

Objectifs

- Connaître le risque médicamenteux sur le fœtus
- Connaître les particularités de la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte.
- Connaître les règles de maniement du médicament chez la femme enceinte et chez la femme allaitante.
- Etre capable de trouver et d'interpréter l'information nécessaire pour évaluer le risque d'un médicament chez la femme enceinte.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- « barrière » foeto-placentaire
- rapport bénéfice/risque
- tératogène

Plan

Introduction

1. Particularités de l'unité foeto-placentaire

1.1 Circulation foeto-placentaire

1.2. Passage transplacentaire

2. Modifications pharmacocinétiques chez la femme enceinte

3. Le maniement du médicament chez la femme enceinte

3.1. Au cours du premier trimestre

3.2. Au cours de toute la grossesse

3.3. Au cours de la période périnatale

4. En pratique que faire ?

5. Médicaments et allaitement

Annexe : exemple de gestion d'un risque tératogène : Exemple du Roaccutane

Introduction

Les problèmes posés par la prescription des médicaments à la femme enceinte se posent dans deux situations :

- la grossesse est connue : quel médicament peut-on utiliser ?
- la grossesse n'est pas connue : quel risque pourrait comporter la prise d'un médicament ?

La prescription du médicament doit prendre en compte les particularités anatomiques et physiologiques du fœtus, le passage transplacentaire, ainsi que les modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse.

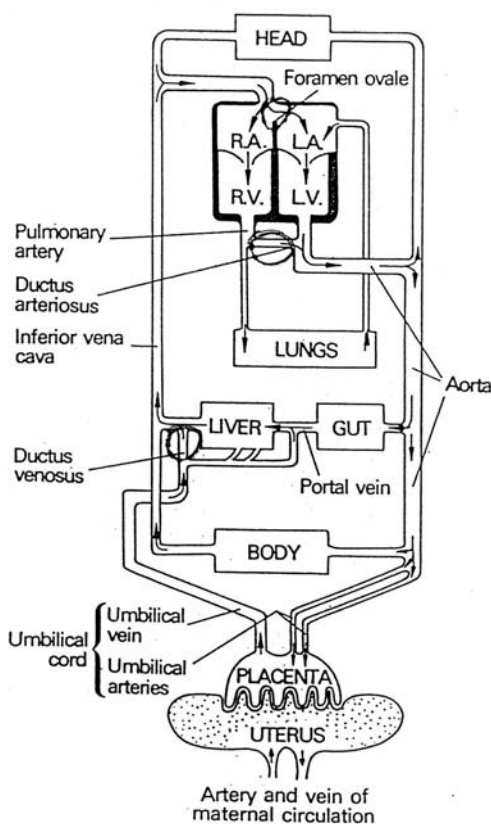
1. Particularités de l'unité foeto-placentaire

Tout médicament administré à la mère peut avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur le fœtus. Un même médicament va agir simultanément sur deux personnes dont les capacités physiologiques et métaboliques sont très différentes.

1.1. Circulation foeto-placentaire

La circulation fœtale se fait à une faible pression artérielle (environ 30 mm Hg). Elle est caractérisée par une vascularisation céphalique très importante sans barrière hémato-encéphalique et un shunt du foie (*ductus venosus*) et des poumons qui limitent les capacités métaboliques du fœtus.

La circulation placentaire est la voie d'élimination et constitue un retour vers la circulation maternelle.



Il n'y a pas d'élimination par sécrétion urinaire puisque le liquide amniotique dans lequel est sécrété l'urine est dégluti par le fœtus.

1.2. Passage transplacentaire

Le terme de « barrière » foeto-placentaire est consacré par l'usage mais son rôle est en pratique relativement peu important sur le plan de la limitation du passage mère-enfant.

Tout médicament de poids moléculaire inférieur à 600 passe vers le fœtus quelque soit son pH, son pK_A et son taux d'ionisation. Seules des grosses molécules comme l'héparine ou l'insuline ne franchissent pas cette « barrière ».

La « barrière » foeto-placentaire joue néanmoins un rôle de ralentisseur dans le transfert du médicament vers le fœtus et lors du retour vers la mère : il faut environ une heure pour que, chez le fœtus, le taux d'un médicament atteigne 10% du taux maternel. Cette « barrière » a également un rôle métabolique.

2. Modifications cinétiques chez la femme enceinte

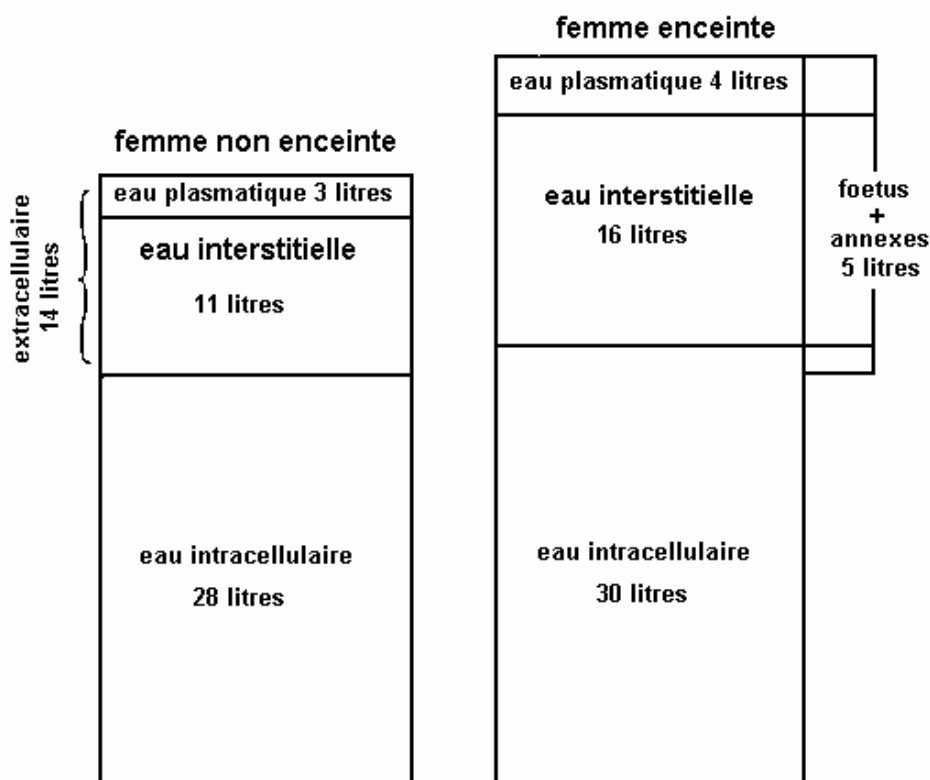
Bien qu'il n'existe que peu d'études systématiques, certaines données montrent que les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme sont modifiées chez la femme enceinte.

- La résorption gastro-intestinale :

La motilité de l'estomac et de l'intestin est diminuée, le temps de vidange gastrique augmente de 30 à 50% ce qui ralentit la résorption mais augmente le C_{max} en raison de la prolongation de la présence du médicament sur son site de résorption.

- La distribution

Elle est considérablement modifiée en raison des modifications hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque et diminution de la pression artérielle) ainsi que de la nouvelle répartition des compartiments liquidiens comme illustré ci-dessous :



□ Elimination rénale

Le débit sanguin rénal augmente au cours de la grossesse et passe d'environ 480 ml/min à 890 ml/min en fin de grossesse ce qui entraîne une majoration de l'élimination rénale des médicaments.

N.B. : Les conséquences de toutes ces modifications sont peu étudiées et il n'existe pas de règle générale à appliquer chez la femme enceinte pour tenir compte de ces modifications.

3. Le maniement du médicament chez la femme enceinte

3.1. Au cours du premier trimestre

Pendant les 8 premiers jours de la gestation, la loi du tout ou rien s'applique : soit le médicament n'a aucun effet, soit il entraîne la mort de l'embryon. Au cours du reste du 1er trimestre, le risque tératogène (tératogène = *qui induit des malformations congénitales*) est majeur et il n'existe pas de sécurité absolue.

Il est possible de schématiser 5 situations :

- A. Les études contrôlées chez la femme ont montré que les médicaments de cette classe ne présentent pas de risque au cours du 1er trimestre. Ces études sont très rares et ne permettent pas d'éliminer les risques pour les autres trimestres.
- B. Les études chez l'animal n'ont pas démontré de risques mais il n'y a pas d'études chez la femme. C'est le cas de la plupart des médicaments récents qui ont faits l'objet d'études réglementaires en toxicologie animale.
- C. Cette classe regroupe les médicaments pour lesquels il n'y a ni étude chez l'animal ni chez la femme. Ce sont généralement des médicaments anciens qui ne doivent être prescrits que si le bénéfice escompté est supérieur au risque encouru par le fœtus.
- D. Pour les médicaments de cette classe, il existe la preuve d'un risque pour le fœtus humain mais le bénéfice escompté est acceptable par rapport au risque.
- E. Médicaments à ne pas prescrire : il existe des preuves d'un risque fœtal (tératogène) et le bénéfice thérapeutique est inférieur au risque.

Quelques exemples de médicaments à activité tératogène connue :

- anticancéreux
- anticoagulants coumariniques
- certains antihistaminiques
- thalidomide
- produits radioactifs
- isotrétinoïne

3.2. Au cours de toute la grossesse

Certains médicaments ont des effets indésirables bien connus chez le foetus et ne doivent pas être administrés au cours de toute la durée de la grossesse.

Exemples :

- les tétracyclines se fixent sur les os et les ébauches dentaires en induisant des anomalies dentaires ;
- les aminosides présentent une importante ototoxicité avec un risque de surdité ;
- les hormones entraînent des risques d'induire une pathologie endocrinienne ;

- les médicaments contenant de l'iode peuvent provoquer des dysthyroïdies chez le fœtus.

3.3. Au cours de la période périnatale

En naissant, l'enfant peut conserver dans son organisme des médicaments administrés peu avant l'accouchement et qu'il n'aura pas les moyens d'éliminer. Ils risquent d'entraîner des effets indésirables graves au cours des premiers jours de la vie :

Exemples :

- Benzodiazépines
- Neuroleptiques
- Lithium
- Morphine, héroïne (entraîne une dépression respiratoire chez l'enfant)
- Antiépileptiques
- Bêtabloquants
- Iode
- Chloramphénicol
- Aminosités
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Les médicaments qui se fixent sur les protéines plasmatiques peuvent entrer en compétition avec la bilirubine provenant de l'hémolyse suivant la naissance. En effet, en raison de l'immaturation des mécanismes de conjugaison hépatique, la bilirubine est «détoxifiée» par fixation sur les protéines plasmatiques; si cette fixation n'est pas possible, il en résulte un ictère «nucléaire» et dépôt de bilirubine dans les noyaux gris de la base avec lésions irréversibles du système nerveux central.

4. En pratique, que faire ?

Si une prescription est nécessaire, il faut la moduler en fonction du stade de la grossesse et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Chaque fois que possible, il faut choisir de prescrire des médicaments bien connus pour lesquels on dispose d'un certain recul.

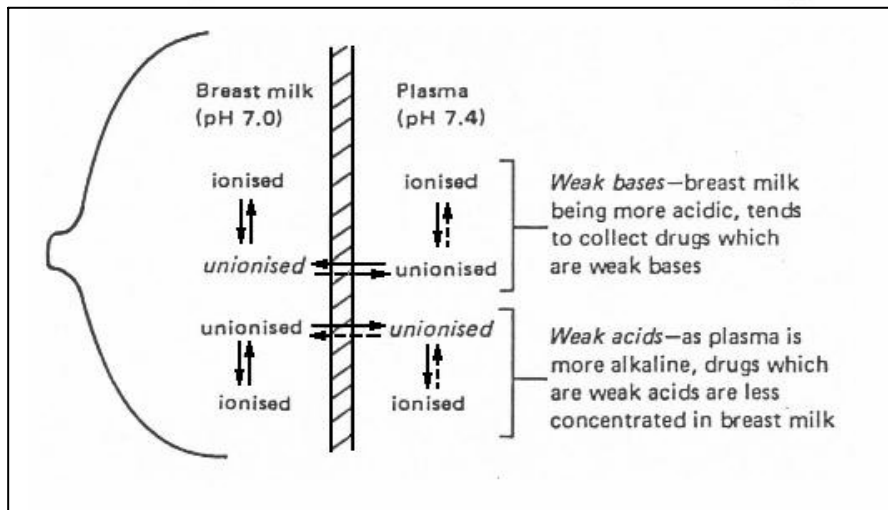
Si une prise de médicament a eu lieu en absence de connaissance de la grossesse, il est possible de trouver une information sur le risque encouru en s'adressant au Centre Régional de Pharmacovigilance.

Pour en savoir plus : la rubrique « grossesse » des monographies du dictionnaire Vidal est constamment actualisée et sa rédaction fait l'objet d'une réflexion associant toxicologues, embryologistes, pharmacologues et cliniciens.

Voir en annexe, l'exemple de la gestion du risque avec le Roaccutane.

5. Médicaments et allaitement

La plupart des médicaments passent dans le lait maternel mais les taux y sont généralement plus faibles que dans le plasma. Toutefois, il est théoriquement possible d'obtenir des concentrations élevées dans le lait si le pKA du médicament le favorise.



Ainsi, en pratique, si un traitement est indispensable, il est préférable d'administrer le médicament immédiatement après une tétée, pour que la concentration plasmatique maternelle soit minimale à la tétée suivante.

Il est possible, en cas de traitement de brève durée, de remplacer l'allaitement maternel momentanément tout en continuant à activer la sécrétion du lait par pompe.

Pour en savoir plus

- Utilisation des médicaments chez la femme enceinte. Olive G. et Sureau C. In : Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique Ed. Giroud 2^e édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988.
- Drugs in pregnancy. Koren G et coll.. N Engl J Med 1998 ; 338(16) 1128-1137.
- Drug therapy for breast-feeding women. Ito.S. N Eng J Med 2000, 343 (2) : 118-126.

ANNEXE : UN EXEMPLE DE GESTION D'UN RISQUE TERATOGENE : ROACCUTANE ET GROSSESSE

Ce médicament est un rétinoïde (dérivé de la vitamine A) dont l'utilisation doit être limitée au traitement d'affections dermatologiques sévères tant son risque tératogène est grave. Sa prescription est entourée de précautions et de consignes qui visent à protéger les patients de ce risque.

Cette prescription, restreinte, nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente (voir la notice d'information destinée aux patientes), ainsi qu'une surveillance particulière pendant le traitement.

Voici à titre d'exemple ces règles de prescription telles qu'elles figurent dans l'AMM du médicament. Il est intéressant de comparer les informations destinées au médecin (RCP) et celles contenues dans la notice remise au public.

Il ne vous est évidemment pas demandé de les mémoriser dans le détail mais, par votre lecture, **d'en comprendre les objectifs et d'être capable de les exposer.**

ROACCUTANE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP. Extrait de l'AMM)

1. DENOMINATION

Roaccutane 20 mg, capsule molle.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

**Ce médicament est TERATOGENE.
Une contraception efficace est obligatoire
chez les femmes en âge de procréer.
Ce médicament est soumis à une surveillance particulière.**

2. CONDUITE DU TRAITEMENT

Avant la prescription de ROACCUTANE

1. Il est impératif d'informer tous les patients, hommes et femmes, du risque tératogène. L'information doit particulièrement insister sur le fait que les patients ne doivent, en aucune manière, conseiller ou donner ce médicament à une personne de leur entourage qui souffre d'une acné même semblable à la leur.
2. Il est impératif, chez les femmes en âge de procréer, de mettre en place ou de poursuivre un moyen de contraception efficace, sauf en cas de stérilité définitive et documentée de la patiente.
Cette contraception efficace est obligatoire même chez les patientes qui déclarent ne pas avoir d'activité sexuelle.
3. Il est impératif d'informer les patientes du caractère obligatoire de la contraception. Celle-ci doit commencer un mois avant le début du traitement, être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant le mois suivant l'arrêt du ROACCUTANE en raison de la cinétique d'élimination du produit.

L'efficacité de la contraception est exprimée par l'indice de Pearl ; plus l'indice de Pearl est proche de zéro, plus la contraception est efficace :

- Pilule oestroprogestative * sans oubli (indice de Pearl : 0 à 0,43 %)
- ou dispositif intra-utérin ** (indice de Pearl : 0 à 2 %)
- ou ligature des trompes **
- ou s'il existe une contre-indication aux méthodes contraceptives précitées, une pilule microprogestative prise toujours à la même heure et sans oubli (indice de Pearl : 0,9 à 3 %), associée à une contraception locale (préservatif ou éventuellement spermicide).

* Pour l'association éthynyl-estradiol 35 µg – acétate de cyprotérone 2 mg l'indice de Pearl n'a pas été déterminé avec précision.

** L'association d'une contraception locale (préservatif ou éventuellement spermicide) à un dispositif intra-utérin, à une pilule microprogestative ou à une ligature de trompes est recommandée afin d'améliorer leur efficacité contraceptive. Cependant, l'efficacité de ces associations n'a pas été étudiée.

4. Il est impératif, chez les femmes en âge de procréer, de prescrire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) qui sera réalisé le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour du cycle menstruel (règles) juste avant le début du traitement.
5. Un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases est nécessaire avant le début du traitement

La notice doit être remise à tous les patients.

L'accord de soins et de contraception sera remis aux femmes en âge de procréer.

Prescription de ROACCUTANE

La prescription de ROACCUTANE chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire que si la patiente :

- présente une acné sévère (nodulaire ou conglobata) ou ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois,
- comprend le risque tératogène et la nécessité d'un suivi rigoureux,
- accepte une contraception efficace et obligatoire sans interruption 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 1 mois après la fin de celui-ci,
- est avertie de l'échec possible de la contraception et de la nécessité de consulter rapidement en cas d'aménorrhée,
- accepte de faire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) juste avant le début du traitement (le 2^{ème} et ou le 3^{ème} jour du cycle menstruel), tous les mois à date fixe pendant le traitement et 5 semaines après la fin de celui-ci,
- accepte de commencer le traitement par ROACCUTANE en début de cycle menstruel et au plus tard 7 jours après la réalisation du test de grossesse si celui-ci est négatif.

Par conséquent, le traitement par ROACCUTANE des femmes en âge de procréer ne peut commencer qu'après :

1. un mois de contraception efficace bien suivie,
2. la réalisation d'un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) au 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel (règles). Le traitement sera prescrit seulement après contrôle de la négativité du test de grossesse.

La patiente devra être informée de la nécessité de débiter son traitement en début de cycle menstruel, au plus tard 7 jours après la réalisation du test de grossesse.

3. évaluation de la compréhension par la patiente du risque tératogène et de la nécessité du suivi,
4. recueil de l'accord de soins et de contraception signé.

Ces mêmes mesures (1 à 4) doivent être prises en cas de traitement réitéré (nouvelle cure).

L'ordonnance initiale comportera les mentions suivantes :

- la date du test qualitatif d'hCG plasmatiques (ce test doit être réalisé le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour du cycle),
- la réalisation de l'évaluation du niveau de compréhension,
- la signature de l'accord de soins et de contraception,
- la mise en place d'une contraception efficace depuis au moins 1 mois.

Chaque ordonnance de renouvellement doit comporter les mentions suivantes :

- la date du test qualitatif d'hCG plasmatiques,
- la réalisation de l'évaluation du niveau de compréhension,
- la poursuite d'une contraception efficace.

Surveillance au cours du traitement

Suivi des femmes en âge de procréer :

- Lors des consultations de suivi, tous les mois à date fixe, un contrôle de la négativité du test qualitatif d'hCG plasmatiques datant de moins de 3 jours devra être effectué afin de dépister le plus précocement possible une grossesse débutant malgré la contraception.

Suivi de tous les patients, hommes et femmes :

- Si la posologie de Roaccutane est maximale d'emblée, le premier bilan biologique de surveillance se fera après 1 mois de traitement
- Si la posologie maximale est atteinte progressivement, le premier bilan biologique de surveillance sera fait après 1 mois de traitement à dose maximale

Ce premier bilan doit comprendre un dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases. Un examen clinique régulier est ensuite nécessaire. Une surveillance régulière de la fonction hépatique et des lipides sanguins avec dosage de triglycérides, du cholestérol total et des transaminases n'est nécessaire que chez les sujets présentant des facteurs de risque (diabète, obésité, alcoolisme, troubles du métabolisme lipidique)

Fin de traitement

- La contraception doit être poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement par ROACCUTANE.
- **A la fin du traitement, les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.**
- 5 semaines après la fin du traitement les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test qualitatif d'hCG plasmatiques afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté.

En raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang et des risques de contamination éventuels de femmes enceintes, aucun patient ne doit effectuer un don de sang pendant le traitement ni au cours du mois suivant son arrêt.

NOTICE REMISE AU PUBLIC

(ou Annexe II de l'AMM)

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

Dénomination

Roaccutane 20 mg, capsule molle

2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament contient un dérivé de la vitamine A. Il est indiqué dans :

- certaines formes d'acnés sévères,
- acné ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (traitement antibiotique en association avec des traitements locaux).

3. ATTENTION !

a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- femme enceinte,
- femme qui allaite,
- femme en âge d'être enceinte n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf. Mises en garde et grossesse – allaitement),
- insuffisance rénale ou hépatique (maladie grave des reins ou du foie),
- hypervitaminose A (excès de vitamine A dans l'organisme),
- hyperlipidémie (excès de lipides dans le sang),
- allergie à l'isotrétinoïne ou à l'un des autres composants,
- association avec un antibiotique de la famille des tétracyclines (cf. chapitre Interactions médicamenteuses et autres interactions).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

b) MISES EN GARDE SPECIALES

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose (maladie métabolique héréditaire).

MISES EN GARDE SPECIALES CONCERNANT LES FEMMES

ATTENTION

Ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

Pendant cette période, une contraception efficace est donc obligatoire chez les femmes en âge d'être enceinte.

La prise de ce médicament nécessite un bilan préalable ainsi qu'une surveillance particulière par votre médecin.

Avant la mise sous traitement, vous devez :

1. mettre en route ou poursuivre une contraception efficace, c'est-à-dire :
 - une pilule contraceptive oestroprogestative sans oublier,
 - ou un stérilet auquel il est recommandé d'associer une contraception locale (préservatif, spermicide,...)
 - ou une ligature des trompes à laquelle il est recommandé d'associer une contraception locale (préservatif, spermicide,...),
 - ou si vous présentez une contre-indication aux méthodes contraceptives précitées, une pilule microprogestative prise toujours à la même heure et sans oublier associée à une contraception locale (préservatif, spermicide).

Cette contraception est OBLIGATOIRE.

Votre médecin ne peut pas vous prescrire ROACCUTANE si vous ne voulez pas ou ne pouvez pas suivre une de ces méthodes de contraception.

Cette contraception doit débuter un mois avant le début du traitement par ROACCUTANE, être poursuivie pendant toute la durée du traitement et un mois après la fin de celui-ci.

2. faire un test sanguin de grossesse le 2^{ème} ou 3^{ème} jour des règles : recherche qualitative d'hCG plasmatiques (leur présence dans le sang traduit une grossesse). Ce test doit vous être prescrit par votre médecin. Ce test doit être négatif pour débuter le traitement. La première prise de ROACCUTANE doit avoir lieu le plus tôt possible après le résultat du test de grossesse et au plus tard 7 jours après la réalisation de ce test ;
3. remplir et signer le document concernant l'accord de soins et de contraception afin que votre médecin soit assuré que vous avez bien compris que :
 - vous ne devez pas être enceinte lorsque vous commencez le traitement,
 - vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement et pendant le mois qui suit son arrêt,
 - il existe un risque de survenue de malformations graves pour l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement ou pendant le mois qui suit son arrêt,
 - vous ne devez, en aucun cas, donner ou conseiller ce médicament à une personne de votre entourage qui présente une acné même semblable à la vôtre.

Pendant le traitement, vous devez :

1. poursuivre votre contraception,
2. revoir votre médecin tous les mois.

Dans les 3 jours qui précèdent chaque consultation, tous les mois à date fixe, vous devez faire un test sanguin de grossesse (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) prescrit par votre médecin, ainsi qu'un bilan biologique si votre médecin le juge nécessaire. Le test de grossesse doit être négatif pour continuer le traitement.

En cas d'oubli de votre pilule contraceptive, suivre les instructions contenues dans la notice de cette pilule contraceptive et avertissez immédiatement un médecin en lui indiquant que vous être traitée par ROACCUTANE, afin qu'il puisse vous prescrire si nécessaire un test de grossesse.

En cas de non survenue des règles avertissez immédiatement un médecin en lui indiquant que vous êtes traitée par ROACCUTANE afin qu'il puisse vous prescrire si nécessaire un test de grossesse.

Si vous portez un stérilet, avertissez votre médecin si vous constatez une modification du cycle, retard de règles ou autre, afin qu'il puisse vous prescrire un test de grossesse au moindre doute.

Après l'arrêt du traitement, vous devez :

1. poursuivre votre contraception : une grossesse survenant dans le mois qui suit l'arrêt du traitement vous exposerait aux mêmes risques de malformations graves pour l'enfant à naître. En effet ROACCUTANE est éliminé lentement de l'organisme.

Il est **donc impératif de poursuivre votre contraception pendant 1 mois** après l'arrêt du ROACCUTANE ;

2. faire un test sanguin de grossesse 5 semaines après l'arrêt du ROACCUTANE afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté et consulter votre médecin dans les 3 jours qui suivent la réalisation de ce test ;
3. rapporter vos capsules de ROACCUTANE non utilisées à votre pharmacien.

ATTENTION :

Ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

Malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement à l'isotrétinoïne : oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton. Des malformations internes sont souvent associées : malformations du cœur, du thymus et du système nerveux.

MISES EN GARDE SPECIALES CONCERNANT LES HOMMES

La prise de ce médicament nécessite un bilan préalable ainsi qu'une surveillance particulière par votre médecin, vous ne devez, en aucun cas, donner ou conseiller ce médicament à une personne de votre entourage même si elle présente une acné semblable à la vôtre.

En effet, si vous donnez ce médicament à une femme et qu'elle devienne enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement, il y a un risque de malformations graves pour l'enfant à naître.

1. Vous devez revoir votre médecin après le premier mois de traitement à posologie maximale pour qu'il vous prescrive un bilan sanguin,
2. Vous devez revoir ensuite votre médecin tous les 2 mois, avec un bilan sanguin s'il le juge nécessaire,
3. A la fin du traitement, vous devez rapporter vos capsules de ROACCUTANE non utilisées à votre pharmacien.

Aucun effet malformatif pour l'enfant à naître n'est attendu lorsque seul le père est traité.

En raison de la présence de ce médicament dans le sang
aucun(e) patient(e) ne doit effectuer un don de sang
pendant le traitement ni pendant le mois qui suit son arrêt.