

Faculté de Médecine de Lille
Médicaments et Grossesse - Version : 1.0
Description : cours du **module 11**, correspondant à l'**item 171**
Responsable : Pr Ph ASSEMAN ; **Enseignant : Dr P.V. ENNEZAT**
Contexte : Cycle 2 universitaire

Année universitaire 2005-2006 ; Date : 14/12/2005

Médicaments et Grossesse

Pierre Vladimir Ennezat

Règle n°1

- 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

Traiter de pharmacologie chez la femme enceinte représente une véritable gageure

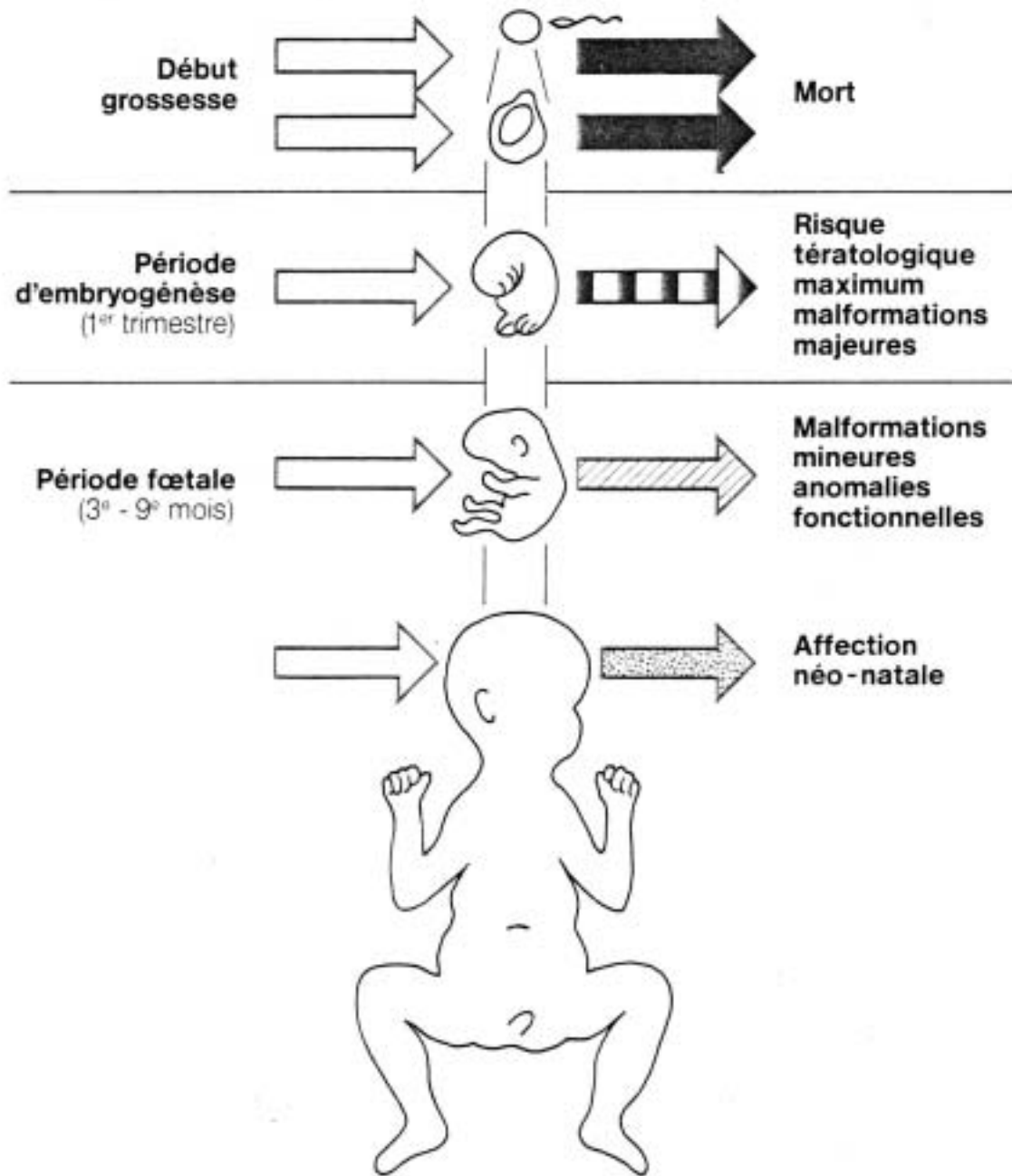
- Femmes et enfants systématiquement écartés des essais cliniques
- Ethiquement inadmissible d'exposer le fœtus aux risques liés à l'absorption d'une substance dont les conséquences sont incertaines, si l'état de la mère ne l'impose pas
- Les constatations chez l'animal concernant la cinétique et le risque tératogène de certaines molécules ne peuvent être appliquées sans risque à l'espèce humaine

Introduction

- **Effets nocifs** pour le fœtus illustrés par la dramatique affaire de la **thalidomide (immunomodulateur utilisé comme hypnotique)**
 - Utilisé entre 1957 et 1962 (12 000 cas de malformations recensés): absence d'oreille interne, paralysie des nerfs crâniens, phocomélies, amélie, sténoses anorectales...
- **Distinction** de 2 périodes au cours de la grossesse
 - 1er trimestre: risque tératogène
 - 3ème trimestre: risque d'intoxication foetale

Introduction

- Les organes les plus précocément sensibles aux effets tératogènes sont:
 - le système nerveux central
 - le cœur
 - puis les membres, les yeux, les oreilles et les organes génitaux externes



Pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte

Tableau 1
Pharmacocinétique des médicaments
chez la femme enceinte.

Pharmacocinétique des médicaments	Modifications gravidiques de l'organisme	Impact sur la pharmacocinétique des médicaments	Conséquences thérapeutiques
Absorption	Estomac : ↑ pH	↓ absorption	Absorption médicamenteuse <i>variable</i> (nature du produit, âge de la grossesse)
	Intestin : ↓ motricité	↑ absorption (substances hydrophiles +++)	
Distribution	↑ volume de distribution	↓ efficacité (substances hydrophiles ++)	Imprévisibles
	↓ albuminémie maternelle	↑ efficacité (↑ fraction libre, active)	
Biotransformation et élimination	<i>Foie</i> : inhibition enzymatique (œstrogènes - progestérone)	↓ réactions de biotransformation	↑ efficacité
	<i>Rein</i> : ↑ filtration glomérulaire; excrétion et réabsorption tubulaires variables; pathologie intercurrente (infection).	élimination rénale variant selon : - substance; - âge de la grossesse; - pathologie associée.	Efficacité <i>variable</i> (surtout valable pour médicaments hydrosolubles)
Post-partum	Retour progressif aux valeurs "non-gravides" en moins de 2 mois		

Tableau 2
Conditions régissant la perméabilité placentaire
aux médicaments.

Conditions	Perméabilité placentaire accrue si :
Propriétés physico-chimiques du médicament	<ul style="list-style-type: none"> - faible poids moléculaire ; - forte liposolubilité ; - faible fixation aux protéines plasmatiques ; - ionisation réduite.
Pharmacocinétique maternelle	Concentration sanguine maternelle plus élevée que concentration fœtale.
Stade de la grossesse	Age de la grossesse plus avancé (substances facilement diffusibles ++).
Etat du fœtus	Modifications hémodynamiques et biochimiques (fraction libre des médicaments plus élevés, mais épuration accrue).
Etat de la mère	<ul style="list-style-type: none"> - jeune âge, bon état nutritionnel ; - aucune pathologie associée (H.T.A., éclampsie, diabète...).
Etat du placenta	<ul style="list-style-type: none"> - effractions placentaires nombreuses (transfert passif) ; - forte activité métabolique et enzymatique (transfert actif) ; - insertion placentaire normale ; - pas de sénescence prématurée (H.T.A., éclampsie, diabète...).

Quelques classes thérapeutiques

Neurosédatifs-Somnifères-Tranquillisants- Antidépresseurs-Anxiolytiques

- **Benzodiazépines:**

- **L'hydroxyzine (Atarax[®]) est connu pour ses effets tératogènes au 1^{er} trimestre**
- Il est préférable de les éviter. En cas de nécessité l'oxazépam (Seresta[®]) à durée de vie courte peut être utilisé.
- Retentissement foetal: aplatissement des courbes de rythme cardiaque
- Retentissement néonatal: dépression respiratoire, syndrome extrapyramidal et symptômes de sevrage

Neurosédatifs-Somnifères-Tranquillisants- Antidépresseurs-Anxiolytiques

- **Lithium:**
 - Thymorégulateur
 - Effet tératogène: cardiopathies
 - Contre-indiqué pendant le 1^{er} trimestre
 - La lithémie doit être < 1 meq/l

Neurosédatifs-Somnifères-Tranquillisants- Antidépresseurs-Anxiolytiques

- **Antidépresseurs:**
 - tricycliques sans danger: risque hyperexcitabilité ou de détresse respiratoire
 - IMAO exclus: nombreuses interactions médicamenteuses et risque d'HTA sévère
- **Antiémétiques:**
 - Innocuité du Pimpéran[®] (métopinamide), du Phénergan[®] (prométhazine) et du Vogalène[®] (métopinazine)

Anticonvulsivants

les crises convulsives font courir un grave danger à la mère et à l'enfant

- tous les antiépileptiques traversent la barrière foeto-placentaire et sont liés à une augmentation du risque de malformation congénitale (fentes labiales, malformations cardio-vasculaires)
- **risque tératogène élevé: triméthadione, phénytoïne (Di-Hydan[®])**
- Gardéнал[®] (phénobarbital):
 - l'anticonvulsivant le moins déconseillé au cours de la grossesse
 - retentissement néonatal: syndrome hémorragique et anomalies phosphocalciques
 - supplémenter en folates (période périconceptionnelle) et vitamine K
- Dépakine[®] (valproate de sodium): risque très faible d'anomalies de fermeture du tube neural, évaluer risque/bénéfice
 - supplémenter en folates (période périconceptionnelle)

Opiacés

- Prudence
- Sensibilité hépatique maternelle accrue
- Risque de dépression respiratoire néonatale

Hormones et analogues

- **Androgènes, anabolisants (danazol)**
 - contre-indiqués, virilisation des organes génitaux externes
- **Antiandrogènes (acétate de cyproténone, Androcur[®])**
 - contre-indiqués, féminisation des organes génitaux externes
- **Progestatifs**
 - progestérone naturelle et dérivés: sans danger
 - progestatifs de synthèse à éviter
 - dérivés de la nortestostérone proscrits (action androgénique)

Hormones et analogues

- **Oestrogènes**
 - pas d'indication pendant la grossesse
 - diéthylstilboestrol (Distilbène[®]): risque de malformations utérines, de cancer du vagin (1 cas sur 1000) chez l'adolescente dont la mère a été traitée pendant la grossesse (dépistage des femmes nées entre 1950 et 1978)
- **Bromocriptine (Parlodel[®]): pas d'effet néfaste**
- **Extraits thyroïdiens sans danger**
 - Antithyroïdiens de synthèse: risque de goitre et d'hypothyroïdie du nouveau-né
 - Préférer PTU au néomercazole
 - Iode radioactif et ordinaire: contre-indiqués
- **Cortisone et dérivés**
 - En fin de grossesse: risque d'insuffisance surrénale aiguë en bloquant la surrénale foetale

Votre patiente âgée de 29 ans que vous suivez pour une insuffisance cardiaque (cardiomyopathie sans étiologie retrouvée) désire une grossesse. Elle est en stade I de la NYHA

Son traitement comporte

- Rénitec[®] 40 mg/j
- Lasilix[®] 20 mg/j
- Krédex[®] 12.5 mg 2 fois/j

Quelle est votre attitude?

Réponse

- Expliquer les risques
- Furosémide en fonction des signes congestifs
- Arrêt Rénitec et Krédex
- Introduction hydralazine-dérivés nitrés
- On peut discuter le fait de remplacer le carvédilol par des petites doses de propanolol
- Surveillance étroite de la grossesse

Votre patiente âgée de 32 ans que vous suivez pour une hypertension artérielle familiale sans étiologie désire une grossesse

Son traitement comporte

- Amlor[®] 5 mg/j
- Modurétic[®] 1 cp/j
- Aprovel[®] 300 mg/j

Quelle est votre attitude?

Réponse

- Arrêt des 3 médicaments
- Introduction Népressol-Aldomet
- Prescription de petites doses d'aspirine (prévention de l'éclampsie)

Antihypertenseurs

- **Produits de choix: dihydralazine (Népressol[®]) et méthyldopa (Aldomet[®])**
- Bêtabloquants (Sectral[®], Avlocardyl[®]) en seconde intention
 - risque d'hypotension, bradycardie, bronchospasme, hypoglycémie à la naissance
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion contre-indiqués:
 - risque d'insuffisance rénale et de RCIU
- Antagonistes de l'angiotensine II et Inhibiteurs calciques
 - contre-indiqués
- Diurétiques
 - indiqués uniquement dans l'insuffisance cardiaque congestive. Dans tous les autres cas risque d'ischémie foeto-placentaire avec risque d'hypotrophie foetale

Mme B vous annonce avec joie qu'elle est enceinte. Elle vous demande de lui prescrire un médicament pour des lombalgies importantes

- Thérapeutique non pharmacologique (kiné...)
- Préférer en première intention le paracétamol
- Se méfier des doses importantes car sensibilité hépatique accrue

Anti-inflammatoires

- Aspirine:
 - prévention de la prééclampsie chez la femme à risque (100 mg/j jusqu'à la 36^{ème} semaine)
 - contre-indiqué au 3^{ème} trimestre: anomalies de l'hémostase (hémorragies de la délivrance), HTAP par constriction du canal artériel (antiprostaglandine), risque d'insuffisance rénale
- AINS et antiCox2
 - contre-indiqué: troubles parfois mortels chez le fœtus (HTAP par constriction du canal artériel, risque d'insuffisance rénale)
 - AINS: Puissants tocolytiques à n'utiliser qu'en cas de MAP sévère avant 32 SA

Antibiotiques

- 3 groupes sont utilisables sans restriction:
 - bêta-lactamines
 - macrolides (érythromycine[®] et rovamycine[®])
 - polypeptides (colimycine[®])
- Utilisation possible de la pyostacine
- Tétracyclines contre-indiquées:
 - dyschromies et hypoplasies dentaires
 - risque de toxicité hépatique chez la mère
- Aminosides à écarter en raison de leur ototoxicité
- Quinolones et troubles de la croissance osseuse
- Innocuité non établie pour tous les autres antibiotiques
- Risque tératogène du chloramphénicol, rifampicine, imidazolés

Antibiotiques et grossesse

ATB	1 ^{er} Tr.	2 ^{ème} Tr.	3 ^{ème} Tr.
Pénicilline/Céphalosporines	Oui	Oui	Oui
Macrolides	Oui	Oui	Oui
Tétracyclines	Non	Non	Non
Aminosides	Non	Non	Non
Imidazolés	Non	Oui	Oui
Quinolones	Non	Non	Non
Rifampicine	Non	Oui	Oui

↓ concentrations plasmatiques des ATB



Ne pas sous-doser ces antibiotiques:

- augmenter la posologie
- augmenter la fréquence des prises

Antiviraux

- Aciclovir (Zovirax[®]): limité au traitement de l'herpès en fin de grossesse
- Zidovudine (AZT): diminue le risque de contamination foetale

Antipaludéens

- Seule la chloroquine (Nivaquine[®]) et le proguanil (Paludrine[®]) sont exempts de tout danger pendant la grossesse
- la méfloquine (Lariam[®]) doit être évitée
 - en cas de chimio-prophylaxie indispensable, contraception efficace poursuivie 3 mois après l'arrêt chez la femme non ménopausée
- L'halofantrine (Halfan[®]) est embryotoxique

Antiacnéiques rétinoïdes (Isomère de la vitamine A)

- 318 grossesses sous Isotrétinoïne (Roaccutane®) en 1996 en raison de l'inconscience fautive des prescripteurs!
- Que ce soit per os ou percutané
- Hautement tératogène (SNC, cœur, oreilles)
⇒ **interruption de grossesse**
- Information des patients des 2 sexes
- Action prolongée imposant une contraception très stricte 1 mois avant le début du traitement avec tests mensuels de grossesse négatifs et poursuivie 1 mois après l'arrêt du Roaccutane®, et test de grossesse au décours

Dérivé de la vitamine A: Etrétinate (Soriatane[®])

- Traitement de dermatoses graves, psoriasis
- Risque tératogène majeur: SNC, squelette
⇒ Interruption de grossesse
- Action prolongée imposant une contraception très stricte **1 mois** avant le début du traitement avec tests mensuels de grossesse négatifs et poursuivie **2 ans** après l'arrêt du Soriatane[®]
 - accumulation tissulaire dans 1 tissu adipeux sous-cutané et relargage lent

Antidiabétiques

- L'hyperglycémie est tératogène!
- Les antidiabétiques oraux sont contre-indiqués pendant la grossesse
- L'insuline est le traitement de choix
 - contrôle strict de la glycémie

**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

Vous suivez Madame Saint Jude, 27 ans, pour une valve mécanique en position mitrale posée pour une maladie mitrale il y a 3 ans.

A l'époque, elle avait souhaité ne pas avoir d'autres enfants. Elle vous annonce une 5^{ème} grossesse.

A quoi pensez vous?

Grossesse et Equilibre hémostatique

- Hypercoagulabilité
- ↑fibrinogène, F VII, VIII et X, FW, PAI-1
- ↓ AT III, Protéines C et S
- 1/3 des accidents thrombotiques surviennent pendant la grossesse, 2/3 pendant le post-partum

Anticoagulants

- L'héparine ne traverse pas le placenta, et n'a aucun effet tératogène et n'est pas excrétée dans le lait maternel
- Les HBPM ne traversent pas le placenta: consensus pour leur utilisation pendant la grossesse mais sans AMM
- Les AVK traversent la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel:
 - risque d'avortement spontané
 - embryopathie coumarinique (6-12^{èmes} semaines de gestation: malformations osseuses, hypoplasie nasale): risque évalué à 5 %
 - Atrophie optique, retard psychomoteur
 - peri-partum: hémorragie intracérébrale
 - le métabolite excrété dans le lait maternel n'est pas anticoagulant

Anticoagulants

- Les antivitamines K sont tératogènes
 - interruption du traitement pendant le 1er trimestre, relais par calciparine (250 U/Kg SC 2 fois/j avec TCA 6 heures après l'injection) ou HBPM selon l'indication (les HBPM n'ont pas d'AMM pour les valves mécaniques)
 - reprise du traitement AVK pendant le 2^{ème} trimestre
 - interruption du traitement AVK le dernier mois de la grossesse (36^{ème} SA) en raison du risque hémorragique
 - interruption de l'héparine au début du travail et reprise 6 à 12 heures après l'accouchement

Réponse pour M^{me} S^t Jude

- Arrêt des AVK le 1^{er} trimestre: calciparine SC + aspegic si valve en position mitrale
- Reprise du schéma déjà décrit
- Prévention de l'endocardite au moment de l'accouchement!

Antimitotiques et cytostatique

- Rôle tératogène certain