant la grossesse. Donnée personnelle.
- 5 Scharden JL. Chemically Induced Birth Defects, 3rd edition, 2000. p2
- 6 Ennezat PV. Cours Médicaments et grossesse. 2005. <http://medecine.univ-lille2.fr>. Consulté le 3 Octobre 2010.
- 7 Edison RI, Muenke M. Reply to « statin drug and congenital anomalies » by Gibb and Scialli. Am J Med Genet. 2005. 135A :232-34
- 8 Edison RI, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. Am J Med Genet. 2004. 131A :287-298
- 9 Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML , Stepenavage ME. Pregnancy outcome after maternal exposure to simvastatine and lovastatine. Birth defect Res A Clin Mol Teratol. 2005. 73:888-96
- 10 Vidal Recos. Troisième édition. Ed Vidal. 2009. p 498-509
- 11 Institut de veille sanitaire. Etude nationale nutrition et santé 2006. www.invs.santé.fr, consulté le 19/10/2010
- 12 Lestavel S, Tailleux A. Structure et métabolisme des lipoprotéines. Biochimie hématologie. 3ème édition. Collection le moniteur internat. p173-96
- 13 Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Prise en charge du patient dyslipidémique : argumentaire. <http://www.afssaps.fr>, consulté le 19/10/2010.
- 14 Université de médecine de Rennes. Lipoprotéines et athérosclérose. <http://www.med.univ-rennes1.fr>, consulté le 13/10/2010
- 15 Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Prise en charge du patient dyslipidémique : recommandations. www.afssaps.fr, consulté le 15/10/2010.
- 16 Univadis. Intervention orale par Fredenrich A : L'hypercholestérolémie familiale. Lien : <http://cme.univadis.fr/portlets/CourseDetails.aspx?CourseID=18005>, consulté le 16/10/2010.
- 17 Lestavel S, Tailleux A. Les hyperlipoprotéïnémies. Biochimie hématologie. 3ème édition. Ed : collection le moniteur internat. 2007. p522-36.
- 18 Huissoud C, Robert JM, Bakrin N. Hypertriglycéridémie gestationnelle sévère : complication et principe de prise en charge. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2008. 37 : 517-20
- 19 Turpin G. Troubles du métabolisme des lipides. Pathologies maternelles et grossesse. MEDSI/MC grow hill. P180-86

-
- 20 Durack-Bown I. L'hyperlipidémie gestationnelle. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1996 ; 10 : 635-41. www.revue-stv.com/archives. Consulté le 8 Novembre 2010
- 21 Teelucksingh S, El Youssef J, Sohan K, Ramsewak S. Prolonged inadvertent pravastatine use in pregnancy. *J reprotox*. 2003 ;11.003
- 22 Rutinshausser J. Les effets pléiotropes des statines. *Forum Med Suisse*. 2008. 8(10):187–90.
- 23 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit simvastatine. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 24 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit atorvastatine. www.vidalpro.net consulté le 16 Octobre 2010
- 25 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit fluvastatine. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 26 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit rosuvastatine. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 27 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit pravastatine. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 28 Petersen E, Mitchell A, Carey J, Werker M, Louik C, Rasmussen S. Maternal exposure to statins and risks for birth defects: a case series approach. *Am J Med Genet Part A*. 2008; 146A:2701-05
- 29 Ofori B., Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statines drugs. *B J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 496-509
- 30 Wolfgang P, Schloemp S, Sterzik K, Stoz F. Pregnancies outcome after medication with HMG CoA Reductase inhibitors in the First trimester. *Reprod Toxicology (abs)*. 2004; 19: 254-55
- 31 Winterfeld U. et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins : a multicenter prospective study, 2010. Données personnelles.
- 32 Taguchi N; Rubin ET; Hosokawa A et al: Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol*. 2008, Oct; 26(2):175-7.
- 33 Teris. Simvastatine. www.micromedex.com, consulté le 19Aout 2010
- 34 Teris. Fluvastatine. www.micromedex.com, consulté le 19Aout 2010
- 35 Teris. Atorvastatine. www.micromedex.com, consulté le 19Aout 2010
- 36 Teris. Lovastatine. www.micromedex.com, consulté le 19Aout 2010
- 37 Teris. Pravastatine. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010
- 38 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Atorvastatine Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008 p106-7
- 39 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Pravastatine. Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008 p1146-7

-
- 40 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Fluvastatine. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008 p578-9
- 41 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Simvastatine *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008 p1258-60
- 42 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Introduction. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008 pxxiv
- 43 Henck JW, Craft WR, Black A, Colgin J, Anderson JA: Pre- and posnatal toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor **atorvastatin** in rats. *Toxicol Sci*. 1998; 41:88-99.
- 44 Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy : a systématique review. *JOGC*. Nov 2007. p906-08
- 45 Hosokawa A. Use of lipid-lowering agents (statins) during pregnancy, 2003. www.motherisk.org, consulté le 19/10/2010
- 46 Mc Elhatton P: Preliminary data on exposure to statins during pregnancy. *Reprod Toxicol* 20(3):471-472, 2005
- 47 Hrab RV, Hartman HA, Cox RH Jr. Prevention of fluvastatin-induced toxicity, mortality and cardiac myopathy in pregnant rats by mevalonic acid supplementation. *Teratology* 1994;50:19-26.
- 48 Seguin, J. and Samuels, P.: Fluvastatin exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 93:847, 1999
- 49 Ghidini A, Sicherer S, Willner J. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother usig lovastatin. *Lancet*. 1992 ; 339: 1416
- 50 Manson J.N, Freyssinges C, Ducrocq M, Stephenson W. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod toxicol*. 1996 ; 10:439-46
- 51 Teelucksingh S, El-Youssef J, Sohan K, Ramsewak S: Prolonged inadvertent pravastatin use in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2004 ; 18(2):299 300.
- 52 Reprotox. Rosuvastatine. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010
- 53 Reprotox. Simvastatine. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010
- 54 Le CRAT. Simvastatine. www.lecrat.org, consulté le 19 Aout 2010
- 55 Freyssinges C, Ducrocq MB. Simvastatine et grossesse. *Therapie*. 1996 ; 51 : 537-42
- 56 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit fénofibrate. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 57 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit bézafibrate. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 58 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit ciprofibrate. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 59 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit gemfibrozil. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010

-
- 60 Société française de pharmacologie médicale. Fibrate. www.pharmacomedicale.org, consulté le 8 octobre 2010
- 61 Naitoh, J.; Misawa, T.; Shibata, N.; Nishigaki, T.; Ozawa, S. and Ohba, M. Reproduction studies of bezafibrate (2nd report) -teratological study in rats. *Kiso to Rinsho* 1988; 22:4415
- 62 Tuchmann-Duplessis, H.; Hiss, H. and Legros, J.: Teratological and prenatal toxicity evaluations of a new hypolipemic agent. (abs) *Teratology* 1976 ; 14:376.
- 63 Shepard's. Clofibrate. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010
- 64 Kobayashi, H.; Kamada, S.; Shimpo, K.; Imoto, S.; Noguchi, Y. and Bando, K.: Teratological study of orally administered fenofibrate in rats. *Yakuri to Chiryō* 1995; 23:983-4
- 65 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Gemfibrozil. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008 p613-4
- 66 Al Shali K, Wang J, Faser F, Huff M, Wolfe B, Hegele R. Successful pregnancy outcome in a patient with severe chylomicronemia due to compound heterozygosity for mutant lipoprotein lipase. *Clinical Biochemistry* . 2002 ; 35:125-30.
- 67 Rosa F: Anti-cholesterol agent pregnancy exposure outcomes. *Reprod Toxicol* 1994 ; 8:445-6.
- 68 Jaber PW, Wilson BB, Johns DW, Cooper PH, Ferguson JE: Eruptive xanthomas during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27:300-2
- 69 Morse AN, Whitaker MD: Successful pregnancy in a woman with lipoatrophic diabetes mellitus. A case report. *J Reprod Med* 2000;45:850-2
- 70 Barozzino T, Kotzer E, Sgro M, Koren G, Chitayat D: Situs inversus, encephalocele and jejunal atresia following exposure to gemfibrozil in pregnancy. *Paediatr Child Health* 7(Suppl A):54A, 2002
- 71 Résumé caractéristiques du produit Colestyramine. www.vidalpro.net consulté le 16/10/2010
- 72 Koda, S.; Anabuki, K.; Miki, T.; Kahi, S. and Takahashi, N.: Reproductive studies on cholestyramine. *Kiso to Rinsho* 16:2040-2049, 2050-2069, 2070-2077, 2078-2094, 1982
- 73 Reprotox. Colestyramine. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010
- 74 Sadler LC, Lane M, North R : severe intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:169-70.
- 75 Rosa, F.: Anti-cholesterol agent pregnancy exposure outcomes. (abs) *Reproductive Toxicology* 8:445-446, 1994.
- 76 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit ezetimibe. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 77 Reprotox. Ezetimibe. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010
- 78 Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit Niaspan. www.vidalpro.net, consulté le 16 Octobre 2010
- 79 Reprotox. Niacin. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010

80 Teris. Oméga 3. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010

81 Reprotox. Oméga 3. www.micromedex.com, consulté le 19 Aout 2010

82 Orphanet. Fente palatine et labiale. www.orpha.net

83 Orphanet. Atrésie de l'oesophage. www.orpha.net

84 William-J Larsen. Embryologie humaine, deuxième édition édition. France : edition de Boeck, 2003. P183

85 Orphanet. Persistance du canal artériel. www.orpha.net

86 Orphanet. Spina bifida. www.orpha.net

87 Orphanet. Anencéphalie. www.orpha.net

88 Orphanet. Holoprosencéphalie. www.orpha.net