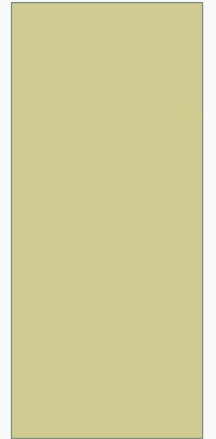


MEDICAMENTS ET GROSSESSE

JMG 26MAI 2018



MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

- Mille merci à Elisabeth ELEFANT fondatrice du CRAT à qui j'ai emprunté ce diaporama

Nature des risques avant la grossesse

- Risque de stérilité : en particulier avec les antimétopiques
- Risque chromosomique : concerne les gamètes exposés à des substances mutagènes ou clastogènes (antiviraux, antimétopiques...)
- Prendre en compte la demi-vie d'élimination des produits pour apprécier le délai avant conception : 5 demi-vies plus un cycle d'ovogenèse ou de spermatogenèse

Nature des risques pendant la grossesse

Pré-implantation

Avant J6



Loi du tout ou rien : peu d'échanges materno-embryonnaires (tenir compte T ½ élimination du médicament)

Organogenèse

2 premiers mois



Risque tératogène : mise en place de tous les organes (Valproate, AVK ...)

Période fœtale

7 derniers mois



Risque fœtal : croissance et maturation histologique, enzymatique, fonctionnelle (AINS, IEC ...)

Avant l'accouchement



Risque néonatal : effet pharmacologique direct sur le nouveau-né (bêta-bloquants ...)

Toute la grossesse



Risque de fausse couche ou mort fœtale
Risque à distance : cancérogenèse (distilbène), troubles du comportement (valproate) ...

Modifications pharmacologiques en cours de grossesse

- **Débit cardiaque**

- Augmenté de près de 50 % dès la fin du 1^{er} trimestre.
- Débit régionaux ↑ : peau, reins, poumons, utérus. **Entraînement plus rapide dans la circulation par contact local (peau, poumons).**

- **Distribution**

- Fortement modifiée essentiellement en raison de l'↑ du volume circulant de 40 à 50 % (maximum à 30-34 SA) et de l'↑ du compartiment aqueux intra et extra-cellulaire.
- → **dilution des substances et ↑ du volume de distribution (et donc de la demi-vie d'élimination) des produits.**

- **Métabolisme**

- Peu modifié. Elimination hépatique parfois augmentée (↑ activité de certains isoenzymes des familles CYP et UGT)

- **Élimination**

- **Élimination rénale très augmentée** (accélération de la filtration glomérulaire et de l'excrétion, dues à l'↑ du débit cardiaque).

Spécificités pharmacologiques en cours de grossesse

- **Le placenta**

- N'est pas une barrière
- Au cours de la grossesse
 - Son épaisseur diminue
 - Sa surface augmente
- Presque tous les médicaments passent le placenta
 - Exceptions: héparine, insuline, interféron α (gros poids moléculaire)

- **Le fœtus**

- Élimination essentiellement par la mère (organe épurateur pour le fœtus)

- **Le nouveau-né**

- Fonctions hépatiques et rénales immatures
 - $T_{1/2}$ élimination plus longue que chez l'adulte
- Liaison aux protéines plasmatiques moins grande
 - $\Rightarrow$ fraction libre du médicament plus élevée

Nuancer le risque tératogène

- Fréquence de base des malformations congénitales dans la population générale : 2 à 3%
 - dont 4 à 5% seraient dus à des médicaments ou des toxiques
 - et 65 à 70% de causes inconnues
- Le risque « zéro » n'existe pas pour les malformations
- La plus dangereuse des expositions ne provoque jamais 100% de malformations, au pire 20 à 30% (Roaccutane® et thalidomide)



www.lecrat.org

Evaluation du risque. Analyse critique des données

- Cliniques :
 - Littérature, registres, firmes ...
- Animales :
 - Données pré-cliniques de toxicologie de la reproduction, de toxicologie générale...

Balance bénéfice/risque

- Certaines expositions peuvent présenter un risque malformatif ou foetotoxique ... mais sont indispensables à la mère
 - Bénéfice maternel +++
 - Perte de chances si abstention thérapeutique
- Donc médicament « à risque » ne veut pas forcément dire « contre-indiqué » en cours de grossesse...
 - Possibilités de diagnostic prénatal



www.lecrat.org

Évaluation du risque Données animales

- Effet malformatif ou foetotoxique chez l'animal
 - Pas facteur limitant pour l'obtention de l'AMM
 - Risque potentiel pour l'homme mais loin d'être systématique
 - beaucoup de médicaments sont tératogènes chez l'animal mais pas chez l'homme
- Pas d'effet chez l'animal
 - Rassurant
 - tous les médicaments tératogènes connus chez l'homme le sont chez l'animal (études bien conduites)

Evaluation du risque

Données humaines

- Cas isolés (notifications spontanées):
 - observations ponctuelles (publiées ou non)
- Séries :
 - expérience d'une équipe (la plupart sans témoins)
- Registres de malformations ou de prescriptions :
 - fluctuation des malformations plus ou moins mises en relation avec une prise médicamenteuse (comparaisons malformation étudiée contre autres malformations)
- Études épidémiologiques prospectives ou rétrospectives :
 - étude de groupes comparés à des témoins

Grille Grossesse

- Le croisement des résultats chez l'animal (E) et chez l'homme (H) détermine un niveau de risque.
- Chaque niveau de risque détermine un libellé qui présente les faits et propose une conduite à tenir.



Grille Grossesse

DONNÉES HUMAINES \ DONNÉES EXPÉRIMENTALES	Négatives E_0	Positives ou non concluantes $E_M, E_?$
Données rassurantes ≈ 1000 grossesses $H_0 (+)$	I (+) utilisation possible	I (+) utilisation possible
Données encore limitées ≥ 300 grossesses $H_0 (-)$	I (-) utilisation envisageable	II par mesure de prudence, éviter d'utiliser
Données insuffisantes $H_?$	II par mesure de prudence, éviter d'utiliser	III déconseillé
Effet malformatif ou fœtotoxique possible $H_M (\pm) / H_F (\pm)$	III déconseillé	III déconseillé
Effet malformatif ou fœtotoxique avéré $H_M (+) / H_F (+)$	IV contre indiqué	IV contre indiqué

1

Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.



Effet tératogène et fœtotoxique démontré dans les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.

2

Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.



Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté selon les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.

3

Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.



Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques
+ effet malformatif ou données insuffisantes issus des études réalisées chez l'animal.

4

À éviter au cours de la grossesse par mesure de précaution.



- Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques
+ absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal.
- Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques

Les 6 niveaux de conduite à tenir : comment les comprendre ?

Derrière chaque phrase du RCP, une signification précise....

5 Utilisation envisageable au cours de la grossesse, si nécessaire.



Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques
+ absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal.

6 Utilisation possible au cours de la grossesse, si nécessaire.



Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation, quelles que soient les données chez l'animal.



**XXXXX + GROSSESSE =
DANGER**

**Ne pas utiliser chez les filles,
adolescentes, femmes en âge de
procréer ou enceintes, sauf en cas
d'échec des autres traitements**

CAS N°1



**XXX + GROSSESSE =
DANGER**

**Ne pas utiliser chez
[mentionner les personnes
concernées], sauf en
l'absence d'alternative
thérapeutique**

CAS N°2



**XXX + GROSSESSE
=
INTERDIT**

**Ne pas utiliser chez
[mentionner les personnes
concernées]**

Médicaments « dangereux » en cours de grossesse :

1- Médicaments tératogènes

- A proscrire en cours de grossesse, sauf indication exceptionnelle
 - Acide valproïque (Dépakine[®], Dépakote[®], Dépamide[®])
 - Antimitotiques : méthotrexate, cyclophosphamide ...
 - Isotrétinoïne par voie orale (Roaccutane[®]), Acitrétine (Soriatane[®])
 - Misoprostol (Cytotec[®])
 - Mycophénolate (Cellcept[®], Myfortic[®])
 - Thalidomide
- Utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre (avec diagnostic prénatal adapté)
 - Autres anticonvulsivants : carbamazépine (Tégréto[®]), ...
 - Lithium
 - Anticoagulants oraux (AVK)
 - Carbimazole (Néomercazole[®])



www.lecrat.org

Médicaments « dangereux » en fin de grossesse :

2- Médicaments contre-indiqués pendant la vie fœtale

- AINS et aspirine à posologie anti-inflammatoire
- IEC et antagonistes de l'angiotensine II (sartans)

En pratique

- Les médicaments « dangereux » sont peu nombreux en cours de grossesse
- Médicament « à risque » $\neq$ « contre-indiqué »
- Ne pas sous-traiter les femmes enceintes
 - perte de chances
- Découverte d'une grossesse pendant un traitement
 - ne pas céder à l'affolement
 - ne pas arrêter brutalement un traitement chronique
 - sauf isotrétinoïne, acide valproïque, méthotrexate ...
 - prendre son temps pour faire le point sur
 - la situation actuelle (risque encouru et dépistage possible)
 - et future (alternatives thérapeutiques envisageables)

Données cliniques nécessaires pour l'évaluation d'un dossier

- Recueillir les paramètres indispensables:
 - DDR (ou DG)
 - Exhaustivité des expositions
 - Dates d'exposition
 - Posologies
 - Indication
 - ATCD personnels et familiaux
 - Alcool, tabac...
 - Autres options thérapeutiques possibles (si dossier prospectif)
 - Exhaustivité des malformations
- S'informer ++++

MERCI

- DR ELISABETH ELEFANT créatrice du CRAT
- ANSM

Médicaments et grossesse

Dr Elisabeth Elefant

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
Hôpital Armand Trousseau

**01 43 41 26 22 – crat.secretariat@trs.aphp.fr
www.lecrat.org**