



Colloque VD- GE, 3 Octobre 2013

Médicaments, grossesse & allaitement Principes de base

L. Rothuizen
Pharmacologie clinique
Lausanne CHUV



Grossesse et médicaments



Risque fœtal:

- Anomalies congénitales
- Foetotoxicité
- Risque carcinogène

Risque maternel:

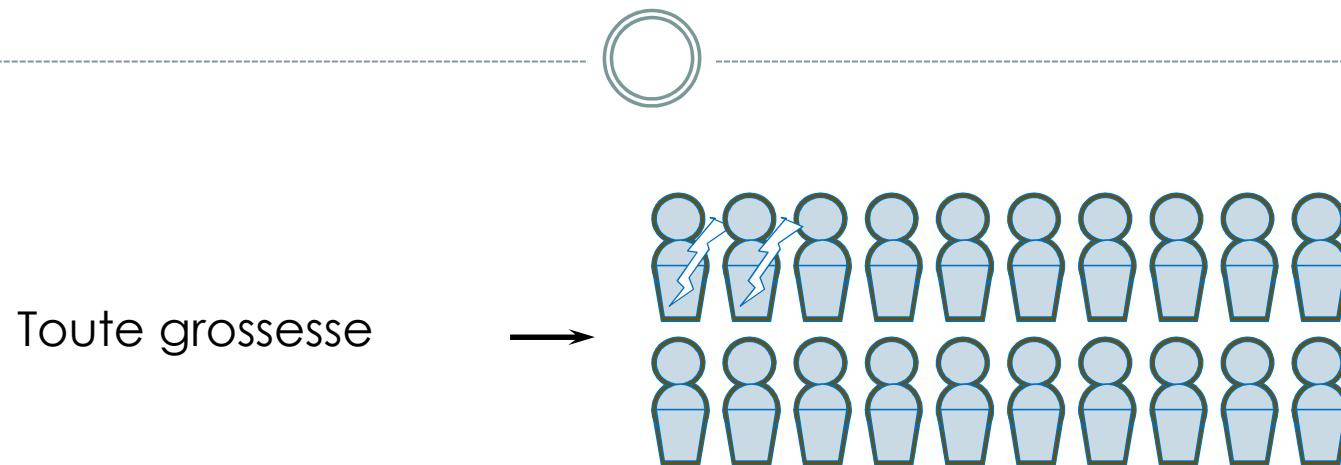
- « To treat or not to treat »
- Non- efficacité
- Toxicité
- Complications fœto-maternelles
(risque infectieux, hémorragique, prématurité, etc.)

Etiologie des anomalies congénitales



Origine inconnue (probablement multifactorielle, y.c. médic. non rapportés, alcool/drogues)	50-70 %
Facteurs génétiques ou mutations spontanées	15-20 %
Anomalies chromosomiques (trisomie, délétions partielles, etc.)	5 %
Facteurs environnementaux (infections ou pathologies maternelles ex. diabète, épilepsie ; produits chimiques, radiations, hyperthermie, médicaments)	10 %
Médicaments :	1-2 %

Risque Malformatif de Base



Malformations majeures : 2 – 3 % (1 – 5 %)

Cardiopathies	0.31 %	Hypospadias	0.08 %
Spina bifida	0.16 %	Anom. oeil	0.08 %
Anom. faciales	0.15 %	Anom. membres	0.08 %
Anencephalie	0.10 %	Anom. reins	0.06 %
Anom. oreilles	0.10 %	Anom. digestives	0.06 %

Types de Malformations



Malformations majeures :

taux de base = **3 %** (période néonatale)

= 8 % en incluant anomalies reconnues *tardivement* (neurologiques / comportementales)

Requièrent un traitement chirurgical ou médical, ou avec importance cosmétique

Malformations mineures :

répercussions médicales minimes ou cosmétiques,

= **5-10 %** supplémentaires

Cheklist grossesse



Exhaustivité des données?

Temporalité (préconception; 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres; risques néonataux)

Grossesse inattendue vs Grossesse anticipée

Epidémiologie, tératovigilance

Médicaments de choix

Rapport utilité/ risque maternel/ fœtal

Conseil préconceptionnel – optimisation du traitement

Prédiction biologique du risque malformatif

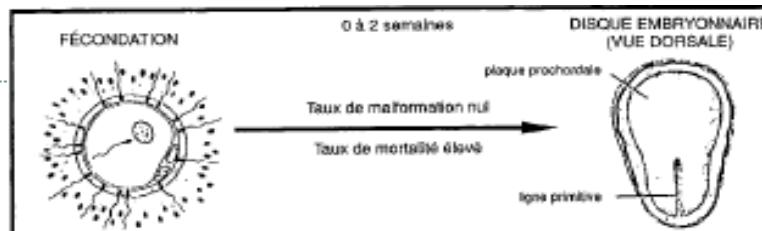
Propriétés du médicament

Génotoxicité, tératogenèse, foetotoxicité

Impact de la grossesse - adaptation posologique

Périodes de sensibilité aux tératogènes

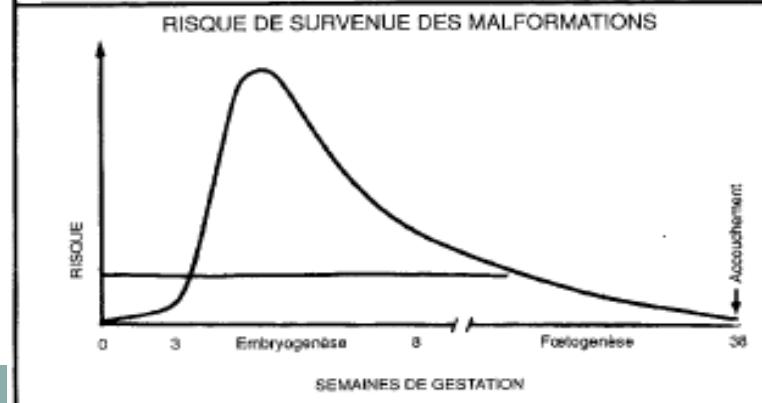
Semaines 0-2



Semaines 3-8

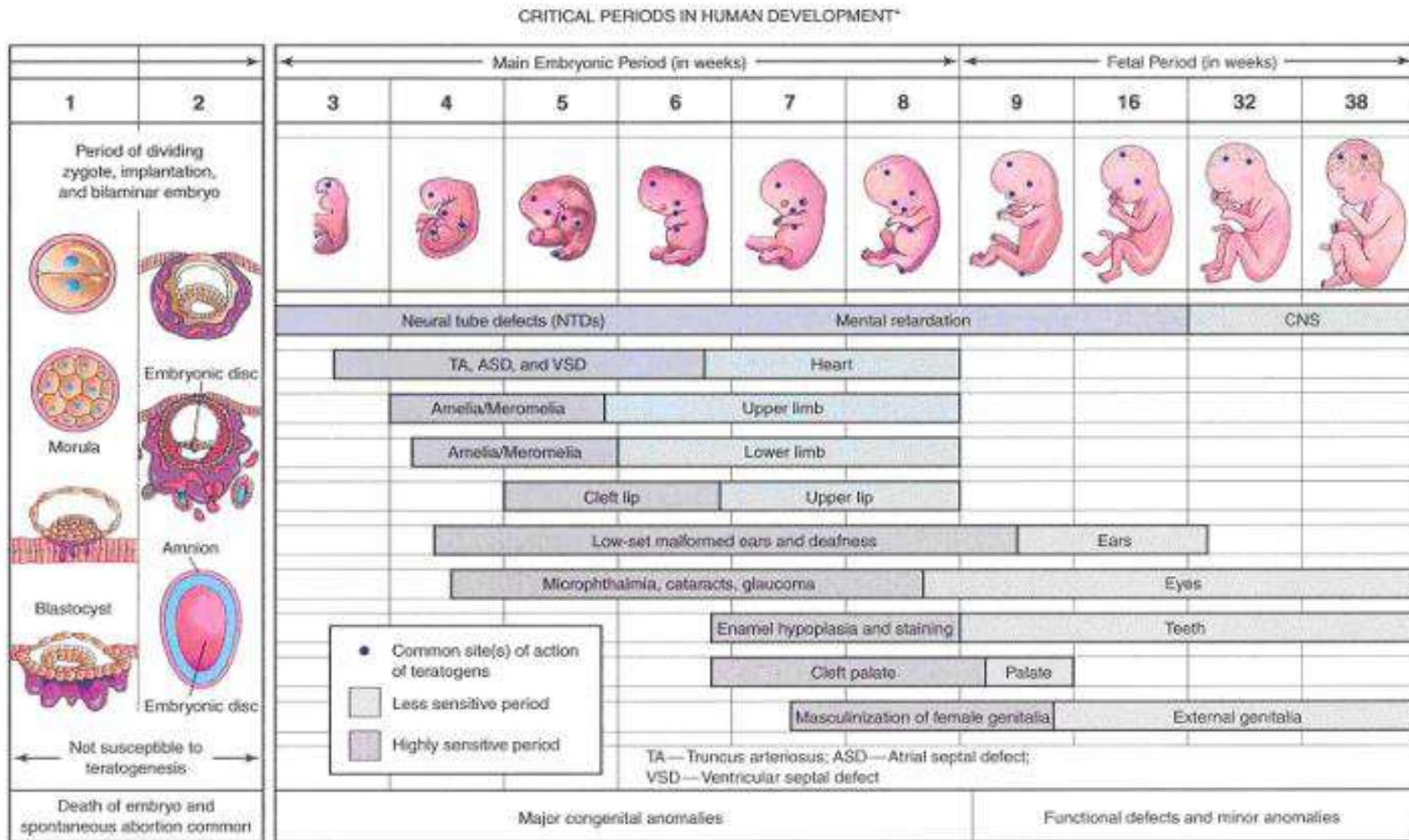


Semaines 9-38



Pagès R et Belaïsch G.
Embryologie médicale 8^e édition

Périodes Critiques du Développement Embryofoetal



*Mauve denotes highly sensitive periods when major birth defects may be produced.

Risques durant le 1^{er} Trimestre



Période du « tout ou rien »

Développement précoce (1 - 2 semaines post-conception)

Protection relative: exposition à un toxique -> soit réparation complète, soit lyse de l'oeuf

Organogenèse

De la semaines 3 à 8 (-10) post-conception.

Période la plus sensible pour des embryopathies majeures

majeures, agénésie, duplication, migration erratique, défaut de fusion, etc...

Risques durant le 2^e Trimestre



Croissance fœtale : foetotoxicité, ischémie, troubles de croissance; déformations; induction de tumeurs

Toxicité maternelle : retard de croissance
(troubles métaboliques, troubles irrigation placentaire)

Développement SNC : tératologie comportementale ?

Exposition médicamenteuse *in utero* → conséquences psychomotrices durant l'enfance?

Risques durant le 3^e Trimestre



Adaptation à la naissance : **complications néonatales** cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, hépatiques, rénales, etc.

Homéostasie SNC : **syndromes de sevrage** (opioïdes, médicaments psychotropes, etc.)

Accouchement : **complications obstétricales**

Grossesse Inattendue



Evaluer rétrospectivement le risque

Rassurer le plus souvent

(mais risque de base, inhérent à toute grossesse !)

Si risque augmenté :

Donner information complète

Quantifier le risque (léger/moyen/élevé)

Envisager US détaillé (rarement caryotype)

Selon résultat, envisager IVG ? (selon convictions)

Tératovigilance - notifier

Traiter une Femme Enceinte



Confirmer l'indication

Analyse bénéfice / risque fœtal et maternel

Exclure une contre-indication individuelle

Choisir le médicament le plus sûr
(souvent parmi les plus anciens)

Adapter éventuellement la posologie

Prescrire la plus petite dose efficace,
pendant la période la plus courte

Conseil préconceptionnel



Peu de traitements contre-indiquent la grossesse

Ne pas supprimer sans autre un médicament utile!

Pas de changement systématique, mais petits
ajustements (choix du médicament le plus sûr)

Prévoir d'adapter les posologies de cas en cas

Prévenir les défauts de fermeture du tube neural (ac.
folique 1 (-4) mg/j déjà avant conception)

Informer sur les autres facteurs de risque
(alcool, tabac, év. âge)

Risque individuel et communautaire



Incidence de base ~3%

Augmentation du risque relatif après exposition

1.5 x

Incidence actuelle ~4.5%

Pour 80'000 femmes enceintes exposées

3% ⇒ 2400

4.5% ⇒ 3600

1200 enfants malformés supplémentaires...

Situation individuelle

Augmentation limitée du risque

Chance d'avoir un enfant sain passe de 97% à 95%

Santé publique

Conséquences significatives de l'augmentation du risque

Médicaments Définitivement Tératogènes



Dérivés coumariniques: Malformations squelettiques et SNC

Rétinoïdes: Anomalies SNC, faciales,
cardiovasculaires

Antithyroïdiens: Goitre, hypothyroïdisme, anomalies
cutanées

Androgènes: Masculinisation du fœtus féminin

Diéthylstilbestrol: Malformations génito-urinaire et tumeurs

Misoprostol: Paralysies et malformations membres
(Möbius)

Tétracyclines: Anomalies os et dents

Phénytoïne, valproate: Malformations SNC, retard
développemental

Topiramate, (lamotrigine): Fentes labio-palatinas

Médicaments Définitivement Tératogènes



Mycophénolate: Anomalies oreille externe/moyenne, malformations faciales (fentes labio-palatines)
Plus rare: anomalies des membres distaux, œsophage, reins et cœur

Méthotrexate, antimétabolites: SNC, malformations membres

Agents alkylants: SNC et autres anomalies, tumeurs

Thalidomide: Malformations membres, anomalies viscérales

Ergotamine, amphétamines: Ischémie fœtale, malformations, mort

ALCOOL ! SNC, malformations faciales, comportement
(...)

Problèmes Médicamenteux Néonataux



- Anticancéreux:** cytopénies, retard de croissance intra-utérin, induction tumeur
- Antidiabétiques:** hypoglycémie
- Diurétiques:** troubles électrolytiques, (hypoglycémie)
- ACE inhibitors:** insuffisance rénale
- Dérivés coumariniques:** hémorragies internes
- AINS:** HT pulmonaire, insuffisance rénale
- Sulfonamides:** ictère nucléaire, hypoglycémie
- (Aminoglycosides):** (toxicité auditive et vestibulaire)
- Anti-histamines:** fibroplasie rétrolentale?
- Psychotropes:** altérations neurocomportementales

En l'an 2012...



Phocomélie sur thalidomide

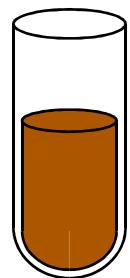
Prédiction Biologique

Test de Ames

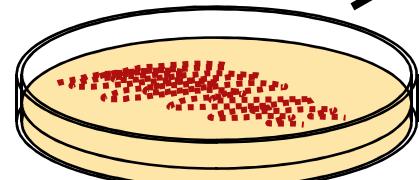
Médicament



Micro-somes
hépa-tiques



Culture



Salmonelles His-dépendantes



Détection
des
mutations
inverses

Tests de Génotoxicité



But :

Déetecter les substances induisant des dommages génétiques directement ou indirectement (tératogènes ou carcinogènes potentiels)

Exigences (ICH S2B) :

Pour tout nouveau composé destiné à être administré à l'homme :

- Test de mutation génétique bactérienne (Ames),
- Évaluation cytogénétique des atteintes chromosomiques sur des cellules de mammifères,
- Recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle hématopoïétique

Toxicité Reproductive



But :

Révéler les effets d'une substance sur les différentes composantes de la reproduction des mammifères

Exigences (ICH S5A) :

- Fertilité et développement embryonnaire précoce (numération du conceptus, poids, histologie gonades)
- Effets sur le développement embryo-foetal (2 espèces) (poids, prise nourriture, histologie foetus/placenta, malformations)
- Effets sur le développement périnatal et postnatal (parturition, durée de portage, viabilité progéniture, malformations, poids, comportement)

La grossesse et l'allaitement sont souvent une contre-indication (du moins relative) selon le fabricant



Catégories de Risque (selon FDA)

Classe	Données animales	Données femme enceinte	Evaluation
A	Etudes négatives	Etudes contrôlées négatives	Pas de risque connu
B	Etudes négatives... OU: effets toxiques...	...et absence d'études contrôlées ...mais études contrôlées négatives	Risque peu vraisemblable
C	Effets toxiques OU: études non disponibles	Pas d'études contrôlées	Evaluer bénéfice / risque
D	Evidences de risque	Evidences de risque	Bénéfices peuvent être acceptables malgré risque
X	Anomalies fœtales (ou toxicité évidente)	Anomalies fœtales (ou toxicité évidente)	Risques dépassent largement bénéfices

Catégories de Risque: Suisse



Disparition des classes de risque de l'information sur le médicament

Remplacement par des « phrases de risque »:
données pré-cliniques & cliniques + message « pratique »
Dans les faits, souvent peu utile !

« Il y a peu de données cliniques chez la femme enceinte. L'innocuité de ... n'a pas été établie pendant la grossesse, mais ... diffuse dans le sang du cordon et le liquide amniotique. ... ne doit pas être administrée aux femmes enceintes, sauf en cas d'indication claire »

www.okpharm.ch



Grossesse et médicaments = danger

Le pharmacien OK Pharm
connaît l'efficacité et les risques



SVPh 2008

Modifications Pharmacocinétiques durant la Grossesse



Absorption

Motilité gastro-intestinale



Fonction pulmonaire



Circulation cutanée



Distribution

Volume plasmatique



Eau corporelle totale (+~8L)



Protéines plasmatiques



Déposition de graisse (+~25%)



Métabolisme

Activité hépatique

↑ (↓)

Excrétion

Filtration glomérulaire



Pharmacocinétique Maternelle



Table 2. Summary of pregnancy-induced effects.

	First trimester	Second trimester	Third trimester
CYP1A2	↓ 33%	↓ 50%	↓ 65%
CYP2A6	No data	↑ 54%*	↑ 54%*
CYP2C9			↑ 20%
CYP2C19	No data	↓ 50%	↓ 50%
CYP2D6	No data	No data	↑ 50%
CYP3A4	No data	No data	↑ variability‡
UGT1A4§	↑ 200%	↑ 200%	↑ 300%
monotherapy with inducers	↑ 65%	↑ 65%	↑ 90%
UGT2B7	No data	No data	↑ variability‡
Renal clearance	↑ 20 – 65%	↑ 20 – 65%	↑ 20 – 65%

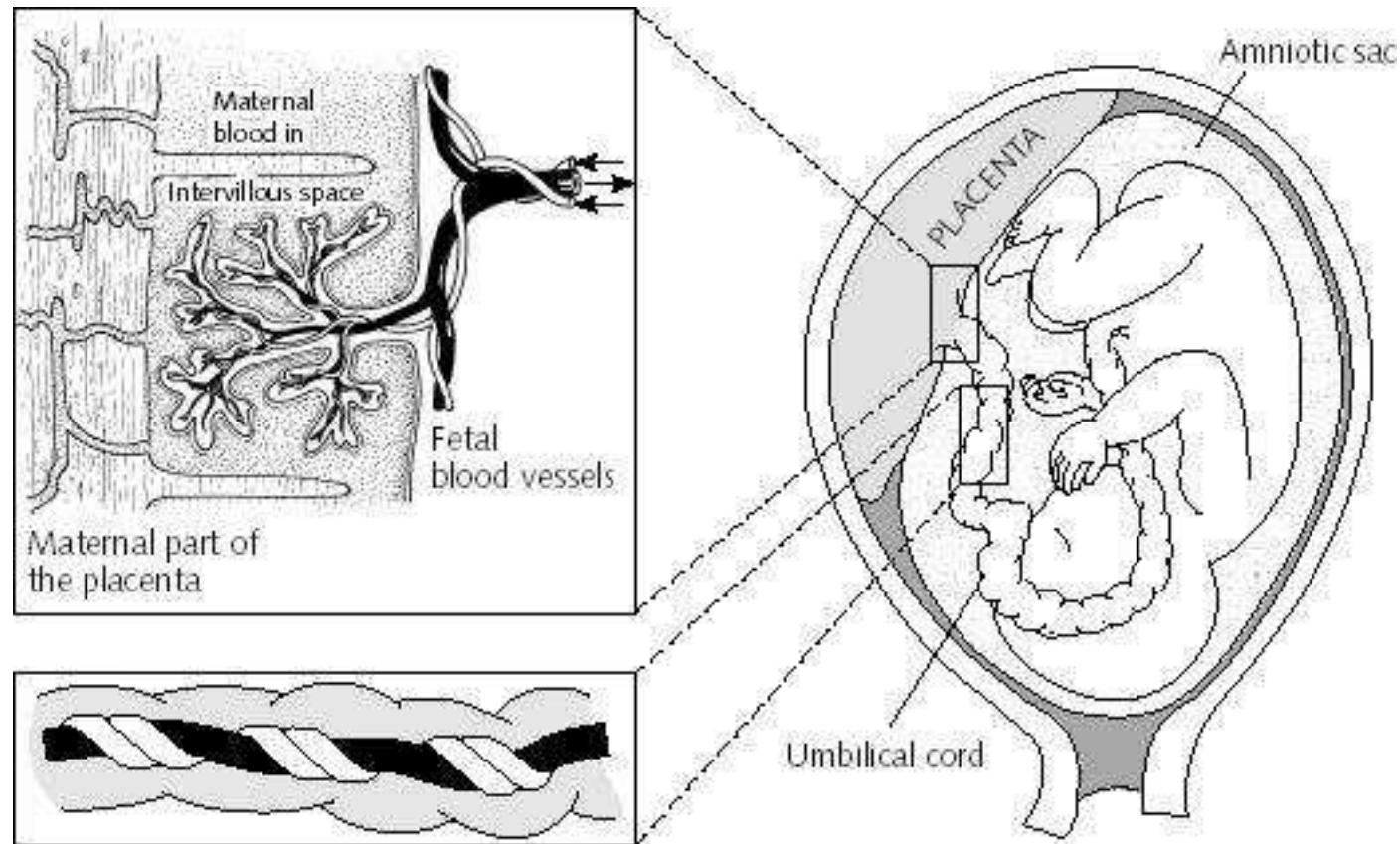
*Based on combined second and third trimester data. No data on separate trimesters.

†Increased with all. Extent highly variable depending on drug studied.

§See text for discussion of the decreased effect of pregnancy on patient on enzyme inducing drugs prior to pregnancy.

UGT: Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase.

Organisation du Placenta Mature



Passage transplacentaire



Transfert par **diffusion simple** : la plupart des médicaments

Rôle du **gradient C_{libre}** + propriétés physico-chimiques:

- poids moléculaire
- solubilité eau / lipides (liposolubilité : ↑ transfert)
- ionisation de molécule (charge électrique : ↓ transfert)

Transport facilité (transporteur)

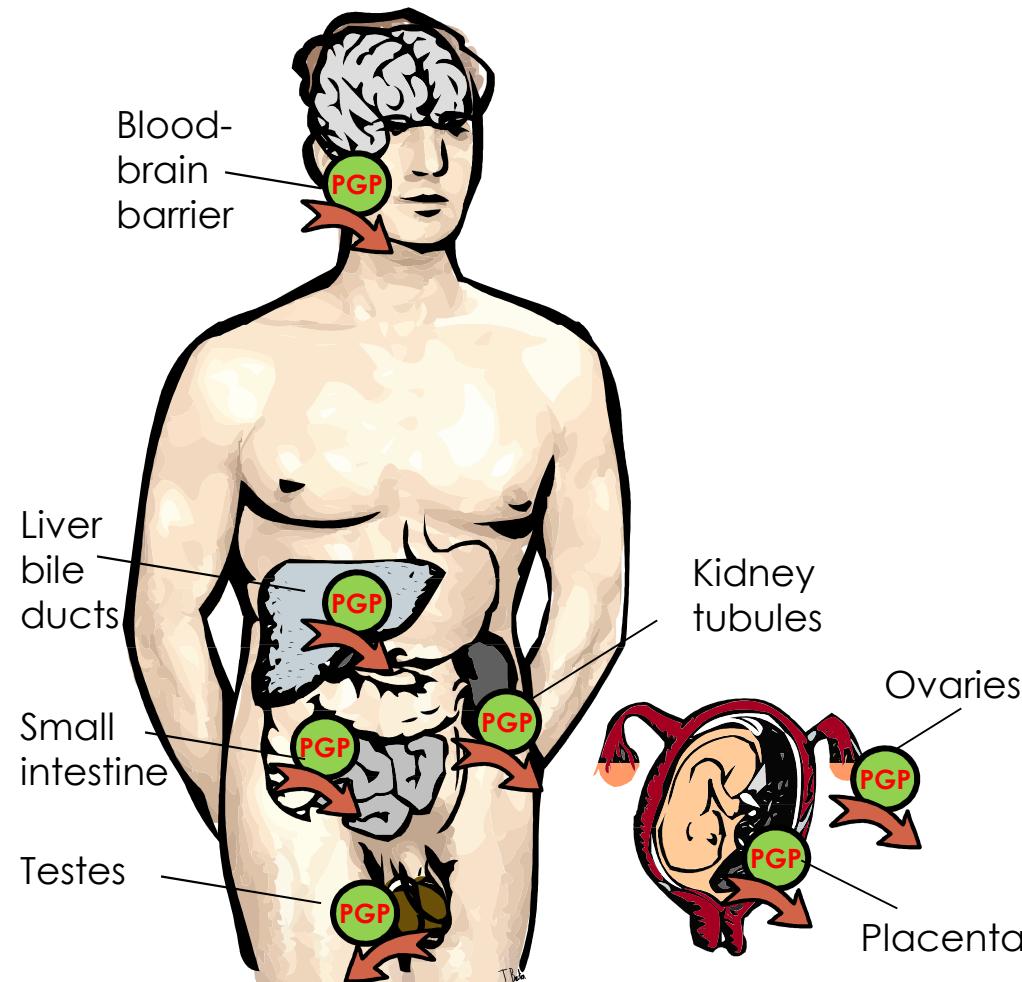
- glucose

Transports actifs (énergie!)

- ac. aminés, médic. apparentés
- renvoi vers la mère : glycoprotéine P (PGP)

Autres : endocytose ; pores (communication directe)

Passage placentaire



*Marzolini C et al.
Clin Pharmacol Ther. 2004; 75(1):13-33*

Disposition Fœtale des Médicaments



Voie principale d'excrétion : placenta (diffusion)

Liquide amniotique = compartiment fœtal, duquel les médicaments excrétés par les reins du fœtus peuvent être réabsorbés (= avalés)

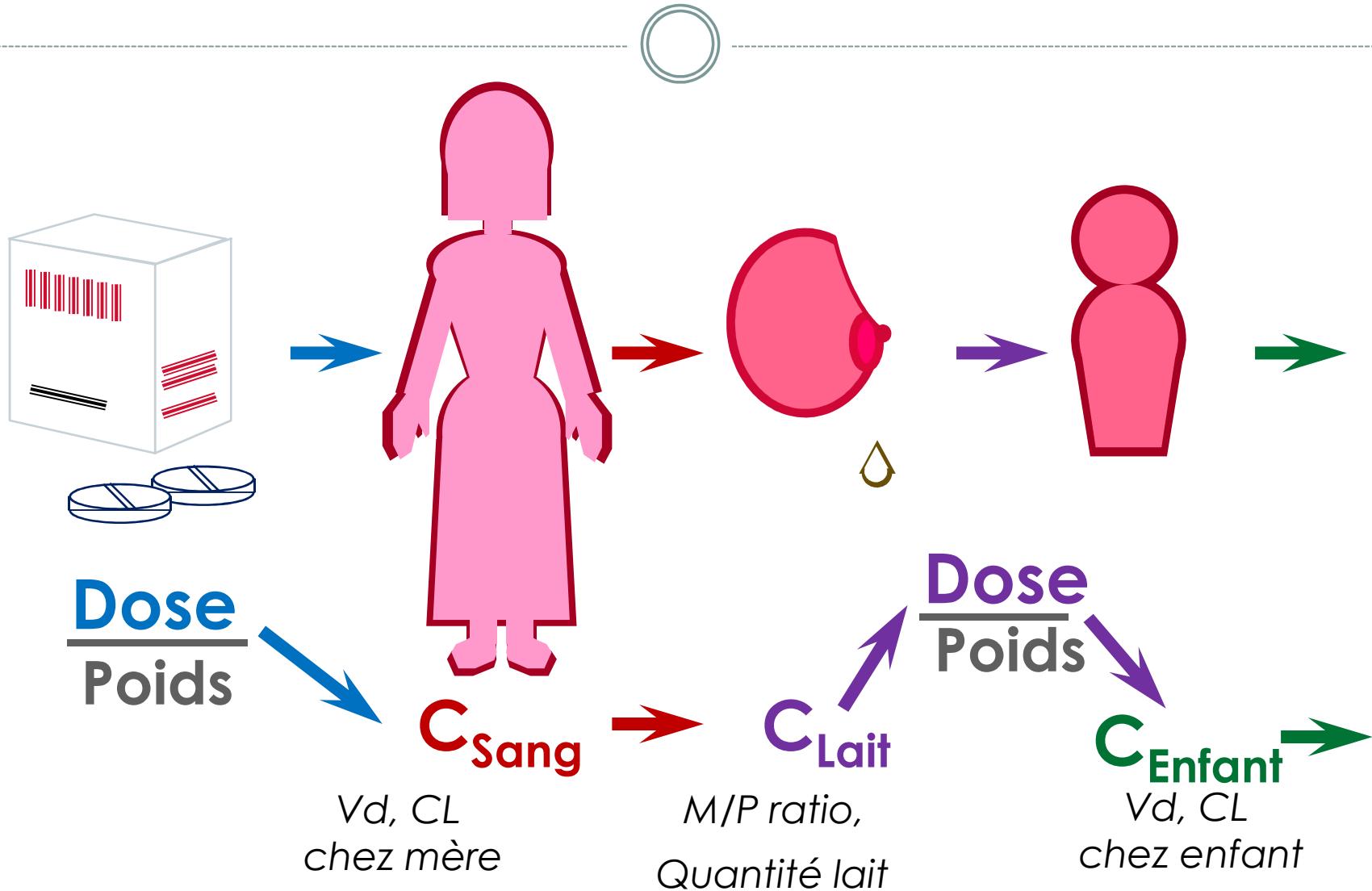
Faible activité métabolique du foie fœtal

(oxydation/ glucuronidation), malgré enzymes microsomaux (CYP_{450}) présents, parfois différents ($CYP3A7$)

Accumulation de métabolites menant à un excrétion rénale dans le liquide amniotique

« Intérêt » de l'immaturité hépatique (évite *ion trap*) et du transport placentaire vers la mère (PGP)

Exposition via le Lait Maternel



Dose à l'Enfant



Dose absolue à l'enfant :

$$D_e = C_m \text{ [mg/l]} \times M/P \times V_{lait} \text{ [l]}$$

C_m = Concentration maternelle (au pic)
(déterminée par la pharmacocinétique)

M/P = Milk-to-Plasma ratio
(analyse sur quelques cas)

V_{lait} = 800 ml pour un allaitement installé
(ou env. 1/6^{ème} poids, ou 150-200 ml/kg/j)

Dose relative à l'enfant :

$$DRE = D_e \text{ [mg/kg/j]} / D_{maternelle} \text{ [mg/kg/j]}$$

Niveau d'exposition



% Dose/kg mère

1 10 20

Citalopram	Blue	Brown	
Fluoxetine		Brown	Blue
Fluvoxamine	Grey	Blue	
Paroxetine	Blue	Brown	
Sertraline	Blue	Brown	
Amitriptyline		Brown	
Imipramine	Blue	Brown	
Maprotiline		Brown	
Bupropion		Brown	
Venlafaxine		Brown	

% Dose/kg mère

1 10 20

Haloperidol	Brown	Blue	
Chlorprothixene	Brown		
Olanzapine	Blue	Grey	
Risperidone		Brown	
Lithium		Blue	Blue
Diazepam	Blue	Brown	Blue
Clonazepam		Brown	
Carbamazepine	Blue	Brown	
Phenobarbital		Blue	Brown
Valproate	Blue	Brown	

Cheklist allaitement



Dose relative à l'enfant <10%?

Cave: polythérapie , interactions, métabolites actifs

Risque de toxicité? Absorption chez l'enfant et/ou métabolisation chez l'enfant?

Biodisponibilité, prématureté, dysfonction organique,...

Le médicament est-il utilisé en thérapeutique pédiatrique?

Dose, indication,...

Profil toxicologique/ pharmacologique de la substance?

Mécanisme d'action, effets indésirables connus, ...

Influence éventuelle sur la production de lait?

Médicaments contre-indiquant l'Allaitement



Médicament

Alcool (même modéré)

**Agents alkylants,
thio-uracile,
radiopharmaceutiques**

**Amphétamines, cocaine,
ecstasy**

Benzodiazépines, sédatifs

**Bromocriptine et autres
agonistes dopaminergiques**

**Ergotamine et dérivés de
l'ergot**

Héroïne

Lithium

Iode, amiodarone, contrastes

Effets chez le Nourrisson

Léthargie, troubles de la croissance

Crainte d'effets génétotoxiques

Irritabilité, tremor, vomissement,
convulsions

Léthargie

Inhibent la production du lait

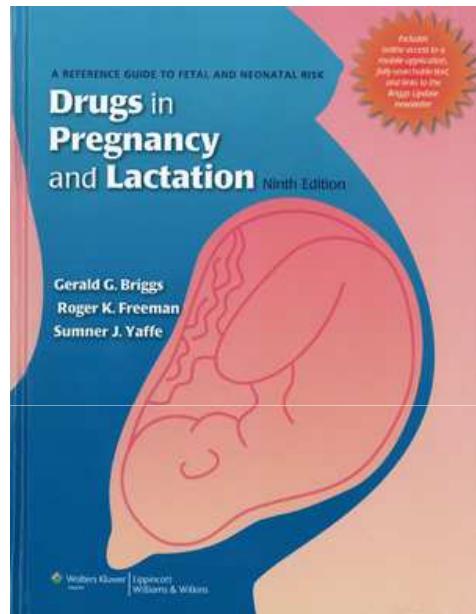
Ergotisme

Tremor, anorexie, vomissements

Intoxication au lithium

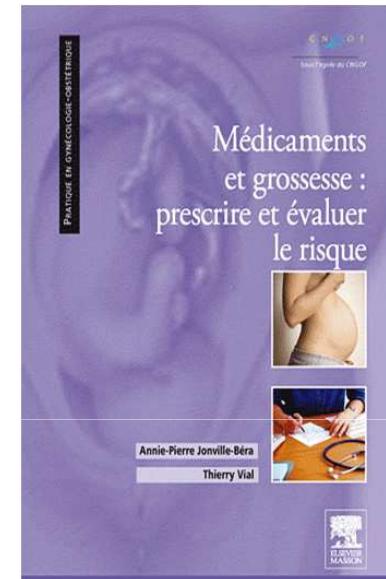
Hypothyroïdie

Ouvrages de Référence

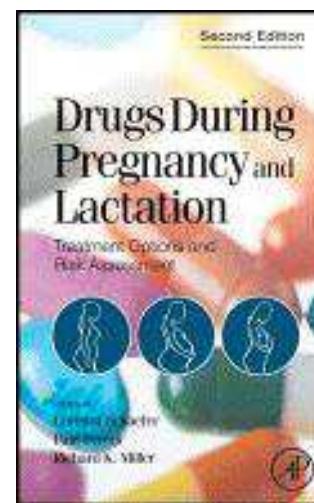


Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J.
Drugs in pregnancy and lactation.
9th edition, 2011

Jonville-Béra A-P, Vial T.
Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque
2012



Schaefer, C., Peters, P.W.J., Miller, R.K.
Drugs during pregnancy and lactation. 2nd edition, 2007
/ 8 Auflage 2011 (all.)



www.lecrat.org

CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte - Microsoft Internet Explorer provided by le CHUV

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Précédente Rechercher Favoris OK Liens

Adresse http://www.lecrat.org/

Le CRAT Le Site Contact Liens

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS

MÉDICAMENTS
VACCINS
DEPENDANCES
PATHOLOGIES
IMAGERIE
EXPOSITIONS PATERNELLES

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Service d'information sur les risques pendant la grossesse des médicaments, vaccins, radiations et dépendances : effets tératogènes ou malformatifs (malformations), effets néonataux ...

Le site du CRAT est destiné aux professionnels de santé.

Toutes les informations prévues ne sont pas encore en ligne. Si vous ne trouvez pas réponse à votre interrogation, nous vous invitons à contacter le CRAT.

Epilepsie et grossesse
=> Les antiépileptiques

Migraine
=> Traitement de fond
Traitement de la crise

Vaccin grippe
On peut vacciner quel que soit le terme de la grossesse
=> Vaccin grippe

Poux et gale chez la femme enceinte
=> Poux
=> Gale

Protection contre les moustiques et tiques
=> Les répulsifs

Substitution nicotinique
Pas d'effet tératogène à ce jour

Terminé Internet

démarrer Pharmactuel2007.ppt MedicGrossLactTB.ppt 5 Internet Explorer 2 Microsoft Word f... 15:42

Autres sites & sources



<http://www.embryotox.de> (gratuit, allemand)

<http://www.reprotox.org/> (accès payant)

PubMed

Avis Centre en conseil sur le risque tératogène (ENTIS)

Allaitement:

<http://toxnet.nlm.nih.gov/> (gratuit): LactMed

Fonctionnement du STIS



Conclusion



Activité de consultation qui requiert:

Des données exhaustives concernant le cas

Une expérience clinique

Evaluation du risque/bénéfice en intégrant toutes les dimensions du problème

Un appuis sur des sources fiables

Evaluation critique des données disponibles et du degré des évidences (y.c. le risque de base, les sources de biais)

ENTIS

Penser à la tératovigilance

Actuel : défis et intérêts notamment pour les « biologiques », les nouveaux anticoagulants oraux, etc.