

Prescription chez la femme enceinte

Houda Filali, Farid Hakkou

La prescription de médicaments à une femme enceinte doit être bien réfléchi en évaluant son bénéfice par rapport au risque. Les connaissances en matière de tératogénicité et de foetotoxicité sont très inégales d'une spécialité à l'autre. De plus, plusieurs études ont rapporté une forte proportion de femmes exposées aux médicaments pendant leur grossesse et près d'une femme sur cinq a recours à l'automédication. Aussi, il faut informer les patientes sur les risques potentiels liés à la prise de médicaments non évalués ou dont l'innocuité n'est pas démontrée chez la femme enceinte. Ce travail se propose d'apporter quelques éléments de réponse aux professionnels de santé qui se posent des questions, toujours plus nombreuses, concernant l'utilisation des médicaments pendant la grossesse ou la période périnatale

I- Généralités

- Le risque lié à l'exposition à un médicament pendant la grossesse suscite de vives inquiétudes au sein du corps médical et du public. Même si cette inquiétude est le plus souvent largement majorée par rapport au risque réel, 2 éléments méritent d'être pris en compte :
 - la période à risque maximal correspond à celle où la femme et le médecin ignorent encore la grossesse. Il faut donc apprendre à raisonner non pas en terme de femme enceinte, mais en terme de femme susceptible d'être enceinte ;
 - les données épidémiologiques fiables permettant d'évaluer le risque réel de chaque exposition sont rares.
- En pratique, la question du risque médicamenteux en rapport avec une grossesse peut se poser dans des situations très différentes :
 - Avant l'exposition à un médicament ou avant la grossesse. Cette situation permet au médecin, éventuellement aidé par un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV), de rassembler toutes les informations disponibles afin de choisir le médicament pour lequel les données expérimentales et cliniques sont les plus rassurantes. Il doit également programmer la surveillance de la mère et du fœtus en cas de prescription.
 - Après l'exposition à un médicament en cours de grossesse. Cette situation, la plus fréquente et la plus difficile, conduit à évaluer les risques pour l'enfant à venir alors que sa mère enceinte (ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments potentiellement dangereux, notamment en début de grossesse. L'attitude face à la grossesse se résume alors à un choix dichotomique : l'arrêter ou la poursuivre. La décision tient compte des informations à la disposition du prescripteur sur le médicament, mais aussi du désir des parents et de l'existence ou non d'un dépistage anténatal. En pratique, très peu de médicaments sont suffisamment tératogènes pour justifier une interruption de grossesse.
 - Après la naissance. Il s'agit d'une démarche diagnostique rétrospective entamée devant un enfant porteur de malformations ou d'une autre pathologie. Se pose alors la question du lien possible avec une exposition médicamenteuse pendant la grossesse.

- Des informations sur des situations pratiques peuvent être retrouvées auprès des divers centres de pharmacovigilance (CRPV) régionaux comme auprès du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) pour des questions plus spécifiques sur la tératogénèse.

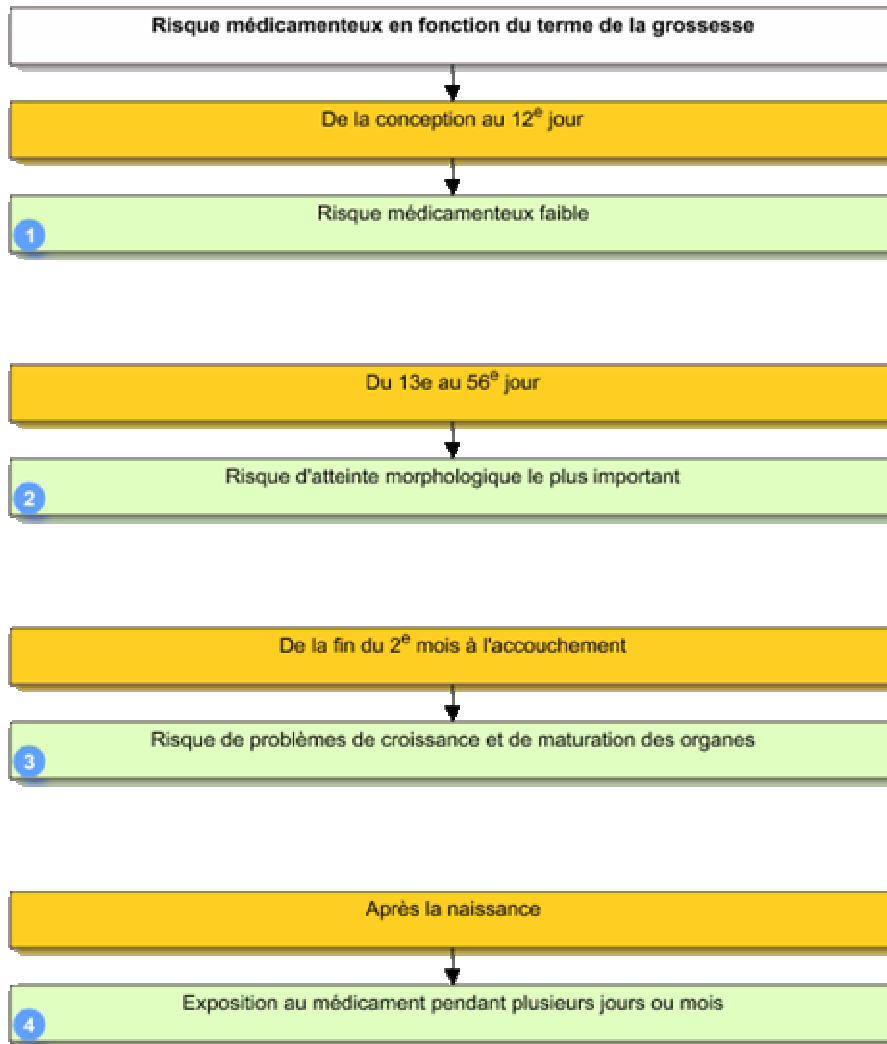
II - Épidémiologie

- On estime qu'environ 50 % des femmes enceintes se voient prescrire au moins un médicament en cours de leur grossesse.
- La plupart des prescriptions sont des antibiotiques, des médicaments à visée gynécologique, des antiasthmatiques, des anxiolytiques.
- Globalement, 2 à 4 % des enfants naissent avec une malformation (mineure ou majeure), dont l'étiologie est inconnue dans 70 % des cas. Les causes médicamenteuses représenteraient 4 à 5 % des cas.

III- Le risque médicamenteux

- La femme enceinte et son futur bébé sont solidaires sur le plan physiologique et métabolique. À l'exception des molécules de poids moléculaire élevé comme l'insuline ou l'héparine, tous les médicaments pris par la mère passent de la circulation maternelle à la circulation foetale.
- L'analyse du risque médicamenteux nécessite une bonne connaissance du calendrier du développement intra-utérin et des caractéristiques du médicament. On distingue ainsi les risques liés à la période d'exposition au médicament et les risques liés au médicament lui-même. Dans l'évaluation du risque, il faut prendre en compte la durée d'exposition à ce médicament (durée de prise + 5 fois sa demi-vie). Ainsi, une femme peut être exposée à un médicament plusieurs jours après son arrêt.

Arbres décisionnels : Risque médicamenteux en fonction du terme de la grossesse



1 - De la conception au 12e jour

- C'est la période préimplantatoire, au cours de laquelle les échanges entre l'embryon et la mère sont relativement pauvres.
- Bien que la loi du « tout ou rien » (mort embryonnaire ou absence d'effet) n'ait été réellement validée qu'en expérimentation animale avec les radiations, on peut penser que le risque médicamenteux est faible. Il est toutefois nécessaire de prendre en compte la demi-vie d'élimination du médicament, qui peut conduire à une exposition plus longue que la durée de prise.

2 - Du 13e au 56e jour

- C'est la période de l'organogenèse, qui se déroule selon un calendrier précis.
- C'est au cours de cette période que le risque d'atteinte morphologique est le plus important.

3 - De la fin du 2e mois à l'accouchement

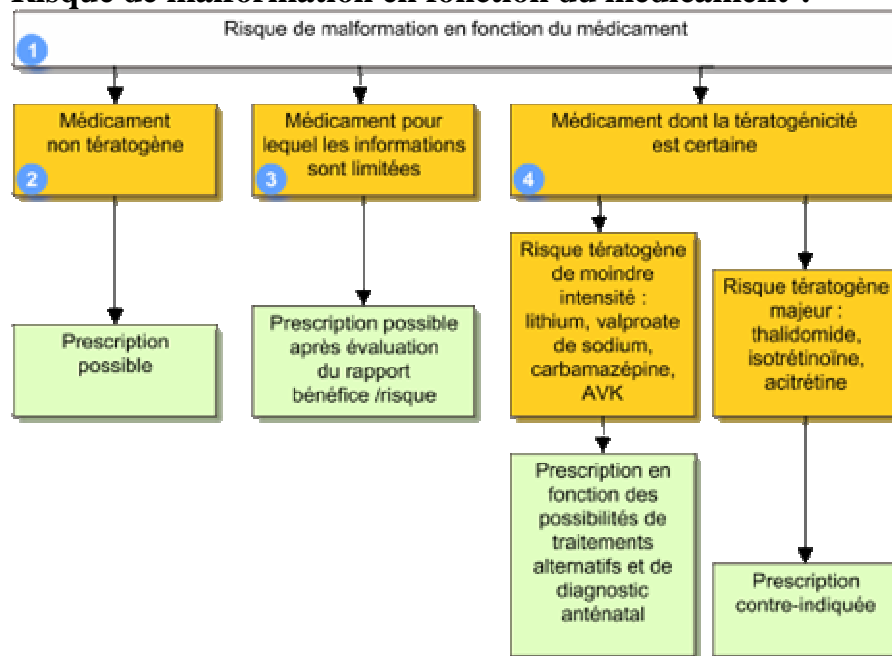
- C'est la période foetale, au cours de laquelle la morphogenèse est pratiquement achevée et où a lieu la croissance et la maturation des organes en place.

- Une exposition médicamenteuse peut entraver la croissance et/ou la maturation d'un ou plusieurs appareils (système nerveux central, organes génitaux, reins, etc.), entraîner des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives, ou être responsable d'une cancérogenèse à distance.
- La découverte de ces troubles peut être tardive par rapport à la naissance (de quelques mois pour le développement psychomoteur à plusieurs années pour les effets carcinogènes d'un traitement).

4 - Après la naissance

- En cas de traitement dans la période proche de la naissance, le nouveau-né peut être exposé au médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines après sa naissance. La durée d'exposition dépend de la quantité de médicament présente chez le fœtus au moment de l'accouchement, à laquelle il faut ajouter le temps de demi-vie chez le nouveau-né. La demi-vie d'élimination des médicaments est 2 à 4 fois plus longue chez le nouveau-né à terme que chez l'enfant plus grand et l'adulte. Elle est encore plus longue chez le prématuré.
- Les manifestations néonatales dépendent de l'action pharmacologique du médicament et de ses effets indésirables.

Risque de malformation en fonction du médicament ?



1 Connaissance du risque tératogène

Les informations issues de l'AMM, dont le non-respect engage la responsabilité du prescripteur, figurent dans le Dictionnaire Vidal. Elles sont libellées de la manière suivante :

- L'utilisation du médicament est contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'un risque malformatif ou foetotoxique prouvé dans l'espèce humaine (ou chez l'animal, sans données chez l'homme). Une contraception efficace est obligatoire pour prescrire ce médicament.
- L'utilisation du médicament est déconseillée pendant la grossesse en raison d'une suspicion d'effet malformatif ou foetotoxique, mais elle n'est pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique le justifie.
- L'utilisation du médicament est à éviter par prudence pendant la grossesse, car les données disponibles sont rassurantes mais encore parcellaires.

- L'utilisation du médicament est envisageable pendant la grossesse, car les données disponibles sont globalement rassurantes et doivent être enrichies.
- L'utilisation du médicament est possible pendant la grossesse, car les données disponibles sont rassurantes.

2 - Médicaments non tératogènes

Les médicaments dont on est certain, au vu des données et du recul d'utilisation, qu'ils ne font courir aucun risque tératogène, sont peu nombreux (ex. : paracétamol, amoxicilline) : ils sont à choisir en priorité.

3 - Médicaments avec informations limitées

- On sait qu'ils n'ont pas ou peu d'effet tératogène chez l'animal, mais on manque d'études et de recul sur leur utilisation dans l'espèce humaine.
- On doit prendre en compte, avant de les prescrire, la période et la durée d'exposition et le rapport bénéfice/risque attendu dans la pathologie motivant la prescription.

4 - Médicaments dont la tératogénicité est certaine

- Certains sont des tératogènes puissants (fréquence des malformations élevées > 20 %) : dérivés du rétinol (acitrétine, isotrétinoïne), thalidomide, lénalidomide (voir plus loin). Leur utilisation est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte, ou en âge de procréer en l'absence de contraception.
- D'autres font courir un risque tératogène de moindre intensité (fréquence des malformations < 5 %) : lithium, acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, AVK. La décision de les prescrire dépend des risques des traitements alternatifs et des possibilités de diagnostic anténatal (voir plus loin).

1. Médicaments à risque tératogène certain et élevé

Médicaments	Malformations les plus fréquentes	Conduite à tenir
Thalidomide	<ul style="list-style-type: none"> - Malformations du squelette (membres). - Malformations cardiaques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication absolue pendant la grossesse. - Exposition en début de grossesse : discussion d'une interruption de grossesse - Femme en âge de procréer : prescription et surveillance particulière (voir AMM), contraception rigoureuse pendant toute la durée du traitement puis après son arrêt.
Lénalidomide	<ul style="list-style-type: none"> - Effet tératogène possible, car médicament structurellement proche du thalidomide. 	<ul style="list-style-type: none"> - Même conduite à tenir que pour le thalidomide.
Isotrétinoïne	<ul style="list-style-type: none"> - Malformations du système nerveux central et de l'oreille externe. - Malformations cardiaques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication absolue pendant la grossesse. - Exposition en début de grossesse : discussion d'une interruption de grossesse - Femme en âge de procréer : prescription et surveillance

particulière (voir AMM),
contraception rigoureuse pendant toute la durée du traitement puis 1 mois après son arrêt.

Acitrétine – Malformations du squelette. – Même conduite à tenir que pour l'isotrétinoïne.

2. Médicaments à risque tératogène certain mais faible, nécessitant un diagnostic anténatal (liste non exhaustive)

Médicaments	Malformations les plus fréquentes	Conduite à tenir
Lithium	– Malformations cardiaques (communication interventriculaire ou interauriculaire $\leq 5\%$), maladie d'Ebstein ($< 0,1\%$).	– Échographie axée sur le coeur ≥ 18 SA.
<ul style="list-style-type: none"> • Valproate de sodium • Carbamazépine • Oxcarbazépine 	– Anomalies de fermeture du tube neural (myéloméningocèle, spina bifida) : 1 à 2 %.	<ul style="list-style-type: none"> – Valproate de sodium déconseillé chez femme enceinte et femme en âge de procréer sans contraception – Supplémentation par acide folique (4 mg/j) 2 mois avant la conception et 1 mois après. – Échographie axée sur le tube neural. – Dosage chez la mère de l'alphafoetoprotéine.
Phénytoïne	– Malformations crâniofaciales et des phalanges : 1,5 %.	– Échographie axée sur les organes cibles.
AVK	<ul style="list-style-type: none"> – Atteinte des os du nez (hypoplasie ou absence) et des phalanges (hypoplasie). – Ponctuation des épiphyses. – Perte embryonnaire ou foetale. 	<ul style="list-style-type: none"> – Réservées au cas où l'héparine ne peut pas être utilisée chez la femme enceinte. – Échographie du massif facial, du squelette, du cerveau.
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)	– Malformation cardiaque suspectée avec la paroxétine.	

3. Autres médicaments à risque foetal et/ou néonatal (liste non exhaustive)

Médicaments	Malformations les plus fréquentes	Conduite à tenir
AINS (y compris les anti-Cox 2)	<ul style="list-style-type: none"> – Fermeture du canal artériel : mort in utero, insuffisance cardiaque droite, HTAP. – Oligoamnios, insuffisance rénale. – Hémorragie. 	<ul style="list-style-type: none"> – Contre-indication au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (y compris par voie cutanée). – Prévention de l'automédication.
• Inhibiteurs de	– Toxicité rénale.	– Contre-indication aux 2e et

l'enzyme de conversion (IEC) • ARA II (sartans)	– Quelques cas d'anomalie d'ossification des os du crâne. – Suspicion de risque de malformation cardiaque.	3e trimestres de grossesse. – Déconseillés au 1er trimestre de la grossesse. – Arrêt du traitement et relais le plus tôt possible par une autre classe d'antihypertenseur.
Inducteurs enzymatiques : – Carbamazépine – Oxcarbazépine – Phénobarbital – Phénytoïne – Rifampicine	– Syndrome hémorragique précoce (déficit en vitamine K). – Anomalie phosphocalcique (déficit en vitamine D). – Sédation, difficultés de succion, hypotonie (surtout avec les antiépileptiques).	– Mère : vitamine K1, 10 à 20 mg/j pendant les 15 jours précédant l'accouchement ; vitamine D2 : 1 000 U/j pendant le dernier trimestre. – Nouveau-né : vitamine K1 0,5 à 1 mg IM ou IV.
Valproate de sodium	– Thrombopénie, diminution de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de coagulation. – Hypoglycémie.	– Mère : dosage des plaquettes, fibrinogène, TCA avant l'accouchement. Éviter un accouchement traumatique. – Nouveau-né : surveillance des plaquettes, fibrinogène, TCA, glycémie.
Neuroleptiques	– Signes atropiniques (tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distension abdominale, etc.). – Manifestations extrapyramidales. – Troubles glycémiques avec les neuroleptiques « atypiques ».	– Mère : favoriser la monothérapie et la réduction progressive des doses pendant les 2 derniers mois + soutien psychothérapeutique. – Nouveau-né : surveillance neurologique et digestive.
Antidépresseurs imipraminiques	– Imprégnation atropinique. – Détresse respiratoire.	– Nouveau-né : accueil par un pédiatre.
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)	– Hyperexcitabilité, agitation, pleurs incessants, tremblements, irritabilité, insomnie.	– Nouveau-né.
Benzodiazépines	– Troubles de la succion, somnolence, hypotonie, apnée. – Rarement : syndrome de sevrage.	– Mère : préférer si possible l'oxazépam, à demi-vie intermédiaire. – Nouveau-né : accueil par un pédiatre.
Bêtabloquants	– Hypoglycémie. – Bradycardie, insuffisance cardiaque.	– Nouveau-né : accueil par un pédiatre et surveillance : glycémie, PA, FC, FR.