

Médicaments et grossesse: comment prescrire?

Dr Anne Catherine Pereira Miozzari- SMPR
Février 2013

Vous suivez une patiente de 28 ans connue pour une spondylarthrite ankylosante sous traitement d'ibuprofène et de paracétamol à dose maximale dans le contexte de douleurs sacro-iliaques chroniques; elle décrit une aggravation des douleurs avec une diminution nette de la fonctionnalité associée à l'apparition de douleurs des deux chevilles avec des signes évoquant une enthésopathie. Elle est enceinte, à 22 semaines d'aménorrhée?

Que faites-vous?

Jeune femme de 31 ans, sans co-morbidités particulières, se présente aux urgences pour douleurs aiguës en FID irradiant en loge rénale D à 9/10; elle est enceinte de 2 mois.

Que faites vous?

Vous suivez une patiente qui présente depuis 3 mois des épigastralgies post-prandiales type brûlure, associées à une sensation de réplétion gastrique, avec nausées et diminution de l'appétit; la symptomatologie s'aggrave malgré l'application de mesures d'hygiène diététique (type d'aliments, fractionnement de la prise alimentaire,..). Elle est par ailleurs très stressée par la venue prochaine de ce premier enfant. Elle est enceinte de 7 mois et sa prise pondérale stagne depuis 3 semaines.

Que faites-vous?

Vous voyez aux urgences une patiente connue pour un asthme saisonnier (prise de Ventolin® en réserve seul); elle présente depuis 5 jours une rhinorrhée claire avec éternuements, associée à une toux invalidante surtout nocturne. Au status, la patiente a un état général conservé, est eupnéique avec une satO2 AA à 97%; vous constatez un écoulement postérieur clair abondant et l'auscultation pulmonaire révèle des sibilances expiratoires discrètes et diffuses. Le peak-flow est à 65% du prédit. Elle est enceinte de 2 mois ½. Elle n'a pas osé prendre son traitement de Ventolin®.

Que faites-vous?

Prise médicamenteuse chez la femme enceinte:

- 80% des femmes enceintes prennent un médicament, la moitié durant le premier trimestre
- 85-90% sur prescription médicale, donc 10-15% en auto-médication (30% début 80's- effet thalidomide)
- Principalement: analgésiques, spasmolytiques, antibiotiques, anti-anémifiants et antacides

- Seulement 30% à avoir été informé des risques éventuels liés à leur médication pendant la grossesse

- 1,5% avec prescription de médicaments formellement contre-indiqués pendant la grossesse

- 60% avec prescription de médicaments avec risque foetal avéré, mais bénéfices maternels pouvant être jugés comme supérieurs

- MPR: concerné?



60% des prescripteurs chez la femme enceinte!

Nouvelle équation pour le MPR:

➔ 2 patients en 1: la mère et le fœtus!

Nécessité d'adapter nos connaissances théoriques sur le traitement médicamenteux et leur application pratique: mise en balance du bénéfice maternel et du risque fœtal

➤ Adaptation: en fonction de quels facteurs?

Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte:

- Modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Elimination
- Risque de tératogénicité de la molécule

Absorption:

- Augmentation du pH gastrique
- Réduction de la motricité intestinale
- Peu de répercussions cliniques

Distribution:

- Augmentation du volume de distribution
- Diminution de la concentration de l'albumine
- Augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine

Métabolisme:

- Diminution de l'activité des CYP1A2 et 2C19
 - Augmentation de l'activité des CYP2C9, 2D6 et 3A4
 - Augmentation de l'activité des UGT1A4 et 2B7 (UDP-GlucuronosylTransferase)?
- Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit

Elimination:

- Augmentation de la filtration glomérulaire de 50% dès le 1^{er} trimestre, puis diminution dans les 3 dernières semaines
 - Augmentation probable de la sécrétion tubulaire aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestre
- Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit

Tératogénicité:

- Constellation d'anomalies observées chez le fœtus: mort fœtale, malformations anatomiques, effets physiologiques ou métaboliques, retard de croissance, naissance prématurée
- Conséquences possibles sur l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine et sur le développement de l'enfant

Agents tératogènes:

- Médicament(s)
- Agents infectieux (p.ex. rubéole)
- Toxiques (p.ex. alcool)
- Radiations
- Déficit vitaminique (acide folique et anomalies du tube neural)

Risque tératogène dépendant de :

▪ Période d'exposition:

- effet « tout ou rien » durant les 17 premiers jours post-conceptionnels

- période de sensibilité maximale de l'embryon à un agent tératogène entre le 17^{ème} et 40^{ème} jour post-conceptionnel (anomalies congénitales majeures)

Risque tératogène dépendant de :

▪ Posologie et durée du traitement = dose totale (rarement connue)

▪ Propriétés physico-chimiques du médicament (passage placentaire)

▪ Pouvoir tératogène intrinsèque de la molécule

▪ Pouvoir tératogène intrinsèque de la molécule:

- Données provenant des tests précliniques chez l'animal

- Chez l'Homme, données principalement issues des études de cohortes prospectives et de cas-contrôles rétrospectifs

- Revues systématiques de la littérature, case reports

- Données des centres de pharmacovigilance

Recommandations internationales actuelles: notion de compatibilité versus non compatibilité

▪ La compatibilité n'exclut pas le risque, mais celui-ci est considéré comme faible et non sévère sur la base des données scientifiques à disposition

▪ La non compatibilité se fonde sur des preuves avérées de tératogénicité

En pratique:

- Se départir de nos préjugés éventuels (souffrance et maternité,...)
- Explorer avec la patiente ses représentations sur la maladie et les traitements, notamment dans le contexte de la grossesse, et ses attentes
- Identifier des facteurs de stress psycho-sociaux éventuels influençant le décours de la maladie et les prendre en soin
- Instaurer un climat de confiance et d'écoute attentive pour établir un partenariat durable avec la patiente tout au long de la grossesse

- Toujours envisager et proposer des mesures non pharmacologiques, si applicables (physiothérapie, acupuncture, relaxation,...)
- Choisir avec la patiente un traitement médicamenteux supposé efficace dans la problématique médicale présentée

- Evaluer la balance entre bénéfice maternel et risque fœtal en fonction de la période de grossesse et des données scientifiques à disposition sur la molécule donnée

➢ Ne pas oublier que le risque de malformation spontanée dans la population générale est de 3-5%: notion à intégrer pour une lecture critique de la littérature!

Ressources disponibles sur les risques tératogènes liés aux médicaments:

- Compendium Suisse des médicaments
- Briggs G, Freeman R., Sumner Y. Drugs in pregnancy and lactation-9th edition, Elsevier 2011
- MEDICAMENTS, GROSSESSE ET LACTATION
DELALOYE J.-F., Médecine et Hygiène, 2006
- Médecins gynéco-obstétriciens référents des patientes
- Centre Suisse de Tératovigilance (STIS), Division de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques 1011 CHUV Lausanne
http://www.chuv.ch/pcl/pcl_home.html

- Service de pharmacologie et toxicologie cliniques HCUG-
http://pharmacoclin.hug-ge.ch/activites_clinique/pharma_mission.html
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) :
www.lecrat.org
- « Reprotox » Micromedex Healthcare series-: www.thomsonhc.com
(abonnement payant)
- Recherche Medline

Devant l'ordonnance, ne pas oublier de:

- Informer la patiente des bénéfices et risques potentiels du traitement médicamenteux
- Favoriser la monothérapie médicamenteuse
- Choisir la plus faible dose efficace
- Choisir une molécule à courte demi-vie
- Fixer PRDV: réévaluer régulièrement la poursuite et la posologie du traitement selon la réponse clinique

Vous suivez une patiente de 28 ans connue pour une spondylarthrite ankylosante sous traitement d'ibuprofène et de paracétamol à dose maximale dans le contexte de douleurs sacro-iliaques chroniques; elle décrit une aggravation des douleurs avec une diminution nette de la fonctionnalité associée à l'apparition de douleurs des deux chevilles avec des signes évoquant une enthésopathie. Elle est enceinte, à 22 semaines d'aménorrhée?

Que faites-vous?

Paracétamol:

- Compatibilité avec la grossesse du 1^{er} au 3^{ème} trimestre, même en prise prolongée
- Basée sur données animales et humaines associées au long recul d'utilisation
- Etudes récentes: risque d'augmentation d'asthme chez l'enfant exposé et risque accru de cryptorchidie chez le nouveau-né de sexe masculin
- Données actuelles ne permettent pas (encore?) de retenir ces associations

AINS « classiques »-inhibiteurs non sélectifs COX1+2:

- Nombreuses études humaines (cohortes populationnelles et de cas contrôlés): pas d'évidence pour risque tératogène au premier trimestre
- Association AINS et défaut septum ventriculaire, fentes palatines, avortement spontané: risque absolu faible

- Fermeture du canal artériel foetal in utero via les propriétés inhibitrices des prostaglandines
 - Mort fœtale
 - Hypertension pulmonaire non réversible du nouveau-né
 - Oligurie et insuffisance rénale fœtales

AINS contre-indiqués dès la 24^{ème} semaine d'aménorrhée!

Acide acétylsalicylique:

- Peu utilisée dans le contexte antalgique notamment de manière chronique

- A faible dose < 325 mg/j - donc dose non antalgique -, pas de morbidité fœtale ou du nouveau-né mise en évidence

- Risques décrits aux doses supérieures pendant toute la grossesse

Opiïdes faibles

- Tramadol :

- Données humaines limitées, mais rassurantes

- Etudes animales: Pas d'effet tératogène mis en évidence

- Chez la femme, association entre prise de tramadol à posologie usuelle au 1^{er} trimestre et risque accru d'avortement spontané

Opiïdes faibles

- Codéine:

- Nombreuses études humaines rassurantes

- Limiter utilisation en fin de grossesse: association avec augmentation des césariennes en urgence et des hémorragies du post-partum

- Etude récente (2011): association avec « défauts cardiaques congénitaux » et prise de codéine en début de grossesse
 - définition des défauts cardiaques congénitaux peu claire
 - risque absolu: 0,06%!

Opiïdes faibles

▪ Utilisation au 3^{ème} trimestre:

- Risque de syndrome de sevrage du nouveau-né (irritabilité, trémulations, troubles du tonus,...)
- Risque de dépression respiratoire du nouveau-né
- Diminution progressive de la posologie des opiïdes faibles pendant le dernier mois de grossesse recommandée

Jeune femme de 31 ans, sans co-morbidités particulières, se présente aux urgences pour douleurs aiguës en FID irradiant en loge rénale D à 9/10; elle est enceinte de 2 mois

Que faites vous?

Opiïdes forts

▪ Morphine:

- Données animales et humaines nombreuses et rassurantes
- Association avec un risque d'hernie inguinale chez le nouveau-né: signification statistique incertaine
- Premier choix dans la douleur intense et aiguë tout au long de la grossesse

Opiïdes forts

▪ Utilisation au 3^{ème} trimestre:

- Risque de syndrome de sevrage du nouveau-né (irritabilité, trémulations, troubles du tonus,...)
- Risque de dépression respiratoire du nouveau-né
- Diminution progressive de la posologie des opiïdes forts pendant le dernier mois de grossesse indiquée

Vous suivez une patiente qui présente depuis 3 mois des épigastralgies post-prandiales type brûlure, associées à une sensation de réplétion gastrique, avec nausées et diminution de l'appétit; la symptomatologie s'aggrave malgré l'application de mesures d'hygiène diététique (type d'aliments, fractionnement de la prise alimentaire,...). Elle est par ailleurs très stressée par la venue prochaine de ce premier enfant. Elle est enceinte de 7 mois et sa prise pondérale stagne depuis 3 semaines.

Que faites-vous?

IPP

- Nombreuses et rassurantes données publiées chez femmes exposées en cours de grossesse, à tous les trimestres

Anti-émétiques

- Métoprolamide: chez l'être humain, expérience avec son utilisation pour environ 1000 dyades mère-enfant, dont environ 330 avec exposition durant le premier trimestre. Aucun effet néfaste sur le nouveau-né décrit. Aucun effet tératogène ou embryotoxique en expérimentation animale.
- Dompéridone: données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse très peu nombreuses, mais recul important et aucun élément inquiétant retenu à ce jour. Chez l'animal, les résultats des études sont contradictoires.

Vous voyez aux urgences une patiente connue pour un asthme saisonnier (prise de Ventolin® en réserve seul); elle présente depuis 5 jours une rhinorrhée claire avec éternuements, associée à une toux invalidante surtout nocturne. Au status, la patiente a un état général conservé, est eupnéique avec une satO2 AA à 97%; vous constatez un écoulement postérieur clair abondant et l'auscultation pulmonaire révèle des sibilances expiratoires discrètes et diffuses. Le peak-flow est à 65% du prédit. Elle est enceinte de 2 mois ½. Elle n'a pas osé prendre son traitement de Ventolin®.

Que faites-vous?

Vasoconstricteurs nasaux (phényléphrine – Néo-Citran®!-, pseudo-éphédrine, xylo- et oxymétazoline)

- Le passage systémique des vasoconstricteurs administrés par voie nasale n'est pas négligeable.
- Absence d'études contrôlées chez l'animal et la femme enceinte
- Lavage au sérum physiologique et mouchage: traitement de première intention des rhinites aiguës et chroniques
- A éviter, sauf si indication absolue; privilégier éphédrine et phényléphrine en respectant les posologies et durée de traitement courte.
- Les vasoconstricteurs oraux sont contre-indiqués tout au long de la grossesse.

B-2 mimétiques

- Par voie inhalée, le passage systémique des bêta-2 stimulants est faible. De ce fait, les effets indésirables avec cette voie d'administration sont rares à posologie usuelle.
- Salbutamol: les données chez les femmes exposées au salbutamol en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes .
- Formotérol / salmétérol: données nombreuses et rassurantes

Corticoïdes

- Les nombreuses données chez les femmes enceintes traitées par corticoïdes, quelles que soient la molécule et la voie d'administration, sont rassurantes
- Des retards de croissance intra utérins et des petits poids de naissance ont été signalés chez des enfants de mère traitée au long cours par des corticoïdes (par voie générale ou locale) dans le cadre de pathologies chroniques (lupus, asthme, greffe d'organe ...). Le rôle propre de la maladie ne peut être exclu.

Corticoïdes

- Privilégier budésonide, béclométhasone et fluticasone pour la voie inhalée
- Privilégier prednisolone, prednisone et méthylprednisolone pour les voies orales ou i.v. si indiquées

Anti-histaminiques H1

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées aux anti-H1 tels la cétirizine, la desloratadine, la fexofénadine, la lévocétirizine et la loratadine en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.



Toujours traiter de manière optimale un asthme décompensé chez une femme enceinte

Take home messages:

- Vous serez amenés dans votre pratique clinique à prescrire des médicaments chez la femme enceinte!
- N'oubliez pas que chaque patiente en âge de procréer est potentiellement une future maman
- Vous avez la responsabilité d'informer vos patientes des risques liés à la prise médicamenteuse pendant la grossesse
- Vous pouvez être préventif afin de limiter l'auto-prescription
- Vous pouvez devenir compétent en la matière!

Merci pour votre attention!

Bibliographie:

- Andrade Se et al. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;191:398-407.
- Lacroix I et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000;356:1735-6.
- Pereira Miozzari A.C et al. Pain medication during pregnancy. RMS 2012;347:1389-94.
- Briggs G, Freeman R., Sumner Y. Drugs in pregnancy and lactation-9th edition, Elsevier 2011
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) : www.lecrat.org

B-2 mimétiques de courte durée d'action

- Salbutamol: les données chez les femmes exposées au salbutamol en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes .

B-2 mimétiques d'action prolongée

- formotérol / salmétérol: voie inhalée préférable en raison d'un faible passage systémique

Par voie orale, injectable ou rectale, les bêta-2 stimulants peuvent entraîner, en particulier à fortes doses, une tachycardie fœtale et/ou néonatale parallèle à la tachycardie maternelle, ainsi que des perturbations de la glycémie néonatale en cas d'exposition avant l'accouchement. Ces effets sont transitoires .Par voie inhalée, à posologie usuelle, aucun effet de ce type n'a été rapporté.