

Médicaments et grossesse

Nouhoum Sako, Mamadou Kampo et Raouf Abdoul Issa



La prise d'un médicament par une femme enceinte expose en général à la fois la mère et l'enfant à naître à ce médicament. Environ 5% des malformations à la naissance sont liés aux effets toxiques médicamenteuses (effets tératogènes). Tous les médicaments atteignent le fœtus car traversant la barrière placentaire à l'exception des grosses molécules comme l'insuline.

Classiquement et schématiquement, les principaux risques connus diffèrent selon le stade de développement de l'enfant :

- embryogenèse ou période embryonnaire au premier trimestre de la grossesse : avortements et malformations congénitales;
- maturation des organes ou période fœtale aux deuxième et troisième trimestres : troubles du développement et du fonctionnement des organes;
- période près de la naissance et l'accouchement : perturbations de l'accouchement et imprégnation du nouveau-né.

Le célèbre magazine Prescrire a publié 10 principes pour éviter les effets indésirables chez l'enfant à naître exposé in utero à des médicaments

1. Prudence chez toute femme enceinte ou peut-être enceinte ou qui pourra le devenir bientôt.
2. Certains médicaments sont notoirement tératogènes ou foetotoxiques
3. Grandes incertitudes et méconnaissances pour la plupart des médicaments
4. Eviter les traitements dont l'efficacité est trop incertaine
5. Tenir compte à la fois de la mère et de l'enfant pour évaluer la balance bénéfice risque.
6. Précautions maximales au premier trimestre : médicament de référence, à dose et durée minimales efficaces.
7. En fin de grossesse : se fier au profil d'effets connus par ailleurs
8. L'ignorance des effets à long terme sur le développement de l'enfant incite à la prudence
9. Informer les patientes des dangers des médicaments pendant la grossesse
10. Organiser la surveillance et la prise en charge des effets indésirables prévisibles chez les enfants.

Les tableaux 1, 2 et 3 résument les différentes situations où les médicaments sont tératogènes ou susceptibles de l'être (liste non exhaustive). Pour compléter ses informations, vous avez le site internet <http://www.semainesgrossesse.com> et celui du centre de référence des agents tératogènes www.lecrat.org/ qui apportera des réponses sur la tératogenèse d'un médicament ainsi que sur la prise en charge d'une pathologie chronique au cours de la grossesse.

Les nausées et vomissements liés à la grossesse : ils sont fréquents, surtout au 1^{er} trimestre. Dans la plupart des cas de nausées-vomissements modérés de la grossesse, les mesures hygiénodététiques suffisent : adapter les prises de nourriture ; choisir des aliments appétissants et éviter les autres ; prendre des petits repas fréquents au cours de la journée ; boire en petite quantité et souvent ; préférer des repas riches en sucres, lents ou rapides, et pauvres en graisse. Quand un traitement médicamenteux de la nausée-vomissement modérés est nécessaire chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, le premier choix est la doxylamine (DONORMYL), un traitement antihistaminique H1, une autre option est le métoprolamide qui ont montré une certaine sécurité chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse. Néanmoins la dompéridone est à éviter car elle expose à des effets indésirables cardiaques graves.

Le paludisme chez la femme enceinte : une méta analyse d'articles publiés avant août 2014 suggère que l'artesunate pourrait être utilisé dans le traitement du paludisme grave de la femme enceinte, quelque soit le stade de la grossesse, même si l'OMS ne recommande l'utilisation de la quinine ou de l'artesunate qu'au 1^{er} trimestre de grossesse¹.

Femmes enceintes et médicaments utilisés dans les douleurs : quand un médicament est justifié, le paracétamol est l'antalgique de 1^{er} choix pour les douleurs légères à modérées en dehors de la grossesse et pendant la grossesse, quelque soit le terme². Le paracétamol à dose recommandée n'est pas tératogène ni foetotoxique. Mais les surdosages de paracétamol exposent la femme enceinte et l'enfant à naître à une hépatotoxicité et une néphrotoxicité.

En cas de douleurs modérées à sévère, la codéine (palier II) et la morphine (palier III) peuvent être utilisés quelque soit le terme^{3,2}.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à exclure pendant la grossesse, notamment à cause des effets foetotoxiques graves.

Antibiotiques et grossesse: les **bêtalactamines** sont autorisées pendant la grossesse. L'utilisation des **céphalosporines** de 3^{ème} génération est envisageable. Les **aminoglycosides** sont pour la plupart déconseillés en raison de leur toxicité rénale et auditive. La **kanamycine** et la **streptomycine** sont contre indiquées.

L'utilisation de certains macrolides (erythromycine, josamycine, midécamycine, spiramycine) est envisageable pendant toute la grossesse. L'azithromycine n'est en revanche utilisable qu'après le 1^{er} trimestre. La clarithromycine, la dirithromycine et la roxithromycine sont à éviter par prudence.

L'utilisation des synergistes et des glycopeptides est envisageable pendant toute la grossesse.

Parmi les quinolones de 1^{ère} génération, l'utilisation de l'acide pipémidique est envisageable pendant toute la grossesse. Celle de la fluméquine est déconseillée.

Les fluoroquinolones doivent toutes être évitées par prudence.

L'administration de cyclines est contre indiquée à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse (risque de coloration des dents de lait)⁴.

¹ Kovacs SD et al ; Treating severe malaria in pregnancy : a review of evidence. Drug Saf.2015 Feb ;38(2) :165-81

² Prescrire N°358 Août 2013

³ Prescrire N°203 ; 2000

Tableau1 les types de situations⁵⁶

<p>A. Avant le traitement ou avant la grossesse : démarche préventive Une femme est traitée au long cours (cardiopathie, diabète, épilepsie, maladies rhumatismales, pathologie psychiatrique) et désire une grossesse. Comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant ?</p> <ul style="list-style-type: none">• Poser le problème de l'interaction possible de la pathologie et grossesse• Choisir le médicament le mieux connu au cours de la grossesse. Ne pas sous traiter les femmes enceintes• Programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant• Assurer une bonne coordination des membres de l'équipe prenant en charge la mère et l'enfant <p>Une femme est enceinte. Si un traitement est nécessaire, la programmer, si possible, avant le début de grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie. Envisager, si besoin, des mesures préventives</p>
<p>B. Après le début du traitement : démarche prospective une femme enceinte (et ne le sachant pas, le plus souvent) a pris des médicaments La décision est un acte médical Ne pas affoler : peu de médicaments justifient une décision d'interruption de grossesse Quels sont les risques pour l'enfant ?</p> <ul style="list-style-type: none">• tenir compte du contexte spécifique : Médical (y compris les habitudes), gynéco-obstétrical, antécédents (personnels, psychologiques, familiaux, génétiques)• connaître précisément le traitement et son motif• analyser les documents disponibles : pharmacologiques, embryologiques et épidémiologiques• le facteur humain est essentiel• si le traitement est chronique, envisager la grossesse dans toute sa durée
<p>C. Après la naissance : démarche rétrospective Une femme donne naissance à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie néonatale non malformative ; l'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse. Quel est le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie ?</p> <ul style="list-style-type: none">• Envisager une consultation spécialisée• Communiquer le cas à un système d'enregistrement

⁴ Vidal online consulté le 05 avril 2015

⁵ Françoise Bavoux, Elisabeth Elefant, Elisabeth Rey, Gérard Pons. Grossesse et médicaments. Médecine thérapeutique. 2001;7(1):69-81.

⁶ Bavoux F., Elefant E. 1989. Effets indésirables des médicaments au cours de la grossesse. Règles régissant la prescription des médicaments dans ce cas. *Rev Prat Paris* 39 : 873-878

Tableau 2. Médicaments tératogènes ^{4,7}

Médicaments	Malformations plus fréquentes	Conduite à tenir
A. Ces médicaments posent le problème de poursuite de la grossesse : les plus connus sont le thalidomide, le diéthylstilbestrol, la radiothérapie, les anticancéreux.		
Thalidomide	Squelette (membres) coeur	Contre-indication absolue pendant la grossesse
Lénalidomide	Médicament structurellement proche du thalidomide	
Isotretinoïne (ROACUTANE, PROCUTA, CURACNE, CONTRACNE, ACNETRAIT)	Système nerveux central, oreille externe et coeur	Chez la femme susceptible d'être enceinte, l'indication de ce traitement doit être fermement pesée. S'il est indispensable, une contraception rigoureusement suivie doit être prescrite. Isotretinoïne : la grossesse est à éviter dans le mois suivant l'arrêt du traitement Actretine SORIATANE : grossesse à éviter dans les 2 années suivant l'arrêt du traitement, en raison de l'accumulation tissulaire
Acitretine (SORIATANE)	Beaucoup moins de données disponibles quelques malformations du squelette	
B. Le problème posé est celui de l'appréciation du bénéfice maternel attendu (et des difficultés du relais thérapeutique) par rapport à un risque foetal pour lequel les possibilités de diagnostic anténatal existent.		
Lithium NEUROLITHIUM, TERALITE	Cardiaque	Si possible arrêt jusqu'au 56eme jour Une exposition au Lithium d'une femme équilibrée peut être géré par une équipe spécialisée
Certain anti épileptiques Valproate de sodium DEPAKINE Carbamazepine TEGRETOL	Anomalie de fermeture du tube neural (AFTN)	A n'utiliser qu'en l'absence d'alternative chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception. Sans preuve d'efficacité proposition de prévention de survenue d'AFTN par l'acide folique 2 mois avant et 1 mois après la conception sans dépasser 5 mg/24h
Phénytoïne	Crâniofaciale et phalange	Echographie axée sur les organes cibles
Anticoagulants oraux (AVK)	Dysmorphie faciale, hypoplasie des phalanges des mains et des pieds anomalie cérébrale pour les expositions au cours des 2eme et 3 eme trimestres	Relais par héparine dès le diagnostic de la grossesse
Anticancéreux : L'indication des anticancéreux et/ou de la radiothérapie pose le problème de l'évaluation du rapport bénéfice/risque qui ne peut être étudié qu'au cas par cas.		

⁷ Françoise Bavoux, Elisabeth Elefant, Elisabeth Rey, Gérard Pons. Grossesse et médicaments. Médecine thérapeutique. 2001;7(1):69-81.

Tableau 3 : autres médicaments à risque fœtal et/ ou néonatal (liste non exhaustive)⁴

Médicaments	Manifestations les plus fréquentes	Conduite à tenir
AINS (y compris les anti Cox2)	Toxicité rénale dès 12 semaines Fermeture du canal artérielle (mort in utero)	Contre indication à partir du 24 ^{ème} semaine d'aménorrhée (y compris la voie sous cutanée)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) Sartans (ARAI) aliskirene	Toxicité rénale dès 12 semaines	Contre-indication dès le 3 ^{ème} mois : substitution le plus tôt possible par une autre classe d'antihypertenseur
Valproate de sodium	Thrombopénie, diminution de l'agrégation plaquettaire Diminution des capacités verbales à l'âge scolaire	Exploration de l'hémostase chez la mère Nouveau-né : surveillance des plaquettes, glycémie
Neuroleptique	Signes atropiniques	Mère : favoriser la monothérapie avec diminution des doses pendant les 2 derniers mois Nouveau-né surveillance neurologique et digestive
Antidépresseur imipraminiques	Signes atropiniques	Nouveau-né surveillance neurologique et digestive
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine [IRS]	Hypothermie, agitation, pleurs excessifs, tremblements irritabilité, insomnie. Risque accru d'HTAP	Nouveau-né surveillance du comportement
Benzodiazépines	Trouble de la succion, somnolence, hypotonie, dépression respiratoire, apnée	Mère préférer si possible l'oxazépam, à demi vie intermédiaire Nouveau-né surveillance du comportement et de la respiration
Bêtabloquants	Hypoglycémie Bradycardie Insuffisance cardiaque Hypotension	Nouveau-né surveillance de la glycémie, pression artérielle et fréquence cardiaque