



# Médicaments et grossesse

## Le CRAT : un site de référence pour tous les professionnels de santé

Dès l'expression d'un désir de grossesse, le bien-fondé d'un traitement doit être réévalué. Quand elle est nécessaire, la poursuite d'un traitement exposant le fœtus à un risque malformatif requiert une surveillance fœtale adaptée. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas. Certaines molécules sont formellement contre-indiquées à partir du sixième mois de grossesse (AINS).

deux organismes. Au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse, sa surface augmente, tandis que son épaisseur diminue, ce qui facilite le passage des molécules. On a donc tout lieu de penser que les médicaments passent tous (en proportions variables) dans le compartiment fœtal. Ce passage est d'autant plus important que le terme de la grossesse est avancé. Seules quelques rares molécules comme l'insuline, l'héparine et l'interféron alpha ne franchissent pas le placenta en raison de l'importance de leur poids moléculaire.

### QUELS SONT LES RISQUES ENCOURUS ET LES PÉRIODES CRITIQUES EN COURS DE GROSSESSE ?

#### Risque tératogène : durant les deux premiers mois de la grossesse

C'est pendant l'organogenèse, qui se déroule pendant les deux premiers mois de grossesse, que les risques malformatifs (ou tératogènes) sont les plus importants. Dans la population générale, environ 2 à 3 % des enfants naissent avec une malformation, le risque zéro n'existe donc pas. Une substance tératogène augmentera cette fréquence ou seulement la fréquence d'un type spécifique de malformations. Les dérivés de synthèse de la vitamine A que sont l'isotrétinoïne (Roaccutane et génériques) et l'acitrétine (Soriatane) illustrent bien cette situation.

Pour l'isotrétinoïne, le risque malformatif est très élevé lors de prises par voie orale (environ 25 %). Les malformations prédominent sur le système nerveux central, le cœur et l'oreille externe, et les deux premiers mois de grossesse constituent la période critique majeure.

Pour l'acitrétine, qui est tératogène sur plusieurs espèces animales, le risque semble prédominer sur le squelette. Il n'est pas chiffrable dans l'espèce humaine.

Merci à l'auteur de préciser le prénom du Dr Assari

Elisabeth Elefant, Catherine Vauzelle, F. Assari, Marie-Pierre Cournot  
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT),  
hôpital Trousseau, Paris  
elisabeth.elefant@trs.aphp.fr

L'inquiétude induite par l'exposition (fortuite ou délibérée) à un agent exogène en cours de grossesse trouve sa source dans la catastrophe du thalidomide. Pour autant, cette inquiétude est loin d'être toujours justifiée ou appropriée aux circonstances dans lesquelles une grossesse a été exposée. Il en découle parfois des interruptions de grossesse ou, plus souvent, des arrêts intempestifs de traitements indispensables à l'équilibre thérapeutique maternel, exposant la mère à un risque de décompensation en cours de grossesse.

Rappelons en premier lieu que le placenta, longtemps considéré, à tort, comme une barrière protectrice pour le fœtus, est en réalité une simple zone d'échanges entre les



Ces deux molécules sont formellement contre-indiquées en cours de grossesse. Des mesures de prescription et de délivrance particulières sont en place : information des patientes, contraception efficace, contrôles réguliers de l'absence de grossesse avant, pendant et après le traitement... La durée de la contraception nécessaire est différente pour les deux produits en raison de leurs différences pharmacocinétiques : un mois après la fin du traitement pour l'isotrétinoïne, deux ans pour l'acitrétine.

## Risque fœtal

**La période fœtale commence à la fin du deuxième mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement**

Pendant cette longue phase, on assiste à une croissance fœtale importante et à la maturation (histologique ou enzymatique) des organes en place (système nerveux central, reins...). L'exposition à un agent exogène pendant cette période pourra éventuellement altérer leur croissance ou leur maturation histologique. Plus fréquemment, on observe des troubles fonctionnels, le plus souvent réversibles (altération de la fonction rénale, thyroïdienne...) liés aux propriétés pharmacologiques des médicaments administrés à la mère.

**Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine : contre-indiqués dès le sixième mois**

À titre d'exemple, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris à posologie antalgique), l'aspirine à dose supérieure ou égale à 500 mg/j et tous les inhibiteurs de la Cox-2 (Celebrex et autres) sont formellement contre-indiqués à partir de vingt-quatre semaines d'aménorrhée (début du sixième mois de grossesse) en raison de leur foetotoxicité. En effet, si aucun effet malformatif n'est évoqué lors de prises au premier trimestre, toutes ces molécules peuvent entraîner une toxicité fœtale, cardiaque ou rénale, parfois irréversible, voire fatale, en particulier à partir du début du sixième mois de grossesse. Il s'agit d'une constriction partielle ou totale du canal artériel, avec ses conséquences cardiaques et vasculaires (insuffisance cardiaque, atteinte de l'arbre vasculaire pulmonaire, HTAP...) et d'une atteinte de la fonction rénale (oligo- ou anamnios, oligurie ou anurie, lésions histologiques rénales...). Cette toxicité est majorée par une longue durée de prise. Des accidents aigus (insuffisance cardiaque, voire mort fœtale in utero) peuvent survenir avec des prises même très brèves à l'approche du terme. Les atteintes décrites sont consécutives à une inhibition de synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales, mécanisme d'action commun à tous ces produits. L'exposition à ces molécules avant vingt-quatre semaines d'aménorrhée doit être très prudente (en particulier en prise chronique).

## Risque néonatal

Après la naissance, le nouveau-né va devoir éliminer seul une molécule présente dans son organisme, alors que, durant la grossesse, l'élimination des médicaments était assurée par l'organisme maternel. Les capacités métaboliques et excrétrices du nouveau-né étant partiellement matures, la demi-vie des médicaments est, en général, plus longue chez le nouveau-né que chez l'adulte. Le nouveau-né peut donc, dans certains cas, être imprégné de la molécule pendant plusieurs jours et présenter des signes semblables aux effets attendus de la molécule et/ou à ses effets indésirables. Avec les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine par exemple (fluoxétine, paroxétine, sertraline), aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour, malgré quelques résultats récents contradictoires. En revanche, chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement, des symptômes néonataux, le plus souvent transitoires, peu sévères et de courte durée, peuvent apparaître dans les premiers jours de vie.

Il s'agit principalement d'une hyperexcitabilité et de troubles du tonus. Ces signes traduisent soit une imprégnation du nouveau-né, soit un syndrome de sevrage qui semble favorisé par un arrêt brutal du traitement maternel avant l'accouchement. La possibilité de survenue de ces effets néonataux est à mettre en balance avec les risques de décompensation que pourrait faire courir à la mère une diminution, voire un arrêt, de son traitement antidépresseur, en particulier dans cette période de fragilité que constituent la fin de grossesse et le post-partum.

**TABLEAU MÉDICAMENTS UTILISABLES EN PREMIÈRE INTENTION PENDANT LA GROSSESSE**

Pathologie	Médicaments
Douleur, fièvre	• Paracétamol (Doliprane)
Douleur si paracétamol insuffisant	• Paracétamol + codéine (CoDoliprane...) • Paracétamol + dextropropoxyphène (Di-Antalvic)
Reflux gastro-œsophagien	• Alginate de sodium (Gaviscon) • Ranitidine (Azantac) • Oméprazole ou ésoméprazole (Mopral, Inexium)
Allergie	• Cétirizine ou lévocétirizine (Virlix, Xyzall) • Loratadine ou desloratadine (Clarityne, Aerius) • Fexofénadine (Telfast)
Toux non productive	• Dextrométhorphan (Nodex) • Codéine (Néo-Codion) Choisir des spécialités où ces principes actifs ne sont pas associés à d'autres produits.
Troubles du sommeil	• Doxylamine (Donormyl)
Constipation, seulement en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques	• Laxatifs de lest : son ou mucilages ; sterculia (Normacol), karaya (Karaya), psyllium (Transilane), ispaghul (Spagulax). • Laxatifs osmotiques : lactulose (Duphalac), lactitol (Importal), sorbitol (Sorbitol). Choisir des spécialités où ces principes actifs ne sont pas associés à d'autres produits.

## Le CRAT, centre de référence sur les agents tératogènes

Accessible tous les jours par téléphone au 01 43 41 26 22, le CRAT a mis également à leur disposition un site Internet (<http://www.lecrat.org>) développé avec le concours du Fonds de promotion de l'information médicale et médico-économique (Fopim) et indépendant de l'industrie pharmaceutique. Le site est accessible à tous les professionnels de santé en accès direct, sans mot de passe. Il est consultable par médicament (nom de molécule ou de spécialité), par classe thérapeutique (antalgiques, antihistaminiques...), par pathologie (dépression, migraine...) et par exposition non médicamenteuse (radiations, dépendances...). Pour chaque exposition, une fiche spécifique est consultable. Elle est composée de deux aspects : les données actuelles sur la substance en cours de grossesse dans « État des connaissances » et un chapitre « En pratique » qui se décline en trois situations courantes : « En prévision d'une grossesse », « Traiter une femme enceinte » et « Découverte d'une grossesse pendant le traitement ».

### LA NOTION DE RISQUE PENDANT LA GROSSESSE... ET LA NOTION DE BÉNÉFICE

Chez une femme enceinte (ou souhaitant l'être) comme chez tout autre patient, la prescription d'un médicament repose sur l'appréciation du rapport bénéfice-risque. Dans certains cas, un médicament exposant le fœtus à un risque connu sera prescrit ou poursuivi soit parce qu'il est indispensable à la bonne santé de la mère, soit parce qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Une surveillance fœtale adaptée à ce risque sera alors

#### ↑ À RETENIR

**EN COURS DE GROSSESSE**, le bien-fondé des prescriptions doit être clairement établi et doit se baser sur une appréciation du bénéfice individuel attendu pour chaque patiente. Le diagnostic prénatal aidant, rares sont les situations où les risques pour le futur enfant sont tels qu'une prescription indispensable à la mère sera formellement proscrite. Le CRAT ([www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)) propose une aide et un conseil aux professionnels de santé confrontés à ces situations délicates.

#### ↓ À NE PAS FAIRE

- Il ne faut pas interrompre brutalement un traitement lorsqu'une grossesse est découverte, sans s'être assuré des conséquences cliniques de cet arrêt (décompensation, rechute, sevrage...).
- Il ne faut pas inquiéter hâtivement une patiente sans avoir pris le temps de réunir des éléments documentés sur les risques réels.
- Il ne faut pas s'abstenir de traiter ni sous-traiter une pathologie en raison de l'état de grossesse d'une patiente.

mise en place : diagnostic anténatal orienté (échographie, voire IRM...) et/ou surveillance néonatale.

### L'exemple de l'acide valproïque

Cette molécule est utilisée en neurologie (antiépileptique) et en psychiatrie (régulateur de l'humeur...). Son risque malformatif est de l'ordre de 10 à 15 %, ce qui en fait l'anticonvulsivant le plus tératogène dans l'espèce humaine à ce jour. Les atteintes décrites chez les enfants exposés in utero sont de deux natures : morphologiques et fonctionnelles. Les malformations principalement retrouvées sont des spina bifida dans 2 % des cas (soit 40 fois plus que dans la population générale), des anomalies cardiaques, une dysmorphie faciale caractéristique, des craniosténoses, des malformations des membres, des atteintes rénales et des hypospadias. Par ailleurs, des anomalies fonctionnelles sont observées dans des études récentes : diminution du QI verbal sans diminution du QI global (avec augmentation des recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire) et troubles du comportement chez les enfants. Tout doit donc être mis en œuvre pour éviter une grossesse pendant la prise d'acide valproïque ; en particulier l'instauration d'une contraception efficace pendant tout le traitement est indispensable. En cas de désir de grossesse, il est nécessaire d'envisager une autre option thérapeutique. Malheureusement, dans quelques cas, l'acide valproïque ne peut être remplacé. L'acide folique n'a aucun effet préventif sur l'apparition des malformations induites par l'acide valproïque. En cas d'exposition pendant le premier trimestre de la grossesse, un diagnostic prénatal orienté sur le tube neural (même s'il y a eu prise d'acide folique), le cœur (échographie cardiaque fœtale), les membres, les reins, le crâne et la face est souhaitable.

### MÉDICAMENTS QUI PEUVENT ÊTRE UTILISÉS POUR TRAITER QUELQUES MAUX COURANTS PENDANT LA GROSSESSE

Les médicaments présentés dans le tableau (page 00) sont des molécules pour lesquelles les données chez les femmes exposées en cours de grossesse sont nombreuses et rassurantes, et sont donc préférées en première intention, quel que soit le terme de la grossesse.

Au total, peu de médicaments exposent à un risque malformatif documenté en cas de prise en début de grossesse. Dans cette situation, l'appréciation du risque doit se faire au cas par cas, en ayant éventuellement recours à un service spécialisé. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) informe les professionnels de santé sur les risques de divers agents en cours de grossesse et d'allaitement (médicaments, radiations, virus...) et les conseille lors de l'exposition à un agent tératogène ou fœtotoxique. ♦

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.