

## **Prévention des risques foetaux : médicaments**

(item 20)

### **Objectifs :**

Préciser la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte et les risques des médicaments pendant la grossesse ?

Donner une information sur les risques liés à la prise de médicaments pour la mère et le foetus.

### **Introduction**

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 correctement le bénéfice attendu d'une thérapeutique, au regard des risques connus (ou potentiels) pour le futur enfant, en fonction de son âge gestationnel au moment du traitement. Compte-tenu du climat actuel, la prudence est souvent de mise. Or, cette tentation de " sous-traiter " les femmes enceintes peut constituer une grave erreur, dont les conséquences (humaines et médico-légales) sont souvent mal évaluées à leurs justes dimensions.

### **I. Quelles sont les particularités de la pharmacocinétique au cours de la grossesse ?**

La femme enceinte et le futur nouveau-né sont solidaires sur les plans physiologique et métabolique. En effet, le placenta n'est pas une barrière. A 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 foetus 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.

Faq 2 - Quelles sont les situations auxquelles les médecins peuvent être confrontés ? Quelle conduite à tenir proposez-vous ?

I : Les Types de Situation

A. AVANT LE TRAITEMENT OU AVANT LA GROSSESSE : DÉMARCHE PRÉVENTIVE

Une femme est enceinte. Si un traitement est nécessaire, comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant en fonction de son terme de grossesse?

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 les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant.

Assurer une bonne coordination des équipes prenant en charge la mère et l'enfant.

OU :

Une femme est traitée au long cours (cardiopathie, diabète, épilepsie, maladies rhumatismales, pathologie psychiatrique) et désire une grossesse. Comment envisager la thérapeutique maternelle efficace la moins nocive pour l'enfant ?

Si une modification du traitement est nécessaire, la programmer, si possible, avant le début de la grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie. Envisager, si besoin, des mesures préventives : acide folique..

B. APRÈS LE DÉBUT DU TRAITEMENT : DÉMARCHE PROSPECTIVE

Une femme enceinte (et ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments. Quels sont les risques pour l'enfant ?

La décision est un acte médical

o Ne pas affoler : peu de médicaments justifie une décision d'interruption de grossesse.

o Tenir compte du contexte spécifique :

- médical (y compris les habitudes : alcool, tabac),

- gynéco-obstétrical,

- antécédents (personnels, familiaux, génétiques),

- personnel (psychologique).

Connaître précisément le traitement et son motif.

o Analyser les documents disponibles : pharmacologiques, embryologiques, épidémiologiques.

o Si le traitement est chronique, envisager la grossesse dans toute sa durée (cf. A)

C. APRÈS LA NAISSANCE : DÉMARCHE RÉTROSPECTIVE

Une femme donne naissance (ou le diagnostic anténatal visualise) à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie néonatale non malformative. L'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse. Quel est le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie ?

- Obtenir un compte-rendu spécialisé de la malformation ou de la pathologie néonatale (déroulement de la grossesse, accouchement).
- Rechercher une cause non médicamenteuse: génétique, etc...
- Envisager une consultation spécialisée si besoin (conseil génétique..).
- Communiquer ce cas à un système d'enregistrement.

**II. Quels sont les principaux médicaments tératogènes ? Quels sont les risques ? Quelle est la conduite à tenir en fonction des médicaments ?**

Ces médicaments ont été séparés ainsi :

A - Les médicaments récents, de prescription courante, qui posent le problème de la poursuite de la grossesse et pour lesquels le diagnostic anténatal est assez limité.

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 foetal 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</p> <p><b>Roaccutane®</b> (isotrétinoïne).</p> <p><b>Soriatane®</b> (acitrétine)</p>	<p>- Roaccutane® : chez l'animal et en clinique, malformations prédominantes : système nerveux central, oreille externe et coeur, - 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, 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> :</p> <p><b>Neurolithium</b></p> <p><b>Téralithe</b></p>	<p>- Malformation cardiaque dans environ 4 à 8 % des cas (communication interventriculaire, canal artériel et maladie d'Ebstein).</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.</p> <p>En effet, un diagnostic anténatal est possible par une équipe spécialisée en échographie cardiaque foetale à partir de la 20e semaine d'aménorrhée .</p>
<p><u>Certains antiépileptiques</u> :</p> <p><b>Dépakine</b> (valproate de sodium),</p> <p><b>Tégréto</b> (carbamazépine)</p>	<p>- Anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) (spina bifida, myéloméningocèle) : 1 % à 2% des cas (1 ‰ dans la population générale en France) pour le valproate de sodium, - ce risque semble équivalent pour la carbamazépine, - de plus, des anomalies des membres et de la face sont rapportées avec le valproate de sodium.</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-foetoprotéine maternelle sanguine et amniocentèse (acétyl-cholinestérase, alphafoetoprotéine).</p>
<p><u>Anticoagulants oraux</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<sup>e</sup> et/ou 3<sup>e</sup> trimestres (hydrocéphalies, microcéphalies, atrophie optique).</p>	<p>- Echographie du massif facial (os propres du nez), squelette, cerveau,- IRM cérébrale foetale 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>

Anticancéreux, radiothérapie : les médicaments anticancéreux sont de nature chimique diverse et possèdent des mécanismes d'action différents ; leur incidence sur la grossesse est donc variable. L'indication des anticancéreux et/ou de la radiothérapie pose le problème de l'évaluation du rapport bénéfique/risque qui ne peut être étudié qu'au cas par cas.

**III : Médicaments à risque foetal et/ou néonatal**

Médicaments	Risques foetaux et/ou néonataux rapportés	Conduite à tenir Mère/Foetus/Nouveau-né
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</p> <p>Inhibiteurs de Cox2 (Célébrex, Vioxx..)</p>	<p>o Toxicité de classe : concerne <u>tous les AINS</u> car ils sont tous inhibiteurs de synthèse des prostaglandines y compris l'aspirine à posologie anti-inflammatoire,</p> <p>o Mort in utero, détresse respiratoire et insuffisance cardiaque droite néonatales par hypertension artérielle pulmonaire et fermeture prématurée du canal artériel,</p> <p>o Oligoamnios, oligoanurie voire insuffisance rénale définitive chez le nouveau-né par toxicité rénale foetale,</p> <p>o Risque hémorragique : par modification de l'agrégation plaquettaire (aspirine).</p>	<p>o Contre-indication absolue dès le 6e mois, même en prise brève et prévenir l'automédication : migraine, douleurs lombaires, soins dentaires, hémorroïdes, angine, sinusite, otite...,</p> <p>o Éviter toute prise chronique au 2e trimestre (même pour la spondylarthrite ankylosante),</p> <p>o En cas de prescription pour une situation obstétricale particulière sans alternative: surveillance foetale spécialisée : échodoppler (fonction cardiaque, épaisseur myocarde, valve tricuspide, canal artériel, diurèse),</p> <p>o 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>
<p>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC : captopril, enalapril..). Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (losartan..).</p>	<p>o Toxicité de classe concernant tous ces médicaments: mécanisme d'action commun évoqué (hémodynamique)</p> <p>- oligoamnios, oligoanurie , voire insuffisance rénale, - quelques cas d'anomalies d'ossification des os du crâne.</p> <p>o Syndrome hémorragique précoce pendant le travail et/ou dans les 24 premières heures de vie par déficit en vit. K,</p> <p>o Anomalies du bilan phospho-calcique par déficit en vit. D.</p> <p>o Pour phénobarbital et primidone : somnolence, hypotonie, difficultés de succion et syndrome de sevrage non constant.</p>	<p>o Contre-indication au 2e et 3e trimestre,</p> <p>o En cas de grossesse chez une femme traitée: relais le plus tôt possible par un autre antihypertenseur (la diurèse foetale commence vers la 10° -12° semaine de vie embryonnaire).</p>
<p>Antituberculeux inducteurs enzymatiques : rifampicine</p> <p>Anticonvulsivants inducteurs enzyma-tiques: phénobarbital carbamazépine, primidone (métabolisée en partie en phénobarbital), phénytoïne</p>	<p>o 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,</p> <p>o Chez le nouveau-né : vit. K1 à la naissance (posologie enfant à risque),</p> <p>o Pour phénobarbital et primidone dosages sur le sang de cordon.</p>	

<p>Anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques hépatiques : acide valproïque (Dépakine)</p>	<p>o Non inducteur enzymatique (pas d'action sur le métabolisme des vit. D et K), o Mais risque de thrombopénie, de diminution de l'agrégation plaquettaire, du fibrinogène et des facteurs de coagulation.</p>	<p>o Dosage du fibrinogène, TCK, numération plaquettaire chez la mère avant accouchement et chez le nouveau-né à la naissance . Éviter un accouchement traumatique.</p>
<p>Psychotropes- <u>A) Neuroleptiques.</u> Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil). Butyrophénones : halopéridol (Haldol), <u>B) Correcteurs anti-parkinsoniens</u> souvent associés : trihéxyphénidyle (Artane), tropatépine (Lepticur).</p>	<p>o Syndrome extra-pyramidal mais clinique différente de celle de l'adulte : dystonie, rarement opisthotonos, o 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.</p>	<p><u>o Pour tous les psychotropes:</u> 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 +++, o Prévoir l'accueil du nouveau-né par l'équipe pédiatrique.</p>
<p><u>C) Antidépresseurs</u> 1) Imiprimaniques : type clomipramine (Anafranil),</p>	<p>-Imipraminiques : détresse respiratoire sans anomalie de la radiographie pulmonaire (polypnée, respiration irrégulière),</p>	<p>o Pour fluoxétine (Prozac), prendre en compte la demi-vie d'élimination très longue du principe actif et de son métabolite.</p>
<p>2) I.R.S : Inhibiteurs de recapture de la sérotonine fluoxétine (Prozac) et dérivés</p>	<p>Acidose possible. Imprégnation atropinique, hyperexcitabilité au 1er plan, - IRS : Détresse respiratoire, hyperexcitabilité.</p>	
<p><u>D) Benzodiazépines :</u> 1) groupe d'élimination lente, diazépam (Valium, Tranxène), 2) groupe d'élimination intermédiaire : oxazépam (Séresta).</p>	<p>o Pauses respiratoires, hypotonie, hypothermie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale, syndrome de sevrage possible .</p>	<p>o Eviter l'automédication maternelle par les benzodiazépines et éviter la prolongation des traitements.</p>

<p><math>\beta</math> bloquants : acébutolol (Sectral), aténolol (Tenormine, Xaten..), labétalol (Trandate), métoprolol (Lopressor), oxprenolol (Trasicor), propranolol (Avlocardyl)...</p>	<p>Bon passage placentaire Persistance du béta-bloquage plusieurs jours après la naissance. En général sans conséquence clinique majeure : - hypoglycémie, bradycardie, - rarement : insuffisance cardiaque aiguë par inadaptation du coeur à l'effort. Facteurs de risque mal connus (accouchement difficile, souffrance foetale aiguë associée ...). Risques possibles également avec les formes locales (collyres)</p>	<p>o Prévoir l'accueil du nouveau- né par l'équipe pédiatrique, o Surveillance des premiers jours : glycémie, coeur, capacité de tachycardie à la stimulation. En cas de défaillance cardiaque éviter le remplissage car risque d'OAP : glucagon voire isoprénaline à très forte dose.</p>
---	---	--

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 foetaux 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 gentamycine).

Les risques d'ictère avec les sulfamides ne sont plus d'actualité car ils 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 à des dérivés de la testostérone, ou à de très fortes doses de progestatifs androgénomimétiques (danatrol ou 500 mg de dérivés 19-nor) pendant la période de différenciation sexuelle. 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 obligatoire 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.

### **Points essentiels**

**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.**

**Peu de médicaments justifient une décision d'interruption de grossesse.**

**Lorsqu'une femme donne naissance (ou le diagnostic anténatal visualise) à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie néonatale non malformative, il faut rechercher la notion de prise médicamenteuse ou de toxiques.**

**Les principaux médicaments courants présentant un risque tératogène important avec des possibilités de diagnostic anténatal limitées sont : le Roaccutane® et le Soriatane®.**

**Les principaux médicaments à risque tératogène pour lesquels un diagnostic anténatal est possible sont : Neurolithium®, Téralithe®, Dépakine®, Tégrétol® Anticoagulants oraux, anticancéreux (et radiothérapie).**

**Certains médicaments sont à risque foetal et/ou néonatal ; il convient de les utiliser sous précaution et uniquement à certaines périodes de la grossesse : AINS, IEC (à éviter), rifampicine, anticonvulsivants, Neuroleptiques, Phénothiazines, Anafranil, Prozac, Benzodiazépines,  $\beta$  bloquants.**

**Aucun antibiotique n'est formellement contre-indiqué en cours de grossesse car la priorité revient au bénéfice maternel attendu.**

**Aucun traitement hormonal usuel n'induit d'anomalies de la différenciation sexuelle.**

**Toute prévention vaccinale nécessaire chez une femme enceinte doit être pratiquée à défaut de pouvoir l'écarter du risque de contamination.**

**Pour voyager, les principales craintes sont les risques infectieux et parasitologiques plus que celui des vaccinations.**