

Grossesse, Médicaments, Vaccins et Radiations

Elisabeth ELEFANT⁽¹⁾, Françoise BAVOUX⁽²⁾, Catherine VAUZELLE-
GARDIER^(1,2), Faïza ASSARI-MERABTENE⁽¹⁾

(1) Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

(2) Pharmacovigilance, Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris.

Depuis le drame du thalidomide, l'exposition d'une grossesse à des agents exogènes suscite de vives inquiétudes partagées par le grand public et le corps médical.

Or, au cours d'une grossesse connue (ou prévue), des thérapeutiques peuvent être nécessaires, voire indispensables, au bon équilibre de la mère. Le prescripteur devra donc faire l'exercice d'évaluer au mieux le bénéfice attendu d'une thérapeutique au regard des risques connus (ou potentiels) pour le futur enfant, en fonction du terme de la grossesse au moment du traitement.

Compte-tenu du climat actuel, la prudence est souvent de mise. Or, cette tentation de « soustraire » les femmes enceintes peut constituer une grave erreur, dont les conséquences (thérapeutiques et médico-légales) sont souvent mal évaluées à leur justes dimensions.

Par ailleurs, l'évaluation des risques encourus par l'embryon ou le fœtus en cas d'exposition fortuite est souvent difficile. Ici aussi, une démarche rigoureuse doit précéder la prise de décision qui ne doit pas céder à l'affolement (tableau I).

Dans ces deux situations fréquentes, un certain nombre de notions générales ne doivent pas être perdues de vue de façon à exercer un jugement aussi objectif et fiable que possible. Nous en présentons ici les grandes lignes.

La femme enceinte et le futur nouveau-né sont **solidaires sur les plans physiologique et métabolique. Le placenta n'étant pas une barrière**, à l'exception de grosses molécules comme l'héparine et l'insuline, tout médicament administré à la mère traverse le placenta et peut avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né. Ainsi, l'analyse du risque médicamenteux nécessite : **la bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques de chaque produit** et la prise en compte des **modifications physiologiques** consécutives à l'état de grossesse.

I. PERIODES DE RISQUE

1 - Risque tératogène, toxicité foetale

Pour apprécier l'augmentation d'incidence d'une malformation que l'on suppose être la conséquence d'une agression extérieure (médicamenteuse, infectieuse, toxique..) en cours de grossesse, il faut définir un point de repère : la fréquence des malformations dans la population générale. Cette fréquence est assez difficile à apprécier avec exactitude pour deux raisons essentiellement : l'imprécision des limites de la notion de malformation et le diagnostic tardif de nombreuses anomalies viscérales. Globalement, il semble qu'environ 2 à 4 % des enfants naissent porteurs d'une malformation congénitale (malformations dites « mineures » et « majeures » confondues) (1,2).

Dans 65 à 70 % des cas, l'étiologie de ces malformations est inconnue. Les causes médicamenteuses ou toxiques ne représenteraient que 4 à 5 % des cas (3).

Au sens strict, la tératologie, "la science des monstres", étudie l'apparition de malformations morphologiques. L'exemple le plus frappant de tératogénèse médicamenteuse demeure le thalidomide (avec en particulier des phocomélies).

Cependant, le terrain d'études s'étant progressivement affiné, le terme de tératologie s'est élargi afin de désigner l'étude des anomalies du développement sous toutes leurs formes, allant des pathologies morphologiques aux troubles fonctionnels, voire les troubles du comportement (4).

Un rapide aperçu de la chronologie du développement intra-utérin explique bien cette notion :

- **Avant l'implantation** (qui s'achève au 12ème jour après la conception), l'embryon est le siège d'échanges relativement pauvres avec la mère. On peut penser qu'au cours de cette période le retentissement des agents extérieurs est de conséquence faible pour le produit de conception. La « loi du tout-ou-rien » (soit mort embryonnaire, soit absence d'effet) n'a été réellement validée qu'en expérimentation animale avec les radiations ionisantes en pré-implantation (5 premiers jours post conceptionnels). Il faudra, par ailleurs, prendre en compte la demi-vie d'élimination des médicaments : en effet, malgré l'arrêt d'un traitement pendant cette phase précoce, l'embryon peut être exposé si la demi-vie d'élimination du produit est longue (96% éliminés au bout de 5 demi-vie en cinétique linéaire).

- **La période embryonnaire** : l'organogénèse succède à l'implantation. C'est la période embryonnaire proprement dite, qui va chez l'être humain du 13ème au 56ème jour après la conception. L'organogénèse se déroule selon un calendrier chronologique précis. C'est au cours de cette période que les risques d'atteinte morphologique sont les plus importants. La survenue d'une malformation dépend de l'interférence de plusieurs facteurs : nature de l'agent responsable, facilité d'accès de l'agent au niveau embryo-fœtal, dates d'exposition par rapport au déroulement de l'organogénèse, durée de l'exposition, posologie, et enfin particularités génétiques.

- **La période foetale** couvre une période longue, qui commence à la fin du 2e mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogénèse est pratiquement achevée et l'on assiste au cours de cette longue phase à des phénomènes de croissance et de maturation histologique et enzymatique des organes en place (système nerveux central, organes génitaux, reins...). La distribution des médicaments dans le compartiment fœtal repose sur une circulation foetale particulière : shunt partiel du foie fœtal par le canal d'Arantius (et donc de ses dispositifs enzymatiques hépatiques), court-circuit de la circulation pulmonaire par le canal artériel. Cette circulation « privilège » les organes vitaux, ce qui peut se retourner contre le fœtus en cas de présence d'une substance chimique dans son sang : le cœur, les reins et le système nerveux central sont donc vite exposés et mal protégés contre les substances médicamenteuses tout au long de la vie intra-utérine (ce d'autant, pour le SNC, que la barrière hémato-encéphalique est immature tout au long de la vie intra-utérine).

Une exposition pendant la vie foetale peut donc se traduire par :

- une atteinte de la croissance (concernant tout ou partie de l'organisme),
- une atteinte de la maturation histologique (SNC, organes génitaux...),
- des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives (chute de la fonction rénale..),
- une cancérogenèse à distance (diéthylstilboestrol)(5).

Ainsi, les conséquences d'une exposition foetale peuvent se traduire par des troubles souvent plus difficiles à déceler à la naissance, mais dont les handicaps peuvent être plus lourds que des malformations morphologiques (exemple : microcéphalie avec l'éthanol, la radiothérapie, les anticoagulants oraux). La mise en évidence de ces troubles peut être tardive par rapport à la naissance, allant de quelques mois pour le développement psychomoteur, à plusieurs années pour les effets carcinogènes transplacentaires.

2 - Risque Néonatal

Le risque néonatal concerne "l'environnement" de la naissance. Il s'agit d'un risque pharmacologique, le plus souvent direct, par toxicité du médicament chez le nouveau-né d'une mère traitée (6).

Chez la mère, en fin de grossesse, on observe une augmentation importante de la distribution et de l'excrétion des médicaments. Le volume plasmatique est augmenté de 50 % vers la 30e et 34e semaine d'aménorrhée ; la concentration plasmatique des protéides est diminuée. La fraction libre de beaucoup de médicaments est de ce fait augmentée, et par conséquent leur activité, voire leur toxicité peuvent l'être aussi. Le débit sanguin rénal est augmenté de 50 % en

fin de grossesse ; la clairance de la créatinine augmente, d'où la possibilité d'excrétion accélérée de certaines molécules, par exemple : la digoxine (Digoxine®) et le lithium (Téralithe®, Neurolithium®).

Les capacités métaboliques hépatiques fœtales, bien qu'apparaissant précocement dans la vie intra-utérine, sont faibles. Il en est de même pour les capacités excrétrices rénales. Ainsi le fœtus peut accumuler certains métabolites.

Pendant la vie intra-utérine, l'organisme maternel est "l'organe épurateur" du fœtus : le foie et le rein maternels, s'ils sont indemnes de pathologie, éliminent les médicaments et leurs métabolites par transformation hépatique et/ou excrétion rénale. Mais après la naissance, le nouveau-né est "seul" avec les médicaments accumulés : il doit éliminer les thérapeutiques maternelles au moyen de fonctions d'épuration partiellement matures. En cas de traitement maternel prolongé jusqu'à la naissance, le nouveau-né peut, dans certains cas, être encore imprégné par le médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. La demi-vie plasmatique d'élimination des médicaments est en général beaucoup plus longue chez le nouveau-né que chez l'adulte ou l'enfant. Il est raisonnable d'estimer en pratique, que la demi-vie plasmatique d'élimination (en cinétique linéaire, il faut environ 5 demi-vies pour qu'un médicament soit éliminé à 96%) est 2 à 4 fois plus longue chez le nouveau-né à terme que chez l'enfant plus grand et l'adulte. Elle est encore plus longue et surtout variable chez le prématuré. Par exemple, la demi-vie plasmatique d'élimination des benzodiazépines (diazépam et dérivés) est 3 à 4 fois plus élevée que celle de l'adulte. Pour de nombreux médicaments encore, l'information est absente (7).

Des effets toxiques peuvent être observés chez le nouveau-né alors que les posologies maternelles sont restées dans l'intervalle thérapeutique. Les signes toxiques peuvent être proches de ceux observés chez l'adulte, mais avec des conséquences plus graves (notamment avec certains psychotropes et des bêta-bloquants) (7, 8).

II. METHODES D'EVALUATION DES RISQUES

A. Risque malformatif

1°) Chez l'animal (9)

Depuis le drame du thalidomide, un certain nombre de dispositions réglementaires ont été prises, relatives à l'évaluation obligatoire du retentissement sur les fonctions de reproduction chez l'animal de toute nouvelle spécialité. Le principe de ces études repose sur la nécessité d'étudier les répercussions de toute nouvelle substance médicamenteuse sur chaque étape de la reproduction et du développement : fertilité, période embryonnaire, période fœtale, péri- et post-natale, effets à distance.

En cas d'exposition fortuite d'une femme enceinte à un nouveau médicament (donc ne disposant d'aucun recul clinique), les résultats expérimentaux seront étudiés.

En pratique, l'absence d'effet malformatif chez l'animal est un point rassurant à condition, bien entendu, que les études aient été menées selon les recommandations en vigueur. En effet, on ne connaît pas, à ce jour, de substance dont l'effet malformatif dans l'espèce humaine soit démontré sans qu'un effet tératogène n'ait été expérimentalement observé sur au moins une espèce animale. Dans ce contexte, on peut raisonnablement être rassurant.

Pour autant, l'existence d'un effet malformatif chez l'animal ne doit pas conduire à considérer que le risque malformatif chez l'Homme sera systématique. En effet, rares sont les molécules malformatives chez l'Homme comparées au nombre qui le sont chez l'animal. L'analyse des résultats expérimentaux doit être extrêmement soigneuse, prenant en compte les paramètres suivants : nature de l'effet malformatif, niveau de doses par rapport à la thérapeutique, toxicité maternelle.. De cette analyse devra découler une appréciation de l'importance du risque encouru et une conduite à tenir allant de la surveillance échographique adaptée, à l'éventualité de l'interruption de grossesse.

2°) Chez l'Homme (10)

a. Cas isolés

Il s'agit d'observations éparses de malformations apparues chez des enfants de mères traitées pendant leur grossesse. Pris séparément, ces cas n'ont pas beaucoup de valeur sur le plan épidémiologique, mais leur convergence peut attirer l'attention d'observateurs attentifs.

L'alerte 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. Il demeure toujours souhaitable (et pas toujours possible) de vérifier ces alertes par des études épidémiologiques, afin d'essayer de chiffrer le risque malformatif et de compléter éventuellement le tableau initialement décrit. En fait, le résultat de ces études est souvent décevant, et l'on doit reconnaître que l'essentiel des agents tératogènes chez l'homme a été détecté grâce à des cas isolés, spontanément notifiés par des cliniciens judicieux.

b. Études épidémiologiques

Registres. Il s'agit de l'enregistrement systématique de cas cliniques. Ces registres peuvent porter sur des malformations (le plus souvent). Les registres de malformations à la naissance permettent d'évaluer la fluctuation du pourcentage de malformations dans le temps et sur un espace géographique bien délimité, et éventuellement de faire une hypothèse sur la cause (par exemple, spina bifida et acide valproïque (Dépakine®). Le registre des "bébés lithium" a permis d'estimer

l'incidence des malformations dues au lithium. Les conclusions ainsi obtenues peuvent ensuite être réévaluées par deux types d'études épidémiologiques : rétrospectives (études cas témoins) ou prospectives (cohortes).

Études cas témoins. Le principe est basé sur la comparaison d'une population de nouveau-nés malformés à des témoins non malformés (qui par ailleurs ont les mêmes caractéristiques). Par rapport à la cohorte, les effectifs sont réduits, la durée d'étude est courte et le coût est peu important. L'inconvénient principal tient aux biais qui peuvent s'introduire dans le choix de la population témoin et du mode d'interrogatoire, puisqu'on cherche à obtenir des mères, des renseignements antérieurs à la naissance de leur enfant. Néanmoins, le meilleur exemple de l'intérêt de ce type d'approche est celui du diéthylstilbestrol, puisque c'est ainsi qu'un lien a été établi entre les adénocarcinomes du vagin et la prise de cette substance au cours de la grossesse.

Études comparatives de type cohorte. L'issue des grossesses d'un groupe de femmes exposées à un médicament est comparée à celle d'un groupe de femmes non exposées dans la même population. Les deux groupes sont suivis dès le début de la grossesse. Ces recherches échappent à certains biais des études rétrospectives, et leurs conclusions sont *a priori* plus solides. Cependant, elles souffrent également de difficultés d'interprétation, compte tenu essentiellement de la multiplicité des expositions simultanées (médicamenteuses en particulier) et de l'importance des effectifs nécessaires pour pouvoir affirmer que les malformations observées sont bien induites par un ou des xénobiotique(s), et ne sont pas le fruit d'une coïncidence.

Développement des systèmes de centres d'information sur le risque tératogène. Des centres d'information se sont développés dans différents pays et permettent d'obtenir un suivi de grossesses pour lesquelles une demande de renseignement a été effectuée. La difficulté est de pouvoir, pour l'exploitation, comparer à un groupe témoin.

B. Risque foetotoxique et néonatal

Pour les risques foetaux et néonataux, les données sont très fragmentaires : elles reposent actuellement le plus souvent sur des notifications spontanées et concernent le plus souvent, la toxicité néonatale directe. Il n'existe pratiquement pas d'études épidémiologiques. Il existe cependant quelques études de suivi à distance chez l'enfant (par exemple neuroleptiques et antidépresseurs) (11).

III. ASPECTS PRATIQUES

I. Elément de raisonnement dans les situations les plus fréquentes

A. Avant le traitement ou avant la grossesse: une femme enceinte doit être traitée, ou une femme traitée souhaite une grossesse

Un traitement est nécessaire chez une femme enceinte ou une femme est traitée au long cours (cardiopathie, diabète, épilepsie, maladies rhumatismales, pathologie psychiatrique) et désire une grossesse, comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant tout en étant efficace pour la mère ?

- Poser le problème de l'interaction possible de la pathologie et de la grossesse.
- Choisir le médicament le mieux connu au cours de la grossesse.
- Ne pas « sous-traiter » les femmes enceintes.
- Programmer des éléments de surveillance chez la mère et l'enfant.
- Assurer une bonne coordination des équipes prenant en charge la mère et l'enfant.
- Si le changement d'un traitement chronique est nécessaire, le programmer, si possible avant le début de la grossesse en s'assurant de sa bonne efficacité thérapeutique et envisager, si besoin, des mesures préventives : acide folique..

B. Après le début du traitement : une femme enceinte a pris des médicaments alors qu'elle ignorait sa grossesse. Quels sont les risques pour l'enfant ?

Il ne faut pas affoler la patiente car peu de médicaments justifient une décision d'interruption de grossesse. Toutefois, il faut :

- connaître précisément le traitement et son motif (posologies, durées de prise, indication..) ;
- tenir compte du contexte spécifique :
 - . médical (y compris les habitudes : alcool, tabac) ;
 - . gynéco-obstétrical ;
 - . antécédents (personnels, familiaux, génétiques) ;
- analyser les informations disponibles : pharmacologiques, embryologiques, épidémiologiques..
- si le traitement est chronique, prévoir les modalités de prise en charge et de surveillance de la grossesse jusqu'au terme.

C. Après la naissance : un fœtus ou un nouveau-né présente une malformation ou une pathologie néonatale. Quel est le lien avec une prise médicamenteuse (ou avec la pathologie) en cours de grossesse ?

Dans ce contexte, il est nécessaire :

- d'obtenir un compte-rendu spécialisé de la malformation ou de la pathologie néonatale ainsi que des éléments sur le déroulement de la grossesse et sur l'accouchement ;
- de rechercher une cause non médicamenteuse (génétique) et d'envisager une consultation spécialisée (conseil génétique)
- de communiquer ce cas à un système d'enregistrement.

II : Les Médicaments tératogènes

Ces médicaments ont été séparés ainsi :

A - Les médicaments tératogènes de prescription courante, qui posent le problème de la poursuite de la grossesse et pour lesquels le diagnostic anténatal est assez limité. Nous ne détaillerons pas les tératogènes « classiques » (thalidomide, certains anti-cancéreux..) (12)

B - D'autres médicaments tératogènes qui ont la particularité d'être des traitements chroniques. Le problème posé est celui de l'appréciation du bénéfice maternel attendu (et des difficultés du relais thérapeutique), par rapport à un risque fœtal pour lequel des possibilités de diagnostic anténatal existent.

A : Médicaments courants présentant un risque tératogène important, avec des possibilités de diagnostic anténatal limitées.

Médicaments	Risques tératogènes	Conduite à tenir
<p>Indications : formes graves et rares de dermatoses résistant aux traitements classiques (13-15).</p> <p>Roaccutane® (isotrétinoïne).</p> <p>Soriatane® (acitrétine)</p>	<p>- Roaccutane® : chez l'animal et en clinique, malformations prédominantes : système nerveux central, oreille externe et cœur.</p> <p>- Soriatane® : beaucoup moins de données chez l'animal et en clinique : quelques malformations prédominantes au niveau du squelette.</p>	<p>Grossesse : contre-indication absolue.</p> <p>- Chez toute femme susceptible d'être enceinte, indication fermement pesée. Si le traitement est indispensable, une contraception doit être rigoureusement suivie et des mesures de prescription et de surveillance particulières doivent être prises.</p> <p>- En cas d'exposition en début de grossesse, discussion d'interruption de grossesse justifiée.</p> <p>- À l'arrêt du traitement :</p> <p>- Roaccutane® : grossesse à éviter dans le mois suivant l'arrêt du traitement.</p> <p>- Soriatane® : grossesse à éviter dans les 2 années suivant l'arrêt du traitement, en raison de l'accumulation tissulaire.</p>

B : Médicaments à risque tératogène pour lesquels un diagnostic anténatal est possible

Médicaments	Risques tératogènes	Conduite à tenir
<p><u>Lithium :</u> <i>Neurolithium®</i> <i>Téralithe®</i></p>	<p>- Malformation cardiaque dans environ 4 à 8 % des cas (communication interventriculaire, canal artériel et maladie d'Ebstein) (16-17)</p>	<p>En cas de grossesse débutée sous lithium, il n'est plus légitime de conseiller systématiquement une interruption de grossesse chez une femme bien équilibrée. En effet, un diagnostic anténatal est possible par une équipe spécialisée en échographie cardiaque fœtale à partir de la 20^e semaine d'aménorrhée.</p>
<p><u>Certains antiépileptiques :</u> <i>Dépakine®</i> (valproate de sodium), <i>Tégrétol®</i> (carbamazépine)</p>	<p>- Anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) (spina bifida, myéломéningocèle) : 1 % à 2% des cas (1 ‰ dans la population générale en France) pour le valproate de sodium (18) ; - Ce risque semble équivalent pour la carbamazépine (19) ; - De plus, des anomalies des membres et de la face sont rapportées avec le valproate de sodium (20).</p>	<p>- Sans preuve d'efficacité, proposition de prévention de survenue d'AFTN par acide folique, 2 mois avant et 1 mois après la conception, sans dépasser 5 mg/24 h, - Malgré l'apport d'acide folique, diagnostic anténatal d'AFTN : échographies du tube neural, éventuellement alpha-fœtoprotéine maternelle sanguine et amniocentèse (acétyl-cholinestérase, alphafœto-protéine) (21,22).</p>
<p><u>Anticoagulants oraux (23-25)</u></p>	<p>- “ Warfarin fetal syndrom ” dans 4 à 6 % des cas : dysmorphie faciale (os propres du nez hypoplasiques ou absents), hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds, calcifications osseuses, atrésies des choanes inconstantes. Période à risque estimée entre six et neuf, voire douze, semaines d'aménorrhée. - Anomalies cérébrales dans environ 2 % des cas pour les expositions au cours des 2^e et/ou 3^e trimestres (hydrocéphalies, microcéphalies, atrophie optique).</p>	<p>-Echographie du massif facial (os propres du nez), squelette, cerveau. - IRM cérébrale fœtale en fonction de la période d'exposition et des résultats de l'échographie. - Dès le diagnostic de la grossesse, relais par héparine pendant toute la grossesse si l'efficacité est comparable. Ce relais est impératif pour l'accouchement.</p>

III : Médicaments à risque fœtal et/ou néonatal

Médicaments	Risques fœtaux et/ou néonataux rapportés	Conduite à tenir Mère/Fœtus/Nouveau-né
<p><u>Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens</u> (AINS) <u>Inhibiteurs de Cox2</u> (Célébrex®, Vioxx®..) (26-33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité de classe : concerne <u>tous ces médicaments</u> car ils sont <u>tous inhibiteurs de synthèse des prostaglandines y compris l'aspirine à posologie anti-inflammatoire.</u> • Mort in utero, détresse respiratoire et insuffisance cardiaque droite néonatales par hypertension artérielle pulmonaire et fermeture prématurée du canal artériel. • Oligoamnios, oligoanurie voire insuffisance rénale définitive chez le nouveau-né par toxicité rénale fœtale. • Risque hémorragique : par modification de l'agrégation plaquettaire (aspirine). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indication absolue dès 24 SA, même en prise brève et proscrire l'automédication (migraine, douleurs lombaires, soins dentaires, hémorroïdes, angine, sinusite, otite..). • Éviter toute prise chronique au 2^e trimestre (même pour la spondylarthrite ankylosante). • En cas de prescription pour une situation obstétricale particulière sans alternative : surveillance fœtale spécialisée : échodoppler (fonction cardiaque, épaisseur myocarde, valve tricuspidale, canal artériel, diurèse). • En dehors de ces situations obstétricales exceptionnelles, il n'y a aucune justification à prescrire ce type de médicament dangereux en cours de grossesse.
<p><u>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion</u> (IEC : captopril, enalapril..). <u>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2</u> (losartan..).(34-39)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité de classe concernant tous ces médicaments : -oligoamnios, oligoanurie, voire insuffisance rénale définitive, -quelques cas d'anomalies d'ossification des os du crâne 	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indication au 2^e et 3^e trimestre. • En cas de grossesse chez une femme traitée : relais le plus tôt possible par un autre antihypertenseur (la diurèse fœtale commence vers la 10^e-12^e semaine de vie embryonnaire).
<p><u>Antituberculeux inducteurs enzymatiques</u> : rifampicine</p> <p><u>Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</u> : phénobarbital, carbamazépine, primidone (métabolisée en partie en phénobarbital), phénytoïne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome hémorragique précoce pendant le travail et/ou dans les 24 premières heures de vie par déficit en vit. K (40-41). • Anomalies du bilan phospho-calcique par déficit en vit. D. • Pour phénobarbital et primidone : somnolence, hypotonie, difficultés de succion et syndrome de sevrage non constant. 	<ul style="list-style-type: none"> • Chez la mère : vit. K1 (20 mg/j) par voie buccale dans le dernier mois de grossesse et vitamine D, sous forme de vit. D2 : ergocalciférol 1000 à 1500 UI/j dans le dernier trimestre de la grossesse ou ne pas oublier 100.000 UI au 6^e mois de grossesse. • Chez le nouveau-né : vit. K1 à la naissance (posologie enfant à risque). • Pour phénobarbital et primidone dosages sur le sang de cordon.

<p><u>Anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques hépatiques</u> : acide valproïque (<i>Dépakine®</i>) (42-43)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Non inducteur enzymatique (pas d'action sur le métabolisme des vit. D et K). • Mais risque de thrombopénie, de diminution de l'agrégation plaquettaire, du fibrinogène et des facteurs de coagulation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage du fibrinogène, TCK, numération plaquettaire chez la mère avant accouchement et chez le nouveau-né à la naissance. Éviter un accouchement traumatique.
<p><u>Psychotropes(44)</u> A) <u>Neuroleptiques.</u> Phénothiazines : chlorpromazine (<i>Largactil®</i>). Butyrophénones : halopéridol (<i>Haldol®</i>) B) <u>Correcteurs anti-parkinsoniens</u> souvent associés : trihéxyphénidyle (<i>Artane®</i>), tropatépine (<i>Lepticur®</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome extra-pyramidal mais clinique différente de celle de l'adulte : dystonie, rarement opisthotonos (45). • Imprégnation atropinique pour les phénothiazines, majorée par les correcteurs anti-parkinsoniens : tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité. Rarement : retard d'émission du méconium, distension abdominale, syndrome du petit colon gauche (46,47). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour tous les psychotropes : possibilité de prévenir ou de diminuer la toxicité chez le nouveau-né par une monothérapie quand elle est possible ou une diminution des posologies maternelles, très progressive lors des deux derniers mois de grossesse, en évitant un arrêt brutal et sous couvert d'un soutien psychothérapeutique +++. • Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique.

<p><u>C)Antidépresseurs</u> 1)Imiprimaniques : type clomipramine (<i>Anafranil</i>®),</p> <p>2) I.R.S : Inhibiteurs de recapture de la sérotonine fluoxétine (<i>Prozac</i>®)et dérivés</p>	<p>-Imipraminiques : détresse respiratoire sans anomalie de la radiographie pulmonaire (polypnée, respiration irrégulière), acidose possible. Imprégnation atropinique, hyper-excitabilité au 1^{er} plan (48).</p> <p>- IRS : Détresse respiratoire, hyperexcitabilité(49-52).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pour fluoxétine (<i>Prozac</i>), prendre en compte la demi-vie d'élimination très longue du principe actif et de son métabolite.
<p><u>D)Benzodiazépines</u> (53-56) : 1)groupe d'élimination lente, diazépam (<i>Valium</i>®, <i>Tranxène</i>®) 2)groupe d'élimination intermédiaire : oxazépam (<i>Séresta</i>®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pauses respiratoires, hypotonie, hypothermie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale, syndrome de sevrage possible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eviter l'automédication maternelle par les benzodiazépines et éviter la prolongation des traitements.
<p><u>Bêta-bloquants</u> : acébutolol (<i>Sectral</i>®) aténolol (<i>Tenormine</i>®, <i>Xaten</i>®.) labétalol (<i>Trandate</i>®) métoprolol (<i>Lopressor</i>®) oxprenolol (<i>Trasicor</i>®) propranolol (<i>Avlocardyl</i>®)...</p>	<p>Bon passage placentaire Persistance du bêta-bloquage plusieurs jours après la naissance. En général sans conséquence clinique majeure :</p> <p>-hypoglycémie, bradycardie -rarement : insuffisance cardiaque aiguë par inadaptation du cœur à l'effort. Facteurs de risque mal connus (accouchement difficile, souffrance fœtale aiguë associée ...)(8,57). Risques possibles également avec les formes locales (collyres)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique. • Surveillance des premiers jours : glycémie, cœur, capacité de tachycardie à la stimulation. <p>En cas de défaillance cardiaque éviter le remplissage car risque d'OAP : glucagon voire isoprénaline à très forte dose (8).</p>

IV Conséquences fœtales/néonatales d'effets indésirables médicamenteux maternels

1.Hypotension maternelle brutale

Une souffrance fœtale aiguë peut faire suite à une hypotension maternelle brutale. Ceci peut survenir lors de l'administration d'un antihypertenseur par voie intraveineuse directe (IVD) ou par voie sublinguale (nifédipine, Adalate®) ou lors de l'adjonction brutale d'un deuxième antihypertenseur à posologie élevée (attention aux bêta-bloqueurs et aux antagonistes du calcium) (58). Ces attitudes thérapeutiques sont contre-indiquées en cours de grossesse.

2.Réaction allergique maternelle

Les réactions allergiques classiques de type I ont un médiateur (l'histamine) dont la libération entraîne une hypotension voire un état de choc maternel. Les immunoglobulines concernées sont les IgE. Attention, un état de choc chez une femme traitée par bêtabloquants est plus grave car les récepteurs bêta sont bloqués et l'adrénaline est moins efficace, d'où un risque majeur pour la mère et l'enfant.

Une réaction allergique de type I est moins classique. Il s'agit d'une réaction dont les médiateurs principaux sont des prostaglandines. Les immunoglobulines concernées sont les IgG. C'est l'exemple des dextrans. Lors de la manifestation clinique de cette réaction allergique l'hémodynamique maternelle peut être conservée. Par contre, il existe une possibilité d'hypertonie utérine avec risque de souffrance fœtale aiguë. Les dextrans sont actuellement contre-indiqués chez la femme enceinte en France (59-61).

V Classes de médicaments ne posant pas de problèmes majeurs en cours de grossesse.

Antibiotiques : de principe aucun antibiotique n'est formellement contre-indiqué en cours de grossesse car la priorité revient au bénéfice maternel attendu. Les indications doivent donc être soigneusement posées mais l'efficacité thérapeutique maternelle doit primer. Quelques effets secondaires fœtaux sont connus avec certains antibiotiques : coloration des dents de lait avec les cyclines (à condition que le traitement ait été pris au-delà de 14 semaines d'aménorrhée), risque d'atteinte cochléo-vestibulaire avec la streptomycine et la kanamycine (aucun effet auditif n'a été décrit pour les autres aminosides, en particulier la gentamicine). Les risques d'ictère avec les sulfamides ne sont plus d'actualité car concernaient des produits retirés du marché. Les sulfamides actuels peuvent être administrés si besoin y compris en fin de grossesse (attention toutefois au déficit en G6PD). Pour les quinolones (fluorées ou non) les risques d'atteintes articulaires transplacentaires chez l'homme sont théoriques (sur la base de données animales), et n'ont jamais été rapportés à ce jour. Une tuberculose en cours de grossesse doit être prise en charge comme chez tout adulte présentant les mêmes caractéristiques (origine, risque de multirésistance..).

Traitements hormonaux : les risques de virilisation de fœtus de sexe féminin sont actuellement exceptionnels. Ils ne concernent que les patientes exposées pendant la période de différenciation sexuelle fœtale à des dérivés de la testostérone ou à de très fortes doses de progestatifs androgénomimétiques (danatrol ou à partir de 500 mg de dérivés 19-nor). La prise par mégarde d'une contraception progestative classique ou oestroprogestative n'expose pas à ce risque.

Vaccins : toute prévention vaccinale nécessaire chez une femme enceinte doit être pratiquée à défaut de pouvoir l'écarter du risque de contamination. Seule, actuellement, la vaccination contre la rubéole ne répond pas à ce principe. Cependant une vaccination anti-rubéolique fortuite réalisée juste avant ou en début de grossesse n'entraîne aucune conséquence justifiant une inquiétude ou une prise en charge particulière en cours de grossesse. Pour la fièvre jaune, la recommandation principale consiste à décourager une femme enceinte de voyager en zone d'endémie, non pas tant en raison de la vaccination qui ne présente pas de risque particulier, mais pour tous les autres risques infectieux et parasitologiques possibles en cas de voyage dans ce type de régions et qui ne peuvent être prévenus (62).

VI. Exposition aux radiations ionisantes en cours de grossesse

Seuls les examens **radiodiagnostics** où le faisceau de rayons X passe par l'utérus sont susceptibles de soulever des questions en cours de grossesse. Pour tous les autres, une inquiétude n'est pas légitime (crâne, charnière cervicale, rachis dorsal, squelette périphérique..). En principe, les examens susceptibles d'irradier les gonades délivrent moins de 0.1 Gy dans des conditions « standards ». Ce seuil a été accepté au plan international comme celui en dessous duquel il n'est pas justifié d'interrompre une grossesse. A titre d'exemple, une UIV délivre en moyenne de 6.7 à 19.5 mGy, c'est-à-dire environ 10 fois moins que la dose maximum admise. Il en va de même pour les autres examens concernant le pelvis (hystérographie, scanner..). Si toutefois le nombre de clichés dépasse le nombre usuel, une estimation précise de la dose reçue aux gonades peut être effectuée par un service spécialisé. Même dans ce contexte, il est exceptionnel qu'une interruption de grossesse soit envisagée (63).

La situation est différente pour la **radiothérapie** qui peut délivrer des doses massives à l'utérus (par rayonnement direct ou diffusé). L'estimation de la dose-gonades, ainsi que l'état général de la femme enceinte (et l'évaluation du risque des thérapeutiques anticancéreuses nécessaires) interviendront dans la décision de poursuivre ou non la grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roux C, Migne G, Mulliez N, Youssef S. Fréquence des malformations à la naissance. Etude d'une maternité parisienne pendant 5 ans. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1982 ; 11 : 215-26.
2. Stoll C Distribution of single organ malformations in european populations. *Ann Génét* 1995 , 38 ; 1 :32-43.
3. Wilson J.G. Embryotoxicity of drugs in man. In *Handbok of Teratology. 1 General Principles and Etiology*, Plenum Press, 1977, 309-355.
4. Elefant E, Boyer P, Roux C. Tératologie. *Encycl Med Chir, Obstétrique* 5116 A10 1686, 16p
5. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence : a report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas. *Cancer* 1970 ; 25 : 745-57.
6. Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Pharmacologie anténatale. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie*, 4-003-A-10, 1998 ; 1-8
7. Bavoux F. Médicaments et Grossesse. Dans : *Francooul C, Bouillie J, Huraux-Rendu C. Pédiatrie en Maternité. Médecine-Sciences/Flammarion, Paris, 1999 : 347-369.*
8. Stevens TP, Guillet R. Use of glucagon to treat neonatal low-output congestive heart failure after maternal labetalol therapy. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 151-3.
9. Elefant E, Roux C. Evaluation du risque et information sur la tératogénèse médicamenteuse. *Thérapie* 1985 ; 40 : 297-300.
10. Elefant E, Sainte-Croix A et coll. Evaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte : méthodologie d'évaluation et gestion du risque. *Thérapie* 1997 ;52 :307-311.
11. Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 258-62
12. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998 ; 338 : 1128-37
13. Lammer FJ, Chen DT, Hoar RM et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 837-841.
14. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 599-606
15. Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology* 1994 ; 189 : 109-116.
16. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy – I, report from the register of lithium babies. *Br Med J* 1973 ; 2 : 135-6
17. Yonkers KA, Little BB, March D. Lithium during pregnancy. Drug effects and their therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998 ; 9 (4) :261-269.
18. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982 ; 2 : 937.
19. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine : a meta-analysis of 1255 exposures *Reproductive Toxicology* 2002 ; 16 : 9-17.
20. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproic syndrome. *J Med Genet* 1995 ; 32 :724-727.
21. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines : preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992 ; 42 : 149-60.
22. Lindhout D, Omtzigt G.C. Teratogenic effects of antiepileptic drugs : implications for management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994 ; 35 (suppl. 4) : S19-S28.
23. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980, 68 : 122-140.
24. Wellesley D, Moore I, Heard M, Keeton B. Two cases of warfarin embryopathy : a re-emergence of this condition ? *Br J Obstet and Gynaecol* 1998, 105 : 805-6.
25. Howe AM, Lipson AH, De Silva M, Ouvrier R et al. Severe cervical dysplasia and nasal cartilage calcification following prenatal warfarin exposure. *Am J Med Genet* 1997 ; 71 : 391-6.
26. Sherer D. M, Divon M. Y, Prenatal ultrasonographic assessment of the ductus arteriosus : a review. *Obstet and Gynecol* 1996 ; 87 : 630-7
27. Pratt L, DiGiosia J, Swenson J, Trampe B, and Martin C. B. Reversible fetal hydrops associated with indomethacin use. *Obstet and Gynecol* 1997 ; 90 : 676-8
28. Vermillion S. T, Scardo J.s A, Lashus A. G, Wiles H. B, MD. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 256-261
29. Voyer L. E, Ricardo Drut, and José H. Mendez. Fetal renal maldevelopment with oligohydramnios following maternal use of piroxicam. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 592-4
30. Buderus S, Thomas B, Fahnenstich H, Kowalewski S. Renal failure in two preterm infants : toxic effect of prenatal maternal indomethacin treatment ? *Br J Obstet and Gynaecol* 1993 ; 100 : 97-8
31. Nielsen G.L., Sorensen H.T., Larsen H., Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs : population based observational study and case-control study *BMJ* 2001 ;322 :266-70.
32. Bavoux. F, Bodiou C, Carlus C. Toxicité fœtale des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Arch Fr Pédiatr* 1992 ; 49 : 453-66.
33. Fardet L, Nizard J, Généreau T. Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs et non sélectifs, utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Presse Med* 2002 ;31 :1462-68.
34. Kreft-Jais C, Elefant E. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et grossesse. *Prescrire* 1989 ; 9 : 258-9.
35. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, and embryopathic class of drugs with unique properties: Information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991 ; 43 : 543-6.
36. Barr M. Teratogen update : angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994 ; 50 : 399-409.

37. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994; 96 : 451-6.
38. Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. 1997; 76 : 235-6.
39. Martinovic J, Benachi A., Laurent N., Daïka-Dahmane F, Gubler M-C. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists *Lancet* 2001 ;358 :241-2.
40. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, et al. Increased incidence of neonatal vitamin K deficiency resulting from maternal anticonvulsant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 : 923-8.
41. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, et al. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 : 884-8.
42. Majer RV, Green PJ. Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate. *Lancet* 1987; 2 : 740-1.
43. Bavoux F, Fournier-Pehilou AI, Wood C, Francoual C et al. Neonatal fibrinogen depletion caused by sodium valproate. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1994, 28 : 1307.
44. Elefant E, Bavoux F., Vauzelle-Gardier C., Cournot MP, Assari-Merabtene F. Psychotropes et grossesse. *J Gynecol Biolo Reprod* 2000 ; 29(suppl.n°1) :43-51.
45. Hill RM, Desmond MM, Kay JL. Extrapyramidal dysfunction in an infant of schizophrenic mother. *J Pediatr* 1966; 69 : 589-95.
46. Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr* 1980, 97 : 308-10.
47. Meut C, Bavoux F, Cynober E, Lebrun F. Necrotizing enterocolitis in a newborn : maternal psychotropic drugs suspected. *Can J Psychiatry* 1994; 39 : 127.
48. Schimmel MS, Katz EZ, Shaag Y et al. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *Clin Toxicol* 1991; 29 : 479-84
49. Spencer MJ. Fluoxetine hydrochloride (Prozac) toxicity in a neonate. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 721-2.
50. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L et al. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 : 1253-55
51. Chambers C.D., Johnson K.A., Dick L.M., Felix R.J., Jones K.L. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996 ; 335 :1010-5.
52. Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15 : 417-420.
53. Bavoux F, Olivier C, Pons G. Effets chez le nouveau-né des benzodiazépines administrées à la mère. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris. Flammarion. 1982; 123-134.
54. Autret E, Rey E, Laugier J et al. Retentissement néonatal de la consommation de benzodiazépines au cours de la grossesse. *Thérapie* 1987; 42 : 305-10.
55. Haeusler MCH, Hoellwarth ME, Holzer P. Paralytic ileus in a fetus-neonate after maternal intake of benzodiazepine. *Prenatal Diagnosis* 1995, 15 : 1165-7.
56. Fischer JB, Edgren BE, Mammel MC et al. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy : a case report. *Obstet and Gynecol* 1985, 66 : 34S-5S
57. Klarr JM, Bhatt-Mehta V, Donn SM. Neonatal adrenergic blockade following single dose maternal labetalol administration. *Am J Perinatol* 1994; 11 : 91-3.
58. Hata T, Manabe A, Hata K, Kitao M. Changes in blood velocities of fetal circulation in association with fetal heart rate abnormalities: effect of sublingual administration of nifedipine. *Am J Perinatol* 1995; 12 : 80-1.
59. Bavoux F, Arnault I, Soufir L et al. Gravité d'une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde chez les patients traités par bêta-bloquants à propos de trois cas dont une femme enceinte. *Thérapie* 1998; 53 : 169-196
60. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. *Drug Safety* 1995; 12 : 299-304.
61. Vigilance. Gare aux dextrans pendant l'accouchement ! *Prescrire* 1989; 9 : 489-90.
62. Elefant E. Vaccins et grossesse. *Rev Prescr* 1988, 3 ;77 :349-351.
63. Mignot G, Elefant E. Actualiser les précautions à prendre en cas de radiodagnostic pendant la grossesse. *Rev Prescr* 1994 , 14 ;140 : 287-289.