



Bulletin d'information

De la théorie
à la pratique

P.2

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

Focus : psychotropes
et grossesse

P.5

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr

La prise de médicaments au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme, est souvent source d'inquiétude pour la future maman, pour son entourage et pour tous les professionnels de santé qui prennent en charge ou accompagnent la grossesse.

Le 02 avril 2019, vous étiez nombreux à la 6^e Rencontre de Pharmacovigilance organisée par le Centre de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur les médicaments de Limoges sur le thème « Médicaments et grossesse : de la théorie à la pratique ».

Retrouvez dans ce hors-série, une synthèse de la soirée.

Bonne lecture et bon été à tous,

L'ensemble de l'équipe du CRPV



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU - Centre de Biologie et de Recherche en Santé 2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

De la théorie à la pratique

Dr Anne Coubret

La prise de médicaments au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme, est souvent source d'inquiétude pour la future maman, pour son entourage et pour tous les professionnels de santé qui prennent en charge ou accompagnent la grossesse.

Une récente étude menée en 2017 par des chercheurs Inserm de l'Unité 1181 « Biostatistique, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses », montre que les françaises sont parmi les plus grandes consommatrices de médicaments, il leur est prescrit en moyenne 10 médicaments au cours de leur grossesse. Ce chiffre est resté constant durant la période analysée (2011-2014). Les médicaments recommandés au cours de la grossesse représentent la majorité de ceux prescrits, comme les antianémiques, les vitamines B9 et D, cependant, l'exposition à des médicaments dangereux n'est pas négligeable. Selon les chercheurs : « *la situation des femmes en milieu défavorisé est davantage inquiétante de par leur consommation en médicaments plus élevée que la moyenne et d'une prescription plus faible en vitamines.* ».

I) Les bases du raisonnement :

Le risque zéro au cours de la grossesse n'existe pas : 2 à 3 % des enfants naissent porteurs d'une malformation, bien souvent de cause inconnue (65 à 70 %), les médicaments et toxiques chimiques ne sont responsables que dans moins de 5% des cas. La plus dangereuse des expositions n'entraîne que 20 à 30 % de malformations.

Par conséquent, les expositions pouvant justifier une interruption de grossesse sont très rares. Attention à une prise de décision précipitée.

La chronologie est un élément important pour évaluer le risque médicamenteux au cours de la grossesse, il faut tenir compte du terme de la grossesse et de la demi-vie d'élimination du médicament de l'organisme maternel.

II) Les effets toxiques des médicaments au cours de la grossesse :

Selon la période d'exposition, les médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-fœtal et/ou sur l'enfant à naître : le placenta est une zone d'échange et il faut considérer que tous les médicaments peuvent atteindre le futur enfant quel que soit le stade de la grossesse (sauf l'insuline et l'héparine qui ne traversent pas la barrière placentaire).



1) Les effets malformatifs, ou effets tératogènes : ils interviennent au cours de la période embryonnaire (organogenèse), qui se termine à la fin du 2^e mois de grossesse, soit à 10 SA (semaine d'arrêt des menstrues). L'organogenèse est la période du développement pendant laquelle les constituants cellulaires des feuilletts fondamentaux s'organisent en organes et appareils.

Un médicament tératogène augmente la fréquence de malformation.

Au cours de la période embryonnaire, tous les organes se mettent en place selon un calendrier précis. Un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu.

La notion de tératogénicité n'exclut pas la prescription du médicament dans certaines indications.

On distingue parmi les médicaments tératogènes ceux :

- à risque majeur, comme les rétinoïdes de synthèse (isotrétinoïne), le thalidomide, le mycophénolate mofétil,
- à risque modéré, comme le valproate et ses dérivés,
- à risque possible, estimé pas ou peu supérieur à celui inhérent à toute grossesse, comme la carbamazépine en monothérapie,
- à risque présumé, pour les médicaments tératogènes pris par le père ou le partenaire.

Certains médicaments tératogènes sont contre-indiqués au cours de la grossesse, quel que soit le risque estimé : valproate et dérivés, misoprostol, isotrétinoïne, méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide... certains d'entre eux sont parfois prescrits pour une indication exceptionnelle et en l'absence d'alternative efficace, comme la DEPAKINE (acide valproïque) dans le cadre de l'épilepsie.

D'autres sont utilisables en fonction de la gravité de la pathologie maternelle et en l'absence d'alternative plus sûre : anticoagulants oraux, carbamazépine...

2) Les effets fœtotoxiques : ils se produisent au cours de la période fœtale, de la fin de la 8^e semaine de grossesse (soit après 10 SA), jusqu'à l'accouchement.

L'organogenèse est terminée, la fœtotoxicité est l'atteinte de la croissance ou de la maturation histologique ou de la fonction des organes en place.

Les médicaments fœtotoxiques peuvent avoir des effets sur le fœtus proches de ceux rencontrés dans la population (effets thérapeutiques et effets indésirables).

Il n'y a pas d'atteinte morphologique au sens strict au cours de cette période.

Les médicaments contre-indiqués pendant la période fœtale sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-hypertenseurs bloqueurs du système rénine-angiotensine [inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)]. Ces 2 familles de médicaments ne sont pas considérées comme tératogènes.

Le valproate et ses dérivés sont aussi contre-indiqués pendant la période fœtale.

Des médicaments de la « pharmacie familiale » : les AINS, potentiellement très dangereux pour le futur enfant.

Tous les AINS, y compris l'aspirine (≥ 500 mg), sont formellement contre-indiqués à partir du début du 6^e mois de grossesse (au-delà de 24 SA), quelle que soit la durée de traitement et la voie d'administration.

En raison de leur mécanisme d'action, inhibition de la synthèse des prostaglandines, une exposition à partir du début du 6^e mois de grossesse expose le fœtus à un risque d'atteintes rénales et cardio-pulmonaires qui peuvent être irréversibles voire mortelles pour le fœtus et/ou le nouveau-né.

Jusqu'au 5^e mois de grossesse, les AINS ne doivent être utilisés que lorsqu'ils sont indispensables, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte (cas particulier : les inhibiteurs sélectifs de COX2, célécoxib, étoricoxib, sont contre-indiqués pendant toute la grossesse en raison d'effets tératogènes observés chez l'animal).

3) Les effets néonataux, liés à une exposition au médicament en fin de grossesse ou pendant l'accouchement : à la naissance, le nouveau-né doit métaboliser et éliminer seul le médicament encore présent dans son organisme.

Les effets néonataux se manifestent par des signes d'imprégnation liés à l'effet direct du médicament sur le nouveau-né puis, par un syndrome de sevrage lié à la privation du médicament.

Exemples :

- les opioïdes : sédation, dépression respiratoire (signes d'imprégnation), agitation, tremblements... (syndrome de sevrage)
- les bêtabloquants : hypoglycémie, bradycardie, hypotension néonatale possible, défaillance cardiaque néonatale (par incapacité d'adaptation à une situation d'effort, accouchement difficile, souffrance fœtale aiguë....)

4) Les effets à distance de la naissance, toutes les périodes d'exposition au cours de la grossesse sont concernées.

Ils sont non visibles à la naissance. Chez l'enfant et l'adulte on retrouve des troubles cognitifs, troubles neurodéveloppementaux (valproate et dérivés) et des troubles survenant à la 2^{nde} voire à la 3^e génération (diéthylstilbestrol).

III) En pratique, les points forts :

- Anticiper le désir de grossesse chez une femme en âge de procréer, particulièrement dans le cas de maladie chronique.
- La datation de la grossesse et de la période d'exposition au médicament est importante, elle permet d'évaluer le risque.
- Tenir compte de la demi-vie d'élimination du produit : la durée d'exposition est supérieure à la durée de traitement.
- Ne pas arrêter brutalement un traitement chronique à l'annonce d'une grossesse : risque de décompensation maternelle.
- Ne pas sous-traiter avec des doses trop faibles ou avec un médicament dont on connaît l'innocuité mais inefficace.
- Privilégier les molécules les mieux connues, celles pour lesquelles le recul est important.
- Evaluer les risques liés à l'absence de traitement (risque vital pour la mère ou l'enfant, désagrément de la maladie supportable par la mère ?).
- En fin de grossesse, attention aux médicaments à ½ vies d'élimination longues, peser le rapport bénéfice/risque d'une diminution de la posologie voire d'un arrêt du traitement.
- Si l'efficacité du traitement diminue en fin de grossesse, ne pas hésiter à augmenter les posologies (ex : lamotrigine).
- Prévoir un accueil du nouveau-né par une équipe pédiatrique informée à l'avance du traitement pris par la mère (signes d'imprégnation et/ou syndrome de sevrage).
- La prise de médicaments avant la grossesse par la future mère et par le futur père peut être délétère : effet des médicaments sur les fonctions de la reproduction, génotoxicité, 1/2 vie d'élimination pouvant exposer le début d'une grossesse.
- Ne pas oublier de prévenir des risques liés à l'automédication.
- Ne pas sous-estimer le rôle de la pathologie maternelle dans la survenue de certaines affections du fœtus.
- Ne pas hésiter à faire appel au réseau des CRPV en cas de doute ou pour avoir des données actualisées et une réponse personnalisée.
- « Naturel » (phytothérapie, aromathérapie) ne signifie pas « sans danger ». Dans leur grande majorité, l'évaluation des huiles essentielles en cours de grossesse est quasi-inexistante : il n'existe ni étude de tératogenèse chez l'animal, ni donnée clinique. L'évaluation de leur rapport bénéfice/risque chez la femme enceinte est donc de ce fait impossible. Leur utilisation est donc fortement déconseillée voire contre-indiquée pour bon nombre d'entre-elles.

Focus : psychotropes et grossesse

D'après le Dr C. Rainelli, psychiatre, responsable de l'unité d'hospitalisation mère bébé, CH Esquirol, Limoges

Le déroulement de toute grossesse nécessite la prise en compte de la stabilité psychique de la future mère. Ce moment particulier dans la vie d'une femme peut en effet aggraver des troubles connus ou révéler une pathologie de novo. Ainsi, dans un certain nombre de cas, des thérapeutiques psychotropes s'avèrent nécessaires. Si elles sont parfois indispensables, ces prescriptions doivent néanmoins répondre à des règles et respecter des précautions liées à leur potentiel toxique sur la poursuite de la grossesse, le développement embryonnaire, fœtal et la santé de l'enfant à naître. Il est important d'évaluer à chaque étape de la grossesse le rapport bénéfice/risque concernant aussi bien la femme que l'enfant à venir et mettre rapidement en place une coordination entre le médecin prescripteur et les équipes des services d'obstétrique et de néonatalogie. Une réflexion éclairée avant toute décision de mise en place ou de maintien d'un traitement chez une femme enceinte est nécessaire. Si certains effets délétères doivent être impérativement connus et les connaissances réévaluées, il faut aussi savoir que de nombreux autres facteurs ont un impact sur le déroulement de la grossesse et le devenir de l'enfant. ([https://www.europsy-journal.com/article/S0924-9338\(15\)00198-4/abstract](https://www.europsy-journal.com/article/S0924-9338(15)00198-4/abstract)).

Au cours de la grossesse, le cerveau de la femme enceinte subit des modifications complexes (plasticité cérébrale, effet des hormones...), ces changements peuvent agir sur la santé mentale de la femme en favorisant l'apparition de pathologies, comme une dépression, une psychose post-partum... On peut par ailleurs observer des modifications de l'action des traitements (modifications pharmacocinétiques) nécessitant alors une adaptation des prescriptions.

Les modifications physiologiques propres à la femme, associées aux facteurs externes, peuvent ainsi influencer le développement embryonnaire, fœtal mais aussi neurodéveloppemental du futur enfant.

Rappelons que l'intérêt pour le risque neurodéveloppemental de l'enfant exposé *in utero* aux psychotropes est récent et source de recherches aux résultats parfois polémiques.

En pratique

La prescription d'un antidépresseur au cours de la grossesse se fera uniquement après évaluation clinique fine et après échec avéré des alternatives thérapeutiques.

Si le traitement est en cours à l'annonce de la grossesse, un avis spécialisé est recommandé, il ne faut pas d'arrêt brutal et tout changement de traitement fait courir le risque de l'association de plusieurs médicaments pendant le *switch* et d'imprégner ainsi le fœtus de plusieurs molécules.

La prescription d'un thymorégulateur au cours de la grossesse se fera sur la base d'un diagnostic avéré, après la prise en compte de la clinique et des antécédents. Une réflexion partagée avec la patiente ou le couple, autour d'une information éclairée guidera la décision.

- Si la patiente est traitée avant la grossesse, une information anté-conceptionnelle doit être délivrée.
- A l'annonce de la grossesse, une adaptation thérapeutique coordonnée par un spécialiste peut être nécessaire et une planification détaillée du suivi de la grossesse et du postpartum élargi (6 mois à 1 an) doit être mise en place.

Quel que soit le traitement envisagé, pour délivrer une information la plus précise possible, il faut se référer aux recommandations les plus récentes, privilégier une monothérapie et utiliser les molécules les mieux connues.

Mais, au-delà de la prescription médicamenteuse, il est important de se préoccuper des conditions de vie, de la qualité du sommeil, de penser à la mise en place d'un soutien à la parentalité, d'un accompagnement familial, social... de proposer une approche psychothérapeutique (thérapie de soutien, PTI [psychothérapie interpersonnelle], relaxation thérapeutique...).

-
- RCP <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
 - Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de santé (ANSM) <https://ansm.sante.fr/>
 - Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Third edition. Elsevier. 2015
 - Jonville-Béra A-P, Vial T. Médicaments et grossesse_: prescrire et évaluer le risque. Elsevier Masson; 2012.
 - Centre de Référence des Agents Tératogènes. <http://lecrat.fr/>
 - Collège Français des Pathologistes (CoPath). Pathologie du développement : malformations congénitales. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_5/site/html/cours.pdf
 - InVS (institut de veille sanitaire) <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-ettraumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Point-sur-les-connaissances>
 - INSERM Surconsommation médicamenteuse des femmes enceintes en France (2011-2014). <https://presse.inserm.fr/surconsommation-medicamenteuse-des-femmes-enceintes-en-france/29879/>