

Médicaments et grossesse

Grandes lignes du raisonnement

Prescription dans les pathologies fréquentes

Dr Marie-Pierre COURNOT

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
Hôpital Armand Trousseau – Paris

www.lecrat.org

Communauté Périnatale de l'Agglomération Versaillaise - 2 avril 2008

Perception du risque des médicaments en cours de grossesse

- **Surenchère d'inquiétude depuis le Thalidomide (1962)**
 - ⇒ arrêt intempestif du traitement (décompensation de la pathologie en cours de grossesse)
 - ⇒ mauvaise prise en charge des patientes enceintes (sous-traitées)
 - ⇒ interruptions de grossesse
- **Consommation médicamenteuse non négligeable**
 - Selon les études, entre 5 et 10 médicaments pris pendant la grossesse, dont environ 30 % par automédication

La nature du risque varie avec la période de la grossesse

Préimplantation
Avant J6



Loi du tout ou rien : peu d'échanges materno-embryonnaires

Organogenèse
2 premiers mois



Risque tératogène : mise en place de tous les organes (Valproate, AVK ...)

Période fœtale
7 derniers mois



Risque fœtal : croissance et maturation histologique, enzymatique, fonctionnelle (AINS, IEC ...)

Avant accouchement



Risque néonatal : effet pharmacologique direct sur le nouveau-né (bêta-bloquants, morphiniques ...)

Toute la grossesse



Risque de fausse couche ou mort foetale
Risque à distance : cancérogenèse (distilbène), troubles du comportement (valproate) ...

Tenir compte $T_{1/2}$ élimination du médicament

Méthode d'évaluation du risque des médicaments chez la femme enceinte (1)

Analyse critique des données

- **Cliniques :**
 - littérature, registre, firmes ...
- **Animales :**
 - données pré-cliniques de toxicologie de la reproduction
 - non tératogène chez l'animal : rassurant
 - effet malformatif chez l'animal :
 - pas de corrélation systématique entre l'animal et l'homme
 - attitude de prudence
 - pas d'interruption systématique de la grossesse
 - surveillance prénatale orientée

Méthode d'évaluation du risque des médicaments chez la femme enceinte (2)

- **Le croisement des résultats chez l'animal et chez l'homme détermine un niveau de risque**
 - Principe fondamental : prépondérance des données humaines sur l'animal
 - Un risque identifié n'est pas toujours quantifiable (méthotrexate, misoprostol)
- **Prise en compte du bénéfice attendu et du profil pharmacocinétique**



Conduite à tenir

Balance bénéfique / risque (1)

- **Fréquence des malformations dans la population générale : 2 à 3%**
- **La plus dangereuse des expositions ne provoque jamais 100% de malformations, au pire 20 à 30% (Roaccutane® et thalidomide)**
- **Un risque connu n'est pas toujours quantifiable (méthotrexate, misoprostol (Cytotec®), Gymiso® ...)**
- **Les expositions pouvant justifier une interruption de grossesse sont très peu nombreuses**
 - Dérivés de synthèse vitamine A per os (Roaccutane®, Soriatane®)
 - Alcoolisme chronique
 - Thalidomide
 - Anticancéreux (méthotrexate ...) et radiothérapie

Balance bénéfique / risque (2)

- **Certains médicaments peuvent présenter un risque malformatif ...
... mais sont indispensables (pathologies chroniques)**
- **Le diagnostic anténatal peut permettre de dépister d'éventuelles anomalies en cours de grossesse :**
 - lithium
 - certains anticonvulsivants : valproate (Dépakine®), carbamazépine (Tégréto[®]) ...
 - anticoagulants oraux (AVK)
 - carbimazole (Néomercazole®)
 - ...

Prescription en cours de grossesse :

4 conduites à tenir dans le dictionnaire Vidal

- **Utilisation possible ou envisageable**
 - fonction de la quantité et qualité des données humaines
 - et de la période concernée par les données
- **Utilisation à éviter par précaution**
 - données parcellaires mais pas d'élément inquiétant
- **Utilisation déconseillée**
 - suspicion (homme ou animal) à confirmer ou à infirmer
- **Utilisation contre-indiquée**
 - RISQUE PROUVÉ CHEZ L'HOMME
 - si bénéfique maternel ++ (médicament indispensable sans alternative thérapeutique) :
 - jamais contre-indiqué en cours de grossesse
 - risque connu pour le fœtus / enfant ⇒ diagnostic anténatal (anticonvulsivants, AVK ...)

Où trouver des informations sur médicaments et grossesse ?

- **Livret grossesse AFSSAPS**
 - <http://agmed.gouv.fr>
 - Travail du groupe « Reproduction, Grossesse et Allaitement »
 - Livrets récapitulatifs par classes pharmaco-thérapeutiques
 - Possibilités de prescription en fonction du terme de la grossesse
 - Recommandations de surveillance particulière en cours de grossesse ou dans le post-partum
 - Actuellement: une partie de l'infectiologie et des psychotropes
- **Centres Régionaux de Pharmacovigilance (adresses dans le Vidal)**
- **CRAT : www.lecrat.org**

Contre-indiquée <i>Effet nocif prouvé</i>	Déconseillée <i>Suspicion d'effet nocif</i>	A éviter par prudence <i>Peu de données, mais absence d'éléments inquiétants</i>	Envisageable <i>Données globalement rassurantes ou Bénéfice thérapeutique important</i>	Possible <i>Données conséquentes et rassurantes</i>
---	---	--	---	---

Substances	Utilisation	Trimestres concernés	Risques et recommandations particulières
PENICILLINES			
Carboxypénicillines			<i>En cours d'évaluation</i>
Pénicillines A			<i>En cours d'évaluation</i>
Pénicillines G			<i>En cours d'évaluation</i>
Pénicillines M			<i>En cours d'évaluation</i>
Pénicillines V			<i>En cours d'évaluation</i>
Uréidopénicillines			<i>En cours d'évaluation</i>
CEPHALOSPORINES			
CEPHALOSPORINES 1ère GENERATION			<i>En cours d'évaluation</i>
CEPHALOSPORINES 2ème GENERATION			<i>En cours d'évaluation</i>
CEPHALOSPORINES 3ème GENERATION			
Céfépime	Envisageable	Toute la grossesse	
Céfixime	Envisageable	Toute la grossesse	
Céfopérazone	A éviter par prudence	Toute la grossesse	Risque théorique d'hypoprothrombinémie chez le nouveau-né lors d'utilisation en fin de grossesse
Céfotaxime	Envisageable	Toute la grossesse	
Cefotétan	A éviter par prudence	Toute la grossesse	Risque théorique d'hypoprothrombinémie chez le nouveau-né lors d'utilisation en fin de grossesse

En pratique

- **Découverte d'une grossesse pendant un traitement**
 - Ne pas arrêter brutalement un traitement chronique
 - sauf isotrétinoïne, méthotrexate, acide valproïque (dans certains cas)
 - Prendre son temps pour faire le point sur
 - Les conditions exactes de l'exposition
 - le risque encouru et le dépistage possible
 - les alternatives thérapeutiques envisageables
- **Découverte d'une malformation**
 - Proposer un conseil génétique à la recherche d'une étiologie
 - Étudier la chronologie du traitement par rapport à la mise en place de l'organe atteint

Spécificités pharmacologiques en cours de grossesse

- **Le placenta**
 - N'est pas une barrière
 - Épaisseur diminue et surface augmente avec le terme
 - Presque tous les médicaments passent le placenta
 - Exceptions : insuline, héparine, interféron alpha
- **Le fœtus**
 - L'élimination des médicaments se fait par la mère
- **Le nouveau-né**
 - Fonctions hépatiques et rénales immatures
 - Demi-vie d'élimination plus élevée, liaison aux protéines plasmatiques plus faible
 - ⇒ fraction libre du médicament plus élevée

Médicaments dangereux en cours de grossesse

- **Les médicaments tératogènes**
 - Isotrétinoïne par voie orale (Roaccutane[®]), Acitrétine (Soriatane[®])
 - Acide valproïque (Dépakine[®])
 - Antinéoplasiques : méthotrexate, cyclophosphamide ...
 - Autres anticonvulsivants : carbamazépine (Tégréto[®])
 - Lithium
 - Anticoagulants oraux (AVK)
 - Carbimazole (Néomercazole[®])
 - Misoprostol (Cytotec[®]) ?
 - Mycophénolate (Cellcept[®], Myfortic[®]) ?
- **Les médicaments contre-indiqués pendant la vie fœtale**
 - AINS
 - IEC – antagonistes de l'angiotensine (sartans)

Misoprostol (Cytotec[®], Gymiso[®], Artotec[®])

- **Analogue de prostaglandine**
- **Une cinquantaine d'enfants/foetus malformés**
 - Essentiellement utilisation pour avortement clandestin
 - Sd de Moebius (paralysie 6^{ème} et 7^{ème} paires nerfs crâniens)
 - Malformations de membres, hydrocéphalie
 - Fréquence impossible à préciser
- **En de grossesse poursuite de la grossesse**
 - Surveillance échographique

Médicaments et grossesse

Prescription dans les pathologies fréquentes

- **Épilepsie**
- **Dépression – anxiété – insomnie**
- **Infection urinaire basse**
- **Asthme**
- **Corticoïdes (indication maternelle)**
- **AINS et antalgiques (hors accouchement)**
- **Radiations ionisantes**
- **Sevrage tabagique**

Épilepsie et grossesse

- **Cohortes de femmes épileptiques traitées pendant la grossesse :**
 - taux global de malformations multiplié par 2 ou 3
 - l'épilepsie a peu de rôle propre dans la survenue des malformations
 - le risque malformatif est essentiellement lié au traitement
- **Prévention par acide folique :**
 - 1 mois avant la conception et jusqu'à 2 mois de grossesse, 5 mg/j
 - efficacité non démontrée ⇒ surveillance prénatale soigneuse
- **Possible diminution des concentrations plasmatiques d'anticonvulsivants en 2^{ème} partie de grossesse :**
 - surveillance, adaptation posologie et réajustement après accouchement
- **Troubles de la coagulation néonataux :**
 - diminution des facteurs vit K dépendants
 - antiépileptiques inducteurs enzymatiques : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine (Tégrétol[®]), oxcarbazépine (Trileptal[®])
 - Administration vitamine K (posologie de Nné à risque hémorragique majoré)

Anticonvulsivants sans augmentation du risque malformatif global

- **Lamotrigine (Lamictal®)**

- Données très nombreuses et rassurantes
- Risque de fentes faciales évoqué mais n'a pas été retrouvé dans études complémentaires
- Non tératogène chez l'animal
- Augmentation des posos parfois nécessaire (réajuster après l'accouchement +++)

- **Clobazam (Urbanyl®)**
- **Clonazépam (Rivotril®)**

- Données nombreuses et rassurantes pour la classe
- Recul d'usage important
- Syndromes d'imprégnation et de sevrages transitoires possibles si utilisation en fin de grossesse

Acide valproïque (Dépakine[®], Dépamide[®], Dépakote[®]) (1)

- **Antiépileptique et thymorégulateur**
- **Malformations : 10 à 15%, jusqu'à 30% si > 1000 mg/j**
 - le plus malformatif de tous les antiépileptiques et thymorégulateurs
 - spina bifida, cœur, membres, crâne, face, reins, OGE ...
 - prévention par acide folique inefficace
- **Diminution QI verbal**
 - augmentation soutien scolaire et orthophonie
- **Troubles envahissants du développement**
- **Anomalies néonatales transitoires**
 - plaquettes et fibrinogène (non vitamine K dépendant)
 - hypoglycémie

Acide valproïque (2)

En pratique

- **Tout faire pour envisager une alternative thérapeutique chez une jeune femme**
- **Contraception efficace (pas d'interaction avec oestro-progestatifs)**
- **Si une grossesse est découverte sous traitement :**
 - relayer dès que possible par un autre traitement à condition de maintenir un équilibre de la pathologie
 - envisager un diagnostic prénatal adapté
 - si traitement fin de grossesse : surveillance mère/nouveau-né
 - NFS, TCK, fibrinogène, glycémie

Antidépresseurs tricycliques

- **Aspect malformatif**

- Aucun élément d'inquiétude sur le plan malformatif chez les femmes exposées au 1er trimestre

- **Aspect néonatal**

- si fortes doses jusqu'à l'accouchement
- signes le plus souvent transitoires et peu sévères

- Détresse respiratoire, hyperexcitabilité, troubles du tonus, ralentissement du transit, sédation

Antidépresseurs IRSS

- **Aspect malformatif**

- Paroxétine Déroxat® : résultats contradictoires sur cardiopathies congénitales non confirmés. A suivre
- Les autres : données très nombreuses et rassurantes

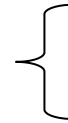
- **Aspect néonatal**

- signes le plus souvent transitoires et peu sévères
- Sd de sevrage ou un syndrome sérotoninergique (imprégnation néonatale)

- Hyperexcitabilité et troubles du tonus essentiellement
- Hypertension artérielle pulmonaire (2 études) ≈ difficultés d'adaptation à la vie post natale

Benzodiazépines

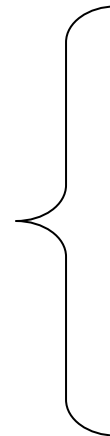
- **Aspect malformatif**



- Pas d'augmentation du taux global de malformations

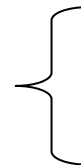
- **Aspect néonatal**

- Très bon passage placentaire
- Si traitement jusqu'à l'accouchement, possibilité d'effets néonataux proches de ceux observés chez l'adulte :
 - Signes d'imprégnation



- même pour des faibles doses
- réversibles
- hypotonie axiale, troubles de la succion et mauvaise prise de poids
- si doses très élevées juste avant accouchement : dépression respiratoire, apnée, hypothermie

- Syndrome de sevrage lors de traitement chronique même à faibles doses



- hyperexcitabilité, agitation, trémulations

Antidépresseurs et anxiolytiques de première intention toute la grossesse

- **Tricycliques**
 - Imipramine (Tofranil®)
 - Clomipramine (Anafranil®)
 - Amitryptiline (Laroxyl®)
- **IRSS**
 - Fluoxétine (Prozac®)
 - Sertaline (Zoloft®)
 - Citalopram (Seropram®)
 - Escitalopram (Seroplex®)
- **Anxiolytiques**
 - Oxazépam (Séresta®)
 - Hydroxyzine (Atarax®)
- **Attention à la diminution systématique des doses en fin de grossesse : risque de décompensation maternelle**

Hypnotiques

- **Recommandations générales :**
 - Éviter les spécialités contenant plusieurs principes actifs
 - Un traitement hypnotique doit être aussi bref que possible
- **En 1^{ère} intention : doxylamine (Donormyl[®])**
 - hypnotique le mieux connu en cours de grossesse
- **En cas d'inefficacité de la doxylamine :**
 - nitrazepam (Mogadon[®])
 - anxiolytique : oxazepam (Seresta[®]) ou hydroxyzine (Atarax[®])
- **Si les options précédentes sont inefficaces ou mal tolérées :**
 - utilisation ponctuelle envisageable : zolpidem (Stilnox[®]) ou zopiclone (Imovane[®])

Traitement de l'infection urinaire basse

On réalisera si possible un examen cytbactériologique des urines avant la mise sous traitement

- **Avant résultats antibiogramme**
ATB efficaces les mieux évalués quel que soit le terme de grossesse
 - Nitrofurantoïne (Furadantine®)
 - Céfixime (Oroken®)
- **Avec l'antibiogramme**
 - Bêta-lactamines (Augmentin® ...)
 - Fosfomycine (Monuril®)
 - Norfloxacin (Noroxine®)
 - Ciprofloxacine (Ciflox®)
- **Cotrimoxazole (Bactrim®) : possible au-delà du 1^{er} trimestre**

Asthme

- **Le maintien d'un équilibre thérapeutique de l'asthme est indispensable chez la femme enceinte**
- **Toutes les mesures destinées à éviter une hypoxie aiguë ou chronique doivent être entreprises pour le bénéfice de la mère, du fœtus (gravité +++ hypoxie pour le fœtus) et de l'enfant.**

Bêta-2 mimétiques d'action brève ou prolongée

- **Aspect malformatif**

- Peu de données cliniques
- Absorption faible après inhalation (10%)
- Recul clinique (salbutamol-terbutaline)
- Non malformatif chez l'animal

- **Aspect néonatal**

- À fortes doses ou en IV perte bêta2 sélectivité
- Préférer voie inhalée

- risques de troubles fœtal et/ou néonatal :
 - du rythme cardiaque fœtal et/ou néonatal
 - de la glycorégulation néonatale (hypo ou hyperglycémies transitoires)

Divers antiasthmatiques

- **Bronchodilatateurs anticholinergiques**

- Ipratropium bromure
Atrovent[®], Bronchodual[®],
Combivent[®]
- Oxitropium bromure
Tersigat[®]

- Pas de donnée clinique publiée, mais
 - Pas d'effet tératogène chez l'animal
 - Absorption faible après inhalation: ~ 10%
 - recul clinique
- Peuvent être prescrits

- **Acide cromoglicique (Lomudal[®])**

- Peu de données cliniques mais rien d'inquiétant
- Faible absorption systémique
- Animal rassurant
- Prescription possible

- **Montelukast (Singulair[®])**

- Données cliniques rassurantes
- Prescription possible

Corticoïdes (indication maternelle)

Les corticoïdes peuvent être utilisés toute la grossesse quelles que soient posologies et voies d'administration

Voie générale

- Préférer prednisone, prednisolone, méthylprednisolone
 - Puissance d'action modérée
 - Métabolisme placentaire
- Si traitement fin grossesse, surveillance poids, diurèse, glycémie du nouveau-né

Voie locale : inhalée, nasale, oph ...

- Passage systémique faible
- Pas de précaution particulière chez le nouveau-né

● Début de grossesse

- Animal : effet tératogène en fonction des espèces
- Homme : pas d'augmentation du risque malformatif global
 - doute sur augmentation des fentes labiales (< 2 x) par voie générale

● Risque fœtal et néonatal

- Risque de RCIU modéré soulevé en cas de prise chronique par voie générale
- Insuffisance surrénalienne aiguë néonatale exceptionnelle par voie générale

AINS (y compris inhibiteurs COX-2 et aspirine > 500 mg/j)

- **Risque de fausse couche évoqué (x 2)**
 - **Peu de données en début de grossesse mais pas d'inquiétude sur le plan malformatif**
 - **Toxicité fœtale/néonatale cardiopulmonaire et rénale :**
 - parfois fatale (fermeture canal artériel, insuffisance rénale)
 - liée à inhibition de synthèse des prostaglandines
 - la maturation cardiaque et rénale commence pendant l'organogenèse : attention aux prises chroniques avant 24 SA
-
- **< 24 SA : éviter si possible d'utiliser un AINS**
 - **> 24 SA : contre-indication de tous les AINS**
 - même en prise ponctuelle
 - y compris ceux utilisés comme antalgiques (ibuprofène : Advil®, Nurofen®)
 - quelle que soit la voie (sauf oculaire)
-

Antalgiques (hors accouchement) (1)

- **Paracétamol**

- Peut être utilisé toute la grossesse aux posologies usuelles

- Début de grossesse : données très nombreuses et rassurantes
- Aucune foetotoxicité connue aux doses thérapeutiques usuelles

- **Dextropropoxyphène et codéine**

- Peuvent être utilisés toute la grossesse

- Données rassurantes en début de grossesse
- Sd de sevrage néonatal décrit si traitement chronique à doses supratherapeutiques ou toxicomanie
- Dépression respiratoire théorique possible si fortes doses juste avant ou pendant l'accouchement

- **Tramadol (Topalgic®)**

- Palier 2 de 2^{ème} intention

- Pas de données en début de grossesse
- Sd de sevrage néonatal possible si traitement chronique à doses supratherapeutiques

- **Buprénorphine (Temgésic®)**

- Palier 2 de 2^{ème} intention

- Données nombreuses et rassurantes
- Sd de sevrage néonatal possible si traitement chronique

Antalgiques (hors accouchement) (2)

- **Morphine**

- Prescription possible toute la grossesse

- Nombreuses données rassurantes en début de grossesse
- Syndrome de sevrage néonatal décrit si traitement chronique :
 - irritabilité, trémulations, cri aigu, hypertonie
 - survenant à distance de la naissance (de quelques heures à quelques jours)
- Dépression respiratoire décrite si fortes doses juste avant ou pendant l'accouchement

- **Autres morphiniques**

- Palier 3 de 2^{ème} intention

- Peu ou pas de données
- Pas d'élément inquiétant
- Fin de grossesse : cf morphine

Radiations ionisantes : radio, scanner

- **La dose d'irradiation à considérer est celle qui est absorbée par l'embryon ou le fœtus et non par la mère**
- **Marge de sécurité internationale : 100 mGy (10 Rad)**
- **La plupart des examens d'imagerie « classiques » (radio ou scanner) : dose gonade largement inférieure à 50 mGy**

- **Utérus hors du faisceau (examen du thorax, crâne, membres ...)**
 - Irradiation à l'utérus négligeable (radio de thorax < 0,01 mGy)
 - Examens radiologiques possibles toute la grossesse (avec ou sans produit de contraste)
- **Utérus dans le faisceau direct**
 - Irradiation à l'utérus presque toujours < 100 mGy
 - Si examen nécessaire en cours de grossesse:
 - préférer IRM (gadolinium possible)
 - radiations ionisantes possibles avec des précautions
 - Estimation par un expert de la dose fœtale absorbée si protocole pas « standard » (scopie)

Sevrage tabagique

- **Prise en charge adaptée, si possible avant la conception**
- **Toutes les mesures pour éviter la poursuite du tabagisme en cours de grossesse sont souhaitables sauf**
 - **Zyban® : données cliniques très nombreuses et rassurantes mais amphétaminique**
 - **Champix® : pas de donnée clinique (animal rassurant)**
- **Recours aux substituts nicotiques possible tout au long de la grossesse**
 - Consultation spécialisée préférable pour la mise en route
 - Aspect malformatif / foetotoxique
 - Aucun effet malformatif / foetotoxique attribué aux substituts nicotiques, quel que soit leur mode d'administration (patchs, gommes, inhalateurs...)
 - Toutes les formes de substitution nicotique sont possibles en cours de grossesse

Pour toute autre question

- **Centre de Référence sur les Agents Tératogènes**
- **www.lecrat.org**
- **crat.secretariat@trs.aphp.fr**
- **01 43 41 26 22**