

Risques des Médicaments administrés pendant la grossesse

AP. Jonville-Béra, H. Cissoko, E. Autret-Leca

*Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmaco-Epidémiologie et
d'Information sur le Médicament*

*CHRU - 37044 TOURS cedex 9
Tel : 02.47.47.37.37 - Fax : 02.47.47.38.26
jonville-bera@chu-tours.fr*

**Enseignement Post-Universitaire National de Gynécologie
21 Octobre 2006**

La prescription d'un médicament chez la femme enceinte est toujours un problème délicat et le médecin se pose toujours de multiples questions sur le meilleur compromis entre la prise en charge de la mère et les risques potentiels pour le fœtus. La règle de base est qu'il convient de choisir le médicament ayant fait la preuve de son efficacité pour la pathologie à traiter, le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice /risque pour le couple mère-enfant. **Les risques pour le fœtus étant majeurs en tout début de grossesse**, le médecin se doit également de garder sans cesse à l'esprit une situation bien plus angoissante qui est la prescription d'un médicament tératogène ou pour lequel les données sont encore insuffisantes à une patiente qui ne se sait pas encore enceinte ou qui va le devenir pendant le traitement. Dans ce cas, il convient d'estimer les conséquences potentielles pour le fœtus en terme de risque malformatif (type et incidence) et les moyens de les dépister. Mais la prévention reste la meilleure solution : **ne jamais (dans la mesure du possible) prescrire à une femme « en âge de procréer » un médicament « à éviter », « déconseillé » ou a fortiori « tératogène » (même en l'absence de projet de grossesse exprimé).**

A/ Généralités

La femme enceinte et son futur bébé sont solidaires au plan physiologique et métabolique. A l'exception des molécules de poids moléculaire élevé (insuline, héparine,...), tous les médicaments pris par la mère passent chez le fœtus.

B/ Évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse :

Elle dépend de la période d'exposition et du médicament.

B-1/ La période d'exposition

C'est la période pendant laquelle le médicament a été pris à laquelle est ajoutée la période nécessaire à son élimination (soit 5 demi-vies environ). En effet, certains médicaments mettent plusieurs semaines voire plusieurs mois pour être éliminés (ex : isotrétinoïne, léflunomide, ribavarine,...) ce qui se traduit par une persistance de l'exposition fœtale bien après l'arrêt du médicament.

a - Risque tératogène et toxicité fœtale

* *Avant l'implantation* (jusqu'au 12^{ème} jour après la conception) : l'embryon est le siège d'échanges relativement pauvres avec la mère. Bien que la loi du tout-ou-rien (soit mort embryonnaire, soit absence d'effet) n'ait été réellement validée qu'en expérimentation animale avec les radiations ionisantes, on peut penser que les conséquences d'une exposition médicamenteuse à cette période sont minimales. Mais il ne faut pas oublier de prendre en compte le temps d'élimination du médicament qui peut conduire à une exposition supérieure à la durée de prise (cf supra).

* *La période embryonnaire* va du 13^{ème} au 56^{ème} jour après la conception : c'est le moment clé de l'organogenèse qui se déroule selon un calendrier très précis. C'est au cours de cette période de formation des organes que le **risque de malformation est majeur**. Pendant cette période les organes se mettent en place selon un calendrier précis. Ainsi, un médicament ne peut plus avoir de conséquence sur un organe s'il est déjà en place. Par exemple, l'exposition à un médicament entraînant des anomalies de fermeture du tube neural sera sans conséquence si elle a lieu avant J15 de conception (début de l'organogenèse du SNC) ou après J29 de conception (fermeture du tube neural).

* *La période fœtale* commence à la fin du 2^{ème} mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement : la morphogenèse est pratiquement achevée et l'on assiste à des phénomènes de croissance, de différenciation et de maturation des organes. Les conséquences d'une exposition médicamenteuse à cette période pourront se traduire par des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives

(insuffisance rénale, troubles du neuro-développement, ...) voire une cancérogenèse à distance. Plus on approche de la fin de grossesse, plus les effets du médicament sur le fœtus vont être semblables à ceux que l'on peut observer chez l'adulte (effets thérapeutiques et secondaires).

b- Risque néonatal

Le risque néonatal est lié aux effets pharmacologiques du médicament chez le nouveau-né. Il dépend des propriétés pharmacologiques du médicament et de ses effets indésirables. En cas de traitement maternel jusqu'à l'accouchement (ou peu avant), l'enfant aura des manifestations cliniques traduisant son imprégnation par le médicament : somnolence voire apnée si la mère est traitée par benzodiazépine, bradycardies et hypoglycémies avec un bêtabloquant, ... Ces manifestations peuvent durer pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines (selon la demi-vie du médicament qui est en général 2 à 4 fois plus longue que chez l'adulte). Pour certains médicaments (morphiniques, benzodiazépines, antidépresseurs ...) le nouveau-né peut présenter, dans les jours suivants la naissance, un syndrome de sevrage lié à la disparition du médicament de son organisme. En dehors des morphiniques, ces manifestations sont généralement rares, peu sévères et transitoires.

B-2/ Le médicament

Pouvoir tératogène d'un médicament

Les données disponibles pour un médicament sont de 2 types :

- *Les données animales* : l'absence d'effet tératogène chez l'animal est rassurante mais pas totalement extrapolable à l'espèce humaine. En revanche, un médicament tératogène chez l'animal pourra orienter vers les organes cibles qui pourront éventuellement être atteints chez l'homme.
- *Les données cliniques* : les cas isolés de malformations n'ont qu'une valeur d'alerte qui incite à une surveillance particulière. L'alerte peut également être déclenchée par un ensemble d'observations éparses, d'une similitude troublante tant sur la période d'exposition que sur le type de malformation. Diverses techniques permettent de vérifier ces alertes et de quantifier le risque. Les *études cas/témoin* comparent l'exposition médicamenteuse d'une population de nouveau-nés porteurs d'une malformation donnée à celle de témoins non porteurs d'une malformation ; Les *registres* de malformations sont le recueil systématique de tous les cas de malformations ; Les *études de cohorte* comparent l'évolution des grossesses de femmes exposées à un médicament à celle de femmes non exposées. Il s'agit des études les plus fiables mais leur durée et leur coût sont un obstacle à leur réalisation. Toutes ces études visent à mettre en évidence un lien entre l'exposition à un médicament et la survenue de malformations.

Trois groupes de médicaments peuvent être distingués au plan de leur pouvoir tératogène :

* Les médicaments dont la tératogénicité est certaine. Certains sont des tératogènes puissants (rétinoïdes, thalidomide, ...) avec une fréquence de malformations élevée (20 à 30%). D'autres sont des tératogènes beaucoup moins puissants (anti-épileptiques, lithium, AVK, ...) et la fréquence des malformations est faible mais supérieure à celle de la population non exposée. L'évaluation du risque pour le fœtus se fera au cas par cas et dépendra de la situation actualisée des connaissances, des risques des traitements alternatifs et surtout des possibilités de diagnostic anténatal.

* Les médicaments non tératogènes (amoxicilline, paracétamol, ...). Mais ce qui est vrai pour un médicament ne l'est pas forcément pour toute la classe, car une classe médicamenteuse réputée non tératogène (macrolides) peut, un jour, s'enrichir d'un nouveau médicament tératogène.

* Les médicaments pour lesquels les informations sont limitées est la situation la plus fréquente, car c'est le cas de tous les nouveaux médicaments. Ils sont non ou peu tératogènes chez l'animal et le recul d'utilisation est insuffisant dans l'espèce humaine.

C/ Les sources de données disponibles pour le prescripteur :

L'outil dont disposent tous les prescripteurs pour évaluer les conséquences éventuelles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse est le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), disponible sur le site internet de l'Afssaps et publié dans le dictionnaire Vidal.

C-1/ Le RCP (publié dans le Vidal) :

Même si les informations qu'il contient dans la rubrique grossesse ne sont pas toujours facilement interprétables, le non respect de son contenu engage la responsabilité du prescripteur. Ces informations sont fondées sur l'ensemble des données animales et humaines disponibles pour le médicament considéré et ont été validées par l'AMM.

Schématiquement, le résumé des caractéristiques du médicament (RCP) repris dans le dictionnaire Vidal exprime 3 situations :

- * l'utilisation du médicament **est possible** pendant la grossesse car les données sont :
 - soit **totale**ment rassurantes, le libellé est alors *"le x peut être utilisé (tout au long ou pendant une partie de la grossesse)"*
 - soit en **partie** rassurantes, mais encore incomplètes, le libellé est alors *"l'utilisation du x peut être envisagée si besoin"*

↳ **Le choix devra se porter, autant que possible, sur ces médicaments.**

- * l'utilisation du médicament **doit être soigneusement pesée et le bénéfice doit être suffisamment important** compte tenu :
 - soit de **données encore trop parcellaires**, le libellé est alors *"il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le x (tout au long ou pendant une partie de la grossesse)"*
 - soit d'une **suspicion d'un effet nocif**, le libellé est alors *"l'utilisation du x est **déconseillée** (tout au long ou pendant une partie de la grossesse) et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace"*

↳ **Ces médicaments ne devront être utilisés qu'en l'absence d'autre alternative.**

- * l'utilisation du médicament est **formellement contre indiquée** pendant la grossesse car il existe un **risque malformatif ou foetotoxique prouvé**.
Le libellé est alors : *"l'utilisation du x est **contre indiquée** (tout au long ou pendant une partie de la grossesse) et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace"*
↳ **Ces médicaments ne doivent jamais être utilisés pendant la grossesse.**

C-2/ Guide "Médicaments et Grossesse" de l'AFSSaPS:

Depuis octobre 2005, l'Afssaps met en ligne sur son site Internet le résumé des travaux du groupe « grossesse de l'AMM » sous la forme d'un guide " Médicaments et Grossesse ". Son objectif est d'aider la démarche de prescription chez la femme enceinte ou qui souhaite l'être. Ce guide apporte aux professionnels de santé une information de référence validée pour favoriser le bon usage du médicament. Il comprend plusieurs livrets, correspondant chacun à une classe thérapeutique. Dans chaque livret, l'accès à l'information se fait par principe actif classé par ordre alphabétique. Pour chaque principe actif sont indiqués le niveau de risque d'utilisation chez la femme enceinte et, si besoin, la période de la grossesse pendant laquelle le risque est le plus élevé. Le cas échéant, les risques particuliers sont identifiés et sont accompagnés de recommandations spécifiques. Ce mode de classement permet d'accéder à une information synthétique et de comparer facilement les principes actifs au sein d'une classe thérapeutique pour prescrire le traitement le plus adapté.

Le risque chez la femme enceinte est gradué en 5 niveaux correspondant aux informations contenues dans le RCP :

- Utilisation **possible** car l'ensemble des données cliniques disponibles est rassurant.
- Utilisation **envisageable** car les données disponibles sont également rassurantes et plus nombreuses, mais doivent être enrichies

- Utilisation à **éviter par prudence** car les données disponibles sont rassurantes, mais encore parcellaires
- Utilisation **déconseillée** en raison d'une suspicion d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus, mais pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique le justifie
- Utilisation **contre-indiquée** : L'utilisation du médicament est formellement proscrite pendant la grossesse en raison d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus prouvé dans l'espèce humaine.

Les premiers livrets du cahier " Médicaments et grossesse " concernent les anxiolytiques, les hypnotiques et la plupart des antibiotiques. Le guide sera bientôt enrichi de livrets sur les normothymiques, les neuroleptiques et les antidépresseurs.

(<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/grossess/indgrmed.htm>)

Afin de faciliter l'utilisation de ces tableaux par les prescripteurs, le CRPV de Tours en publie une synthèse dans son journal d'information.

Actualités en Pharmacologie Clinique

Pr. E Autret-Leca et Dr. AP Jonville-Béra

Numéro 69 Mai-Août 2006

Anxiolytiques et grossesse (mai 2006)

	Utilisation Possible	Utilisation Envisageable	A éviter par prudence	Déconseillé	Contre indiqué
	<i>(données conséquentes et rassurantes)</i>	<i>(données globalement rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)</i>	<i>(peu de données mais absence d'élément inquiétant)</i>	<i>(suspicion d'effet nocif)</i>	<i>(effet nocif prouvé)</i>
Benzodiazépines		alprazolam bromazépam chlordiazépoxide clobazam clorazépate diazépam lorazépam nordazépam oxazépam prazépam			
Autres			clotiazépam loflazépate méprobamate étifoxine	buspirone captodiamé	

Risques pour le nouveau-né en cas d'exposition en fin de grossesse : Imprégnation (sédation, hypotonie) dès la naissance et/ou sevrage (hyperexcitabilité, agitation) à distance

Hypnotiques et grossesse (mai 2006)

	Utilisation Possible	Utilisation Envisageable	A éviter par prudence	Déconseillé	Contre indiqué
	<i>(données conséquentes et rassurantes)</i>	<i>(données globalement rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)</i>	<i>(peu de données mais absence d'élément inquiétant)</i>	<i>(suspicion d'effet nocif)</i>	<i>(effet nocif prouvé)</i>
Benzodiazépines			estazolam loprazolam lormétazépam nitrazépam témazépam triazolam	flunitrazépam	
Apparentés aux BZD			zolpidem zopiclone		
Antihistaminiques H1 seuls ou associés	doxylamine		acéprométazine/ méprobamate acéprométazine/ acépromazine/ clorazépate alimémazine niaprazine		
Autres					brome à partir du 2 ^{ème} trimestre

Risques pour le nouveau-né en cas d'exposition en fin de grossesse : Benzodiazépines : Imprégnation (hypotonie) dès la naissance et/ou sevrage (hyperexcitabilité, agitation) à distance ; Antihistaminiques H1 seuls ou associés : Sédation et signes atropiniques (tachycardie...) ; Brome : Hypotonie, somnolence, éruption cutanée.

C-3/ Les autres sources :

D'autres données (expérimentales, cas isolés publiés ou notifiés au laboratoire ou aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, études épidémiologiques) peuvent être obtenues auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (coordonnées dans les premières pages du Vidal), qui ont pour mission une aide à la prescription pendant la grossesse et une évaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse.

Pour chaque patiente, la conduite à tenir ne sera pas univoque mais prendra en compte la période et la durée d'exposition, la pathologie motivant la prescription, le rapport bénéfice/risque attendu de la prescription ainsi que toutes les données disponibles sur le médicament. Cependant, chaque évaluation est destinée à une patiente donnée et peut être modifiée par l'actualisation des données disponibles.

D/ Quelques règles de prescription :

D-1/ La femme ne se sait pas enceinte :

C'est la situation qui pose le plus de problèmes, car c'est dans cette circonstance que la majorité des médicaments tératogènes (ou quelques fois foetotoxiques pour les grossesses de découverte tardive) sont pris. Il s'agit soit de femmes traitées ponctuellement pour une pathologie et qui ont débuté une grossesse juste avant (ou qui vont la débiter pendant le traitement) et qui ne se savent pas enceinte ; soit de femmes traitées au long cours par un médicament tératogène qui ne savent pas que le traitement doit être modifié en cas de grossesse (AVK, anti-épileptiques, ...).

Le rôle du médecin est la prévention de ces situations +++ **en ne donnant pas (dans la mesure du possible) de médicament déconseillé ou tératogène ou avec peu de "recul" d'utilisation aux femmes en âge de procréer** (et ce même avec une contraception ce d'autant qu'elle est peu sûre) et en prévenant les femmes traitées par un médicament tératogène qu'il faudra "planifier" toute grossesse pour que le traitement soit éventuellement modifié ou adapté avant la conception.

D-2/ La femme se sait enceinte :

C'est la situation "idéale", puisqu'elle permet de choisir le médicament le plus "sûr". Les risques pour l'enfant seront très différents en fonction du terme de la grossesse et du type de médicament:

Le choix du médicament à utiliser dépendra :

- de la gravité de la pathologie à traiter ++
- du terme de la grossesse : T1 (risque tératogène) ou T2T3 (risque foetotoxique)
- des données disponibles sur le retentissement possible chez l'enfant
- * consulter **systématiquement** le RCP (Vidal ou AFSSaPS)
- * consulter les guides de l'AFSSaPS
- * si des informations complémentaires sont nécessaires ou si le médicament n'est pas autorisé pendant la grossesse, mais indispensable au traitement de la patiente, **prendre avis** auprès d'un Centre Régional de Pharmacovigilance

Au 1^{er} trimestre :

- * choisir les médicaments d'utilisation possible ou envisageable et éviter les médicaments récents, sauf en cas de nécessité absolue

Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres :

- * ne pas prescrire de médicament foetotoxique ou non autorisé pendant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre sauf si la pathologie maternelle le nécessite

En fin de grossesse :

- * choisir les médicaments ayant peu de retentissement néonatal