

MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

PR J. HOROVITZ

Université Bordeaux Segalen

Service de gynécologie-obstétrique et médecine fœtale

Centre Hospitalier Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex France



HISTOIRE

- **Deux drames célèbres de la tératogénicité :**
 - Thalidomide 1961 (anxiolytique) 12000 nouveau-nés avec malformation.
 - DES (diéthylstilbestrol) 1971 : enfant normaux, porteur a l'âge adulte de malformations génitales, difficulté de procréer, cancers.

ASPECTS SOCIOLOGIQUES DES DRAMES

- Problèmes quotidiens depuis l'affaire de la thalidomide
 - Pour l'industrie les nouveaux médicaments sont déconseillés
 - Les médecins sont :
 - Inactifs (aucun médicaments)
 - Activistes (traiter tous les malaises)
 - Les femmes enceintes :
 - Moins de 10 % ne prennent aucun médicament
 - Fréquence de l'automédication

QUAND LE MÉDECIN EST-IL CONSULTÉ ?

- Prise de médicament en début de grossesse avec anxiété réelle ou pour avoir une IVG
- Conseil avant grossesse quand on a maladie chronique (épilepsie)
- Traitement d'une grossesse compliquée lors de son évolution (hémorragie, MAP), soit infections intercurrente (infection urinaire)
- Traitement en fin de grossesse qui peut retentir sur l'état du nouveau-né
- Naissance d'un enfant malformé (étude rétrospective)
- Toxicomanie chronique
- Evaluer risque malformation, mutation, carcinogenèse, effet secondaire médicament sur grandes fonctions du fœtus

L'ÉVALUATION DU RISQUE REPOSE SUR :

- 1) Expérimentation animale
- 2) Recherches épidémiologiques
 - Rétrospective
 - Prospective
- 3) Sur les recherches sur les femmes enceintes
- 4) Etude de cas isolés (très nombreux dans la littérature), et très difficiles à interpréter

1) EXPÉRIMENTATION ANIMALE

- Préalable indispensable
- Difficulté : impossibilité d'extrapoler avec certitude de l'animal à l'homme
 - Thalidomide : modèle animal mal choisi ?
(pas tératogène chez le rat et la souris, tératogène chez le lapin (Hymalayan et le New Zeland))
 - Cytotec® non tératogène chez animal
- Malformations dépistées mais si troubles caractères apprentissage, comportement ?
 - Doses, conditions de traitement chez animal ≠ de homme
- Comment prévoir accident comme DES ?
- Conséquences : firmes pharmaceutiques : CI femmes

2) RECHERCHES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- **Rétrospectives :**

- On tient un registre malformations congénitales et médicament pris pendant grossesse
 - DES et cancer vagin
 - Plusieurs années pour rapporter à la Thalidomide® les malformations
 - Pr ROUX : une action tératogène qui ↑ de 5% des malformation banales ne serait jamais détectée
- Intérêt de ce type d' étude porte sur une population homogène dont on peut maîtriser les paramètres susceptibles de faire varier les résultats

RECHERCHES ÉPIDÉMIOLOGIQUES (2)

- **Prospective :**

Cohorte de femmes prenant tel ou tel médicament pendant la grossesse et on la compare à un groupe témoin.

- Pb : malformations sont rares et bcp de cas sont nécessaires nécessité de maîtriser les facteurs d'erreur ;
 - Poly médication
 - Différence de dose, de durée
 - De régularité de prise
 - D'époque de gestation : un médicament provoquera des malformation chez certain embryon et pas chez d'autres
- Rôle de l'environnement et sensibilité génétique

3) RECHERCHE SUR LA FEMME ENCEINTE

- Limités
- Pas de volontaires saines
- Gestantes donne consentement mais pas le foetus
- Etudes faites par prélèvement au sang de cordon (anticoagulant)
- Etudes par RCF et Doppler, échographie

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

L'ENVIRONNEMENT TOXIQUE FOETAL

- Médicaments
- Infections pendant la grossesse
- Maladie maternelle
- Hypoxie
- Chaleur
- Métaux lourds

LES TÉRATOGENÈS CONNUS

- 1 Médicaments
- 2 Métaux lourds :
 - Plombs, Mercure
- 3 Radiations : traitement des Cancers
- 4 Mère :
 - Alcool
 - Diabète insulino-dépendant
 - Phénylcétonurie maternelle
 - Myasthénie
 - Cigarette, marijuana, etc...
 - LEAD

LES TÉRATOGENES CONNUS (3)

- 5 Infection in utero
 - CMV
 - Herpes simplex
 - Parvovirus
 - Rubéole
 - Syphilis
 - Toxoplasmose
 - Varicelle
- 6 Autres risques : Choriocentèse, fumées essence, chaleur, hypoxie, Toluène, Déficit vit A, méthyl isocyanate

PHARMACOLOGIE FEMME ENCEINTE

- 4 compartiments :
 - Mère, fœtus, LA, Placenta
 - La mère :
 - ↑ volume plasmatique de 50 % (hémodilution xénobiotique)
 - ↑ Espace extracellulaire (2-8l = ↑ espace de dilution)
 - ↑ graisse qui stockent les drogues puis les remettent en circulation
 - ↓ résorption digestive
 - ↑ Temps d'excrétion par la bile
 - ↑ Filtration glomérulaire (facilite élimination lithium)
 - Le placenta traversé par la majorité des médicaments
 - Le fœtus (pas d'excrétion rénale, foie immature, exposition du cerveau au drogues arrivant par veine ombilicale)

- l'organisme gravide ↓ l'activité et la toxicité
 - La concentration sanguine est ↓ car
 - La résorption est ralentie
 - L'espace de distribution ↑
 - Fixation protéique ↓
 - Excrétion ↑
- La plupart médicaments passent: l'action est ≠ selon :
 - concentration sanguine, métabolisme hépatique
 - élimination placentaire
 - degré de maturité des zones réceptrices

CONSÉQUENCE SUR LA GROSSESSE DE L'EXPOSITION AUX TÉRATOGENÈS

- Avortement spontané
- RCIU avant ou après la naissance
- Anencéphalie
- Malformation exprimée
- Malformation majeure isolée
- Troubles métaboliques (diabète 30 %)
- Retard des acquisitions
- Retard mental
- Trouble de la sociabilité
- Tumeur maligne

TÉRATOGENÈS RECONNUS

- DES, Thalidomide
- Anti-acnéiques
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- Cocaïne
- Anti-tumoraux : cyclophosphamide, méthotrexate
- Lithium
- Propylthiouracyl
- Coumarinique
- Acide valproïque
- Prostaglandines
- Androgènes
- Carbamazepine
- Aminopterin

ACTION DES MÉDICAMENTS

- Avant nidation 7^e jour post fécondation = loi du tout ou rien valable pour irradiation moins sure pour médicament

- 13-56è jour post fécondation = Organogenèse
- Malformation à la naissance
- 2- 3 % enfants naissent visiblement malformés.
- Certaines anomalies ne sont pas détectables à la naissance, et le taux global d'anomalies congénitales, au sens large, est de 10 %.
- Parmi celles-ci
 - les causes héréditaires représentent 10 à 20 %
 - les causes chromosomiques 3 à 5 %
 - les causes liées aux radiations moins de 1 %
 - les médicaments 4 à 5 % (xenobiotique 5-10%)
 - 65-70 % cause inconnue

ACTION DES MÉDICAMENTS FIN 2 MOIS À L'ACCOUCHEMENT

- 60 jours après la fécondations, il n'existe + de trouble de la morphogenèse lié aux xénobiotique.
- Par contre il y a un risque d'altérer :
 - La croissance (RCIU)
 - La maturation histologique
 - La maturation physiologique

ACTIONS MÉDICAMENTS (2)

Période organogénèse 13-56 j post fécondation

I- **Antitumoraux** : méthotrexate® aminoptérine (avortement malformation SNC) cyclophosphamides endoxan (RCIU , malformations membres)

II- **Psychotrope** :

- Anxiolytique :
 - Benzodiazépine : non teratogène (seresta®)
 - Méprobamate = hypospadias non confirmé
 - Bromure : calcibronat ® = non teratogène
 - Atarax® CI
- Neuroleptique : Largactil®-haldol ® non tératogène
- Antidépresseur : préférer tricycliques (Tofranil®, Laroxyl ® Anafranil ®), risque malformation cardiaques avec Deroxat®

III- Anti-acnéiques dérivés vit A

Roaccutane® : hydrocéphalie, Cardiopathie congénitale

Tigason® : fermeture tube neural, anomalies squelette

IV- Anticonvulsivant : fentes labiales et cx vasculaires

Epileptique risque malformatif x 2 ou 3

- Gardenal® risque tératogène le - élevé
- Tegretol ® : risque spina bifida
- Dihydant ® : fente labiale, neuroblastome à distance
- Acide valproïque:
 - Court terme risque spina 1 % (0,1 % population générale)
 - Lg terme ↓ QI verbal enfant + trouble comportement, soutien scolaire +

V- Toxicomanie :

- Morphine héroïne : non tératogène
- Cocaïne : ↑ amputation de membres, atresie intestinale
- Methadone : Pas de risque malformatif
- Buprénorphine : SUBUTEX - Pas d'effet tératogène chez l'animal

VI- Cardio-vasculaire :

- Hypotenseurs : (centraux) aldomet , β bloquant possibles
 - IEC = CI (diurèse foetale commence 11^e semaine)
 - Antagonistes de l'angiotensine II et Inhibiteurs calciques = CI
- Coumarinique sont tératogènes
- Digoxine, trinitrine : oui

VII- Asthme : β +, théophphylline (pas tératogène)

VIII- Hormones :

- **Extraits thyroïdiens sans danger : Levothyrox**
- – Antithyroïdiens de synthèse: risque de goitre et d'hypothyroïdie du nouveau-né
 - –Préférer PTU au néomercazole
- – Iode radioactif et ordinaire : contre-indiqués

VIII- Hormones (suite) :

- Pilules en début de grossesse : pas d'inconvénients
- Acétate cyprotérone (androcur) : féminisation embryon masculin
- Danatrol® , Norstéroïdes risque de masculinisation
- **Progestatifs**
 - – Progestérone naturelle (utrogestan): sans danger
 - – Progestatifs de synthèse à éviter
 - – Dérives de la nortestostéroneproscrits (action androgénique)
- Corticoïde
- DES : adenose (epithélium glandulaire a la place du malpighien) 30 %, adénocarcinome vagin (1/4000filles DES)

IX- Antidiabétique : passer à l'insuline
glucophage : metformine

X- Anti-infectieux :

- Pénicilline : pas d'effet tératogène
- Céphalosporine : pas tératogène pour la majorité (Orelox, Cefaperos, Oroken...)
- Macrolide : OK
- Aminosides : prudences
- Cycline pas d'effet tératogènes (possible 1er trimestre)
- Sulfamide : risque tératogène non prouvé
- Anti tuberculeux : éviter streptomycine
- Flagyl® à éviter car cancérigène chez animal
- Anti-infectieux urinaire

XI- Anti-paludéen :

- NIVAQUINE : aucun problème en prévention
- PALUDRINE : aucun problème en prévention
- QUININE injectable : aucun problème en traitement
- LARIAM : pas de tératogénicité ni toxicité rencontrée dans l'espèce humaine à ce jour. Théoriquement contre-indiqué.
- L'halofantrine (Halfan®) est embryotoxique
- **En pratique**, en cas de séjour en zone impaludée, proposer une prophylaxie par Nivaquine-Paludrine et un traitement présomptif par la quinine.

XII- AINS : pas de risque malformatif spécifique

XIII- Antalgiques : paracétamol

- Gastro-entérologie : on peut utiliser
 - Anti nauséeux : phénothiazines (PRIMPERAN, VOGALENE), ou dérivés du dimenhydrate (MERCALM, NAUTAMINE, DRAMAMINE, NAUSICALM)
 - Anti diarrhée : inhibiteurs de la motricité intestinale (IMODIUM, DIARSED)
 - Antiseptiques (ERCEFURYL, RICRIDENE, INTETRIX)
 - Antispasmodiques (SPASFON, VISCERALGINE SIMPLE, BUSCOPAN)

VACCINS ET GROSSESSE

- **Vaccins interdits :**
 - Vaccin antivariolique
 - Vaccination contre varicelle
 - Vaccination anticoquelucheuse
 - Vaccination antidiphthérique
 - Vaccin TAB

VACCINATIONS DÉCONSEILLER EN CAS DE GROSSESSE MAIS RASSURER

- Vaccination anti poliomyélite per-os
- Vaccination anti rubéoleuse
- Vaccination contre la rougeole
- Vaccination contre les oreillons
- Vaccination antiamarile
- Vaccin anticholérique
- Vaccination contre hépatite A
- Vaccination par BCG

VACCINATIONS RECOMMANDABLES

- Vaccin antipoliomyélite inactive injectable
- Vaccin antitétanique
- Vaccination antigrippale
- Vaccination antirabique
- Vaccination contre hépatite B

LES RISQUES FIN 2E MOIS À L'ACCOUCHEMENT

- RCIU (anti tumoraux, toxicomanie, corticoïde)
- Atrophie cérébrale (anticoagulant oraux 2 %)
- Anomalie dentaire (1^{ère} dentition jaune : cyclines)
- Surdité (streptomycine, gentalline)
- AINS (Insuf. Rénale, fermeture CA)
- Utrogestan cholestase Gravidique + cytolyse après 6 mois

EFFET MÉDICAMENTS SUR SYSTÈME BIOLOGIQUES

- Induction enzymatique : les ≠ systèmes enzymatiques fœtaux arrive à maturité selon une chronologie établie
- Système enzymatique de synthèse du surfactant entre en activité au dernier trimestre
- Certains médicament active prématurément l'activité enzymatique pulmonaire : héroïne, alcool, cortisone:
- Application thérapeutique corticothérapie anténatale
- Conséquence ?

EFFET MÉDICAMENT SUR L'ADAPTATION NÉONATALE

- Psychotrope : signes d'intoxication néonatale :
 - Dépression respiratoire, apnée
 - Hypotonie, difficulté de succion
 - Trouble de la thermorégulation et rythme cardiaque
 - Sd extrapyramidal : hypertonie
 - Sd atropinique : distension abdo avec retard d'émission meco, rétention urine
- Anticonvulsivant Gardenal® Dihydantol® Tegretol ®
 - (vit. K (20 mg/j - Vit D) pour prévenir syndrome hémorragique

- **Toxicomanie : Syndrome de sevrage 3er jour**

- Méthadone syndrome sevrage 3-4 er j
- **Buprénorphine SUBUTEX**

Une certaine réticence théorique à son usage pendant la grossesse résulte de son métabolisme hépatique (le foie de l'enfant est immature), par la voie de la glycuconjugaison : l'élimination chez le nouveau-né est très lente

Il existe un risque d'injection : Un cas publié de mort foetale in utero chez une femme qui injectait la buprénorphine

- Anticoagulant oraux. Hémorragie cérébro-méningé
- β bloquant : hypoglycémie; tachycardie

- **Anti-infectieux :**

- Rifampicine : risque syndrome hémorragique
- Streptomycine : surdité
- Gentamicine, kanamycine : surdité
- Norfloxacin, Ciprofloxacine : oui
- Bactrim envisageable 2^e trimestre
- Fansidar® : ictère
- Quinolone (négam, pipram, nibiol, furadoines : peu d'effet néo-natal)

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ET GROSSESSE

- Le recours au traitement peut être imposé pendant la grossesse :
 - Prévention et traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires
 - Fibrillation auriculaire avec risque embolique (rétrécissement mitral)
 - Prothèse valvulaire mécanique

- Centre de référence sur les agents tératogènes

CRAT :

TEL. : 01 40 01 14 62

FAX: 01 43 41 26 22

www.lecrat.org

Centre régional de pharmacovigilance

Tel : 05 56 98 16 07

CONCLUSIONS

- Si pathologie : privilégier la consultation préconceptionnelle.
 - Pour repérer situation à risque
 - Pour changer médicament potentiellement dangereux
- Les risques des médicaments varient en fonction âge grossesse.
- En cas de prise de médicament dangereux
 - Ne pas affoler : rare indications IMG
 - Connaitre moment exact de la prise, la posologie, la durée du tt, l'indication, le contexte maternel.
 - Consulter des documents fiables.
- La mère est prioritaire
 - Si un traitement s'avère potentiellement délétère pour le fœtus mais vital pour la mère, il doit être prescrit après discussion