



BIP fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



# BIP31.fr



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

### EDITION SPECIALE " MEDICAMENTS ET GROSSESSE "

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique et du Centre de Pharmacovigilance  
du CHU de Toulouse,  
Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

- \* Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV) :  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)
- \* Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :  
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)
- \* Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr), site d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse

Ce numéro spécial reprend les informations de la rubrique "Médicaments et grossesse" diffusées dans BIP depuis fin 2001.

#### Antiémétiques et grossesse

Isabelle Lacroix, 2001

Les nausées et vomissements surviennent fréquemment au cours du premier trimestre de grossesse. 76% des femmes enceintes présentent ces symptômes (1). Bien que les antiémétiques figurent parmi les médicaments les plus consommés au cours de la grossesse (25% à 42% selon les études), il existe peu d'études concernant ces médicaments.

Pour les *phénothiazines*, classe à laquelle appartient la métopimazine (Vogalène<sup>o</sup>), une étude française (2) sur 315 femmes exposées a retrouvé une augmentation du taux de malformations chez les femmes exposées par rapport à un groupe témoin de 11099 femmes non exposées (3,5% versus 1,6%). Une autre étude (2) incluant 1309 femmes exposées durant les trois premiers mois de grossesse et 48973 femmes non exposées, suggère une possible association entre cette exposition et la survenue de malformations cardio-vasculaires.

La dompéridone (Motilium<sup>o</sup>, Peridys<sup>o</sup>) qui possède un effet tératogène lors d'utilisation de fortes doses chez l'animal (anomalies du squelette, anomalies oculaires et cardio-vasculaires) ne bénéficie d'aucune donnée dans l'espèce humaine. Elle est pourtant prescrite à près de 15% des femmes en Haute-Garonne (3).

L'alizapride (Plitican<sup>o</sup>) appartient à la famille des *benzamides* : nous ne disposons d'aucune donnée animale et humaine. Enfin, le métoclopramide (Anausin<sup>o</sup> Métoclopramide<sup>o</sup>, Primperan<sup>o</sup>, Prokinyl LP<sup>o</sup>) n'apparaît pas tératogène chez l'animal et trois études rétrospectives (2) portant sur environ 600 grossesses n'ont pas retrouvé d'association entre l'exposition au métoclopramide pendant le premier trimestre de grossesse et la survenue de

malformations. Il apparaît actuellement comme l'antiémétique le mieux évalué chez la femme enceinte.

- (1) Vellacott ID et al. Nausea and vomiting in early pregnancy. Int J Gynaecol Obstet, 1988, 27: 57-62.
- (2) Briggs GG, et al. Drugs in pregnancy and lactation. Ed 4, Baltimore : Williams and Wilkins, 1997.
- (3) I. Lacroix et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet, 2000, 356 : 1735-6.

#### A Votre santé !

Christine Damase Michel, 2002

Patientes et professionnels de santé s'interrogent fréquemment sur les risques liés à l'exposition aux médicaments, aux solvants, aux drogues illicites pendant la grossesse. En revanche, la prise d'un certain nombre de produits de consommation courante n'est pas toujours envisagée avec lucidité.

Ainsi, si la majorité des femmes disent réduire leur consommation de boissons alcoolisées pendant leur grossesse, près de 4 % des femmes enceintes déclarent consommer au moins un verre d'alcool par jour. Or, l'alcool représente l'un des produits les plus tératogènes connus. Cette molécule de petits poids moléculaire est très lipophile et traverse sans encombre le filtre placentaire et se retrouve dans la circulation fœtale et le liquide amniotique à des concentrations comparables à celles de la mère. L'exposition au premier trimestre lors de la période d'embryogénèse, conduit à un syndrome malformatif touchant notamment le crâne, la face et les membres. L'exposition plus tardive lors des phases de croissance et de maturation des organes en place aura des conséquences plus difficiles à objectiver à la naissance mais qui se traduiront dans les premières années de vie par des retards du développement intellectuel, une hyperactivité, des troubles du langage, des difficultés d'apprentissage scolaire. Les retards de croissance observés chez les nouveau-nés semblent proportionnels à la quantité d'alcool absorbée. L'ensemble de ces anomalies traduit le syndrome d'alcoolisation fœtale qui touche 1,3 à 3,5 naissances pour

1000 par an. Ce syndrome s'exprime clairement pour une consommation quotidienne de 3 verres de vin mais les premières anomalies s'observent à partir de 2 verres. Des niveaux de consommation inférieurs n'ont cependant pas fait la preuve de leur innocuité.

En conséquence, on peut rappeler la nécessité (1) d'évaluer clairement la prise d'alcool par les femmes enceintes (celle-ci n'étant pas toujours avouée), (2) d'éviter la prescription de certaines préparations médicamenteuses contenant de l'alcool et (3) d'informer sur les risques d'ingérer des boissons alcoolisées même à des quantités qui peuvent sembler très raisonnables à certaines patientes... tout en rassurant cependant une patiente inquiète quant à une prise ponctuelle.

### **Coxibs et reproduction : à suivre...**

*Christine Damase Michel, 2002*

De nombreux processus de reproduction (ovulation, fertilisation, implantation, parturition...) font intervenir les prostaglandines. Au cours des cinq dernières années, des auteurs ont rapporté des cas de diminution de la fertilité après prise de médicaments inhibant la synthèse de celles-ci (piroxicam, naproxène, diclofénac), effet réversible à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, les souris présentant une délétion du gène codant pour la Cox2, l'une des formes de cyclo-oxygénase catalysant la formation de prostaglandines, présentent des altérations de l'ovulation, de la fertilité, de l'implantation et de la décidualisation, ces anomalies pouvant être corrigées par l'administration de prostaglandines. Ces observations chez l'animal posent le problème des conséquences en termes de reproduction de l'exposition aux médicaments inhibiteurs de la Cox2, derniers anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) commercialisés :

Un essai comparatif avec tirage au sort en double insu a comparé les caractéristiques des cycles menstruels de 6 femmes exposées au rofecoxib (Vioxx®) et 7 femmes sous placebo. Les auteurs montrent un retard de rupture folliculaire sans modification des sécrétions de progestérone et d'œstrogènes dans le groupe exposé. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Ainsi les médicaments inhibiteurs de la Cox2 (Celebrex®, Vioxx®) pourraient, comme certains AINS plus anciens, retarder voire supprimer l'ovulation sans modifier le taux de progestérone souvent considéré comme marqueur de celle-ci.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, mais la possibilité d'un effet inhibiteur des coxibs peut être d'ores et déjà retenue en cas d'échec de procréation chez les femmes jeunes traitées par ces médicaments pour une pathologie inflammatoire chronique.

### **Nouveaux antiépileptiques et grossesse**

*Isabelle Lacroix, 2002*

Si les effets tératogènes des anciens antiépileptiques sont bien établis, peu de données concernent l'exposition aux antiépileptiques récents tels la lamotrigine (Lamictal°),

le vigabatrin (Sabril°), la gabapentine (Neurontin°) et le topiramate (Epilex°).

La lamotrigine ne présente pas d'effets tératogènes chez l'animal. Un registre de suivi prospectif international ayant inclus 326 femmes exposées pendant leur grossesse n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de malformation. Toutefois, la lamotrigine possède un effet inhibiteur de la dihydrofolate réductase pouvant faire craindre un risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Sept cas ont d'ailleurs été rapportés dont 2 en monothérapie. On recommande donc une supplémentation en acide folique dans les 2 mois qui précèdent la conception puis durant le premier mois de grossesse et un diagnostic anténatal d'anomalies de fermeture du tube neural. L'épilepsie constituant un risque majeur pendant la grossesse, le plus souvent le maintien d'un traitement antiépileptique chez la femme enceinte s'avère nécessaire. En pratique, le médecin doit chercher, si la pathologie le permet, à réduire le nombre de médicaments antiépileptiques et à utiliser un antiépileptique correctement évalué pendant la grossesse avant la conception.

Le vigabatrin à doses élevées provoque des malformations labio-palatines et squelettiques chez la souris. Dans l'espèce humaine, quelques cas de malformation ont été rapportés (plagiocéphalie, anophtalmie, hypospadias, hernie diaphragmatique) chez des enfants également exposés à d'autres antiépileptiques. Le rôle du vigabatrin dans la survenue de ces malformations paraît donc difficile à établir.

La gabapentine provoque des retards d'ossification du squelette au niveau du crâne, des vertèbres et des membres chez le rat et la souris ainsi que des hydronéphroses et hydrouretères chez le rat. Dans l'espèce humaine, trois cas de malformation ont été rapportés chez des enfants exposés in-utero à une polythérapie incluant la gabapentine. Il s'agit d'un cas d'holoprosencéphalie cyclopie (absence de nez et présence d'un seul œil), d'un cas d'absence d'ouverture d'un canal auriculaire et d'un cas de sténose pylorique et hernie inguinale.

Le topiramate présente également, à fortes doses, des effets tératogènes chez l'animal : agénésies des membres, malformations craniofaciales et retards de croissance. Il existe peu de données humaines : un cas de malformations mineures (hirsutisme, petit nez, anomalies inguinales) chez un nouveau-né exposé in-utero au topiramate en monothérapie, des cas d'hypospadias lors d'association du topiramate avec d'autres antiépileptiques.

### **Antirétroviraux et atteintes mitochondriales**

*Christine Damase-Michel, 2002*

Les cytopathies mitochondriales restent des pathologies difficiles à diagnostiquer. Parmi les tableaux cliniques prédominant des troubles neurologiques associés à des symptômes musculaires et à des altérations métaboliques. Les lactates du liquide céphalorachidien et le rapport lactate/pyruvate représentent de bons marqueurs de la gravité de ces pathologies. A côté des cytopathies congénitales, on retrouve des atteintes dues à l'exposition à certains antirétroviraux, principalement

stavudine, didanosine et zalcitabine. L'effet indésirable survient le plus souvent entre le 7<sup>ème</sup> et le 13<sup>ème</sup> mois de traitement. Certains auteurs ont pu évaluer la fréquence des cas sévères à environ 19/1000 patients par an. L'hyperlactatémie sévère conduit à l'arrêt du médicament suspecté et à une supplémentation par diverses vitamines. Un diagnostic précoce améliorant le pronostic, il est recommandé de doser les lactates sanguins entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois après l'initiation du traitement par analogue nucléosidique. Ce dosage devrait être pratiqué tous les mois chez les femmes enceintes traitées.

Le Centre de Pharmacovigilance de Saint Vincent de Paul a suivi, depuis 1998, 158 enfants nés de mères HIV+. 116 enfants ont présenté une augmentation des taux de lactates sanguins et 33 ont manifesté des troubles neurologiques évoquant une atteinte mitochondriale.

### **Hypertension artérielle gravidique et acide folique**

*Christine Damase-Michel, 2003*

Une équipe de pharmaco-épidémiologistes de Boston (Hernandez-Diaz et al, Am J Epidemiol, 2002, 156 : 806-12) a étudié l'association entre hypertension artérielle gravidique et supplémentation en acide folique. Plus de 2000 jeunes mères d'enfants non malformés ont été interrogées dans les 6 mois suivant la naissance de leur enfant. Le questionnaire portait sur des facteurs sociodémographiques, médicaux, la survenue d'une hypertension gravidique (avec ou sans pré-éclampsie) et l'utilisation de vitamines pendant la grossesse. Environ 10% des femmes interrogées (204) rapportent une hypertension gravidique (survenue après la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation). Après ajustement sur le poids, la parité, les grossesses multiples, le diabète, le tabac, le niveau d'études et les revenus du foyer, le risque de développer une hypertension gravidique est moindre chez les femmes prenant de l'acide folique par rapport à celles n'en prenant pas (Risque relatif : 0,55 ; intervalle de confiance : 0,39 - 0,79). On savait déjà que l'acide folique réduisait le risque d'anomalie du tube neural en prévention primaire et secondaire... Voici encore une "bonne raison" de recommander une supplémentation aux femmes désirant une grossesse !

### **Pas de sartans pendant la grossesse**

*Christine Damase-Michel, 2003*

Une quinzaine d'effets indésirables graves (foetaux ou néonataux) consécutifs à une exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) au-delà du premier trimestre de grossesse ont été rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ou publiés. On retrouve des anamnios ayant pu conduire à des interruptions de grossesse, des cas de mort in utero, des insuffisances rénales néonatales et des morts néonatales. Ces effets indésirables pourraient être qualifiés "d'attendus" en raison des propriétés pharmacodynamiques des sartans et des effets

foetotoxiques déjà observés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en fin de grossesse.

Ceci incite à rappeler la contre-indication des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (suffixe "sartan") à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (tout comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. En cas de découverte d'une grossesse chez une patiente traitée par sartan, il convient d'envisager rapidement un traitement alternatif.

On peut plus largement recommander d'éviter de mettre en place ces médicaments (sartans, IEC) chez une femme en âge de procréer susceptible de débiter une grossesse.

### **Tabac et vasoconstricteurs: à éviter chez la femme enceinte**

*Christine Damase-Michel, 2003*

Laparoschisis\* et atrésie de l'intestin grêle sont des malformations congénitales pouvant survenir après rupture vasculaire en début de vie intra-utérine. La cocaïne, les amphétamines et même les "décongestionnants" des voies nasales ont été associés à une majoration du risque de ces anomalies.

Un article récent étudie les risques de l'utilisation de vasoconstricteurs (pseudoéphédrine, éphédrine, phenylpropanolamine, ecstasy, amphétamines et cocaïne) chez les fumeuses enceintes (Werler et al, Epidemiology, 2003, 14 : 349-354). Les auteurs ont mené une enquête rétrospective auprès de 29 hôpitaux de 15 villes des États-Unis et du Canada. 205 cas de laparoschisis et 127 cas d'atrésie de l'intestin grêle ont été comparés à 797 témoins. Les consommations de cigarettes et de vasoconstricteurs pendant les dix premières semaines de grossesse ont été recherchées. 9% des mères d'enfants souffrant de laparoschisis et 9% de celles dont le bébé est atteint d'atrésie de l'intestin grêle ont utilisé à la fois tabac et vasoconstricteurs (pseudoéphédrine pour 83%). Dans le groupe témoin, 4% seulement ont fumé et consommé un vasoconstricteur. Après ajustement sur de potentiels facteurs confondants, on retrouve un rapport de cote (RC) multiplié par 2 ou 3. Le risque d'anomalie augmente avec le nombre de cigarettes ; il est multiplié par 4 chez les grandes fumeuses (1 paquet/j) : RC = 4,2 [1,1-16,6]. En conclusion, pas de tabac ni de vasoconstricteurs (même pour un "nez bouché" !) pendant la grossesse.

\*Le laparoschisis est une malformation congénitale caractérisée par l'issue des viscères hors de l'abdomen foetal

ERRATUM: référence concernant l'article "Nouveaux antiépileptiques et grossesse" du BIP 2002 n°4: H. Cissoko et al. Thérapie, 2002, 57: 397-401.

## **Quel antihistaminique H1 pendant la grossesse?**

*Emmanuelle Guitton, 2003*

La dexchlorphéniramine (POLARAMINE<sup>®</sup>) est un médicament ancien relativement bien évalué au cours de la grossesse. Les études épidémiologiques semblent exclure une augmentation du risque malformatif par rapport à la population générale. Comme tous les antihistaminiques H1 de 1ère génération, la dexchlorphéniramine possède des propriétés sédatives et atropiniques (pour la mère et le nouveau-né) qui conduisent à éviter la prescription de ces médicaments au 3ème trimestre de la grossesse au profit de produits plus récents n'exerçant pas ces propriétés. Parmi eux, la cétirizine (ZYRTEC<sup>®</sup>, VIRLIX<sup>®</sup>) bénéficie du recul lié à la large prescription chez la femme enceinte du médicament dont elle est le métabolite : l'hydroxyzine (ATARAX<sup>®</sup>).

En conclusion, on peut retenir :

dexchlorphéniramine en début de grossesse sauf pour les conductrices et les utilisatrices de "machines" !

cétirizine en fin de grossesse pour éviter les effets sédatifs et atropiniques néonataux

## **Informez sur le risque de prise d'Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens à partir du début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse**

*Christine Damase-Michel, 2004*

Malgré la contre-indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6ème mois de grossesse, plusieurs cas de morts fœtales ou néonatales et d'atteintes rénales et/ou cardio-pulmonaires néonatales ont été recensés par les Centres Français de Pharmacovigilance et le Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes.

Certains AINS sont en vente libre (aspirine, ketoprofène, ibuprofène) dans les pharmacies et les patientes peuvent se les procurer facilement. Par une enquête récente menée auprès de 250 femmes enceintes en Midi-Pyrénées, nous avons voulu évaluer la connaissance par les femmes enceintes des dangers de la prise d'AINS en fin de grossesse. Cette étude montre que 10% des femmes interrogées pensent qu'elles peuvent utiliser aspirine, ibuprofène ou acide niflumique en fin de grossesse. 2% d'entre elles disent les consommer en automédication. Cette enquête révèle par ailleurs que plus de la moitié ne savent pas que l'aspirine et l'ibuprofène sont des anti-inflammatoires.

Ces résultats soulignent la nécessité pour les médecins, les dentistes et surtout les pharmaciens d'officine d'informer les patientes sur ces risques et de s'assurer que l'information délivrée a été bien comprise en s'aidant, si nécessaire, d'une liste de spécialités contre-indiquées (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/ains/indains.htm>).

## **Bupropion (Zyban<sup>®</sup>) et grossesse : risque de malformations cardiovasculaires ?**

*Isabelle Lacroix, 2004*

Le bupropion est indiqué comme aide au sevrage tabagique. Des études chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque tératogène. Le laboratoire commercialisant le bupropion a mis en place un registre des nouveau-nés exposés in-utero. Parmi les 321 issues de grossesse recueillies, on dénombre : 261 naissances d'enfants normaux, 40 avortements spontanés, 11 interruptions volontaires de grossesse et 9 nouveau-nés présentant une malformation. Parmi ces 9 cas, on a rapporté 7 malformations cardiaques (coarctation, anomalies valvulaire et septales), un cas de pied-bot et un syndrome de Klinefelter. De plus, 11 cas isolés de malformations chez des bébés exposés au bupropion in-utero ont été signalés. Il s'agit d'anomalies urogénitales, d'un cas d'omphalocèle et de 4 cas de malformations cardiaques (hypoplasie cardiaque, transposition des vaisseaux, anomalies septales).

Les données actuelles restent insuffisantes pour conclure à une augmentation du risque malformatif lors d'exposition au bupropion pendant la grossesse mais le nombre de malformations cardiaques signalées doit alerter d'autant plus que le bupropion est un dérivé amphétaminique et que ce type de malformations est décrit pour ces substances.

## **Echec d'IVG par mifépristone : que deviennent les grossesses?**

*Christine Damase-Michel, 2004*

Cinq Centres Régionaux de Pharmacovigilance et le Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes ont recensé 72 cas d'exposition à la mifépristone (Mifegyne<sup>®</sup>) chez des femmes enceintes après échec d'interruption de grossesse. La prise est intervenue au premier trimestre dans 87% des cas. Pour la moitié des patientes environ, une prostaglandine a été associée. Quarante trois pour cent des grossesses ont été interrompues : avortement spontané (9%), IVG (20%), interruption médicale de grossesse (14%). Cinquante sept pour cent des enfants sont nés vivants (poids moyen: 3160g). Un seul a présenté une hexadactylie, anomalie déjà présente chez la mère.

Bien que la taille de l'échantillon reste encore réduite, ces résultats, plutôt rassurants, permettent de mieux informer médecins et patientes sur la poursuite de la grossesse après échec d'une IVG.

## **Les certificats de santé obligatoires des enfants : une source de données précieuse**

*Isabelle Lacroix et Christine Damase-Michel, 2004*

Le Service de Pharmacologie Clinique de Toulouse envisage la mise en place d'une base de données, en Haute-Garonne, pour évaluer le risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse. Cette base de données sera constituée à partir de deux sources d'informations : les données de prescription des

médicaments chez les femmes enceintes enregistrées par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie et celles concernant les nouveau-nés à l'issue de ces grossesses obtenues grâce aux certificats de santé obligatoires envoyés à la Protection Maternelle et Infantile (PMI). Toutes les données seront bien entendu cryptées et anonymisées. Le traitement de ces données permettra de détecter des médicaments à risque pour le fœtus mais également d'élargir l'éventail de médicaments disponibles pour le médecin en mettant en évidence l'innocuité potentielle de médicaments encore mal évalués. Ce projet qui devrait débuter en 2005 et utiliser les données enregistrées en 2004, montre l'utilité du retour des certificats de santé à la PMI et l'intérêt d'un remplissage de tous les items par les médecins.

### **Diminuer les doses de méthadone en fin de grossesse n'atténue pas la gravité du syndrome de sevrage du nouveau-né**

*Christine Damase-Michel, 2004*

La prise chronique, pendant la grossesse, de médicaments entraînant des pharmacodépendances conduit fréquemment à l'apparition d'un syndrome de sevrage du nouveau-né qui survient d'autant plus tardivement que la demi-vie du produit consommé par la mère est longue.

Des auteurs de Philadelphie ont réalisé une étude rétrospective incluant 100 femmes exposées à la méthadone pour traiter leur pharmacodépendance aux opiacés pendant leur grossesse et leurs enfants : la moitié des mères ont reçu pendant les 12 dernières semaines de grossesse une dose quotidienne moyenne de méthadone inférieure à 80mg, l'autre moitié des patientes des doses supérieures à 80mg/jour (Am J Obstet Gynecol, 2003, 189 : 312-17). Un syndrome de sevrage est survenu chez 68 et 66% des nouveau-nés respectivement. Il n'existe pas de différence en terme de sévérité et de durée du syndrome de sevrage entre les deux groupes. Les femmes enceintes recevant les plus petites doses de méthadone ont tendance à consommer plus de drogues illicites avant l'accouchement. Par ailleurs, la prise maternelle de benzodiazépines augmente significativement la durée du syndrome de sevrage néonatal. La crainte d'un syndrome de sevrage sévère ne doit donc pas conduire à diminuer intempestivement les doses de méthadone en fin de grossesse.

### **Des guides enfin mis à disposition des professionnels de santé sur le site de l'AFSSAPS**

(<http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/indgrmed.htm>)

*Christine Damase-Michel, 2005*

Fruit du travail du groupe « reproduction, grossesse et allaitement », l'AFSSAPS « met en ligne » un guide "Médicaments et Grossesse" ayant pour objectif d'aider la démarche de prescription chez la femme enceinte ou qui souhaite l'être. Ce guide apporte aux professionnels de santé une information validée et comparative pour les aider au choix des médicaments en cas de grossesse.

Ce guide comprend plusieurs livrets, correspondant chacun à une classe thérapeutique. Dans chaque livret, l'accès à l'information se fait par principe actif classé par ordre alphabétique. Pour chaque principe actif sont indiqués le niveau de risque d'utilisation chez la femme enceinte et, si besoin, la période de la grossesse pendant laquelle le risque est le plus élevé.

Le risque d'utilisation d'un principe actif chez la femme enceinte est gradué en 5 niveaux :

- **Contre-indiquée** : L'utilisation du médicament est formellement proscrite pendant la grossesse en raison d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus prouvé dans l'espèce humaine.

- **Déconseillée** en raison d'une suspicion d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus, mais pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique le justifie.

- **A éviter par prudence** car les données disponibles sont rassurantes, mais encore parcellaires.

- **Envisageable** car les données disponibles sont également rassurantes et plus nombreuses, mais doivent être enrichies.

- **Possible** : car l'ensemble des données cliniques disponibles est rassurant.

Les premiers livrets du cahier "Médicaments et grossesse" concernent les **anxiolytiques**, les **hypnotiques** et la plupart des **antibiotiques**. Le guide devrait s'enrichir rapidement de livrets sur les normothymiques, neuroleptiques, les correcteurs de troubles associés aux neuroleptiques et les antidépresseurs.

### **Lamotrigine et grossesse : Résultats du Registre**

*Christine Damase-Michel, 2005*

La prescription d'un médicament anti-épileptique à une femme enceinte reste difficile en raison de l'augmentation du risque malformatif associé à la prise de ces médicaments. La mise sur le marché de "nouveaux" anti-épileptiques suscite l'espoir de l'utilisation de médicaments présentant moins de risques pendant la grossesse.

La Revue Neurology a récemment publié l'analyse du Registre International des grossesses sous lamotrigine (*Neurology*, 2005;64:955-960). 684 femmes exposées à la lamotrigine au premier trimestre ont été incluses dans l'analyse : 414 en monothérapie, 270 en association avec d'autres anti-épileptiques (dont 88 avec le valproate de sodium). Le pourcentage de malformations majeures s'élève à 2,9% dans le groupe traité par lamotrigine en monothérapie, 2,7% pour le groupe recevant une polythérapie sans valproate et 12,5% en cas d'association avec le valproate. Les malformations décrites sont très variées et ne laissent pas présager d'un organe cible particulier. Les taux de malformations observés dans les groupes **sans** valproate sont proches de celui de la population générale.

Parmi les limites de cette étude, on retiendra l'absence de groupe comparateur, traité en monothérapie par un autre anti-épileptique ou non traité, et l'absence de

suivi des enfants à long terme (*cf valproate et grossesse effets à long terme, BIP 2005, 11,5*).

Cependant, grâce à la constitution d'un registre, ce travail fournit les premiers éléments d'évaluation pour un médicament relativement récent, ce qui est une initiative assez rare pour être soulignée et encouragée.

### **Eviter les veinotoniques pendant la grossesse**

*Isabelle Lacroix, 2005*

Les veinotoniques occupent une place importante dans le marché du médicament en France, représentant 3,8 % des ventes de spécialités remboursables (Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments, 1999). Ils sont commercialisés dans peu de pays (France, Allemagne, Italie). La France constitue le premier marché de ces médicaments indiqués « dans le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleur...) et utilisés dans les signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire, les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire et le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire ... »!

D'après l'étude de prescription que vous réalisez auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne (Lancet, 2000, 356 : 1735-6), 51,3% des femmes ont eu une prescription d'au moins un veinotonique au cours de leur grossesse (20% au cours du premier trimestre). Or, nous ne disposons d'aucune donnée humaine concernant les effets de ces médicaments sur le fœtus, largement utilisés en France mais pas dans les autres pays. Il existe uniquement des études chez le rat concernant les effets de la diosmine, de l'héspéridine et la troxérutine sur la descendance. Ces études sont insuffisantes et non extrapolables à l'espèce humaine.

En l'absence de données humaines et compte tenu de l'insuffisance d'études cliniques concernant l'efficacité de ces médicaments, il faut préférer en premier lieu, chez la femme enceinte, des règles hygiéno-diététiques, des activités physiques régulières et adaptées (marche) et la contention dans le cas d'insuffisance veineuse.

### **Substituts nicotiniques et grossesse**

*Isabelle Lacroix, 2006*

Le tabagisme pendant la grossesse augmente le risque de fausse-couche spontanée, de mort néonatale, d'accouchement prématuré, d'hypotrophie et de retard de croissance intra-utérin. Les études cliniques n'ont pas retrouvé d'augmentation des risques néonataux (hypotrophie, effets cardiovasculaires, prématurité...) entre les nouveau-nés de mères fumeuses et ceux de mères exposées aux substituts nicotiniques. Les substituts nicotiniques devraient théoriquement présenter moins d'effets toxiques que le tabac qui associe nicotine et autres substances délétères (hydrocarbures, oxyde de carbone).

Ces derniers peuvent donc s'utiliser chez la femme enceinte fortement dépendante après échec d'un sevrage spontané et d'une thérapie cognitivo-comportementales.

Une étude récente (*Obstet Gynecol, 2006, 107, 51*) rapporte une augmentation du risque de malformations musculosquelettiques chez des nouveau-nés de mères ayant utilisé des substituts nicotiniques au cours du premier trimestre de leur grossesse. Cette étude compare 20603 femmes enceintes fumeuses et 56165 non fumeuses. Parmi les non-fumeuses, les auteurs ont identifié 250 femmes utilisatrices de substituts nicotiniques lors du premier trimestre de grossesse. Ce groupe présenterait un risque de malformations musculosquelettiques multiplié par 2,6 (IC 95% ; 1,53-4,52) par rapport à la population de non fumeuses. Cette étude présente de nombreux biais : notamment un nombre de sujets substitués insuffisant, une absence de comparaison des femmes substituées avec les femmes fumeuses (il paraît plus judicieux de comparer les effets des substituts nicotiniques à ceux du tabac) et l'absence de précisions concernant les perdus de vue, la méthode de recueil de données et la nature des malformations musculosquelettiques. D'autre part, en excluant les malformations mineures, les auteurs ne retrouvent plus cette augmentation de risque de malformation. Ces données ne permettent en aucun cas de conclure sur le risque de malformation lors d'exposition aux substituts nicotiniques. La prescription de ces derniers reste possible chez la femme enceinte en cas d'échec d'un sevrage spontané et d'une thérapie cognitivo-comportementales.

### **Lamotrigine et grossesse : de nouvelles données**

*Isabelle Lacroix, 2006*

Nous rapportons dans le *BIP 2005 (12, 16)* les résultats de l'analyse du registre international des grossesses sous lamotrigine. Ces données montraient que le taux de malformations majeures chez les nouveau-nés exposés à la lamotrigine lors du premier trimestre de grossesse était similaire à celui de la population générale et largement inférieur à celui observé chez les nouveau-nés exposés in utero à la lamotrigine associée à l'acide valproïque (2,9% versus 12,5%).

Depuis, de nouvelles études incluant un total de plus de 1500 femmes exposées à la lamotrigine lors du premier trimestre de grossesse ont été publiées. Une de ces études (*Birth Defects Res, 2006, 76: 318*) (registre Nord-Américain de grossesses exposées aux antiépileptiques) suggère une augmentation du risque de fentes labiales et palatines. Le taux de fentes orales observé chez les 564 nouveau-nés exposés à la lamotrigine est de 8,9‰ contre 0,37‰ dans la population de référence. Les autres études ne retrouvent pas ce risque.

Compte tenu de ces résultats (à confirmer), une surveillance échographique minutieuse (en particulier du palais) devra être réalisée, par précaution, chez les patientes exposées à la lamotrigine. Rappelons qu'un effet tératogène a été démontré avec d'autres antiépileptiques : le risque de malformations lors d'exposition au cours du premier trimestre à la lamotrigine reste largement inférieur à celui observé avec l'acide valproïque.

## **Les professionnels de santé mésestiment le risque tératogène**

*Christine Damase-Michel, 2006*

La prescription de médicaments chez la femme enceinte et la prise de décision lors d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse nécessitent pour le prescripteur l'évaluation du risque malformatif ou fœtotoxique du médicament. Une sous estimation ou la méconnaissance du risque expose l'embryon et le fœtus à la survenue de malformations ou pathologies néonatales. Une surestimation du risque, au contraire, peut conduire à ne pas prescrire des médicaments nécessaires à la patiente, à l'inquiéter (et entraîner une IVG évitable) ou à renoncer à une grossesse lors d'une pathologie traitée au long cours.

Afin d'évaluer la perception du risque malformatif et fœtotoxique médicamenteux par les professionnels de santé, un questionnaire a été proposé à 103 médecins généralistes et 104 pharmaciens d'officines (Dundam Clin Pharmacol, 2006, 20, 178). L'existence du risque malformatif de certains médicaments est méconnue par certains professionnels de santé : par exemple, plus de 40% d'entre eux ignorent l'effet malformatif du valproate et de la warfarine. Plus de 40% des praticiens méconnaissent le risque de la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de benzodiazépines en fin de grossesse. Plus de 15% d'entre eux ignorent les risques de la prise d'aspirine et d'ibuprofène en fin de grossesse.

En revanche, la valeur du risque malformatif est très largement surévaluée par rapport aux données de la littérature (*Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20, 178).

Cette dernière observation s'accorde avec les résultats d'une étude espagnole (*Eur J Obst Gynecol* 2001, 95,127). Elle souligne la nécessité d'information et de formation des professionnels de santé dans ce domaine, la méconnaissance du risque pouvant conduire à une prise de décision inappropriée.

## **Hypertension pulmonaire néonatale :**

### **Rôle des antidépresseurs Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)?**

*Christine Damase-Michel, 2006*

Le New England Journal of Medicine publie les résultats d'une étude comparant 377 mères de nouveau-nés souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et 836 témoins. 3,7% des enfants avec HTAP ont été exposés à un IRS en fin de grossesse pour 0,7% des témoins (OR = 5,1 [2,2-16,8]) (*N Eng J Med*, 2006, 354 : 579). Cet effet pourrait s'expliquer par la capacité des IRS à s'accumuler dans les poumons où l'augmentation locale des concentrations de sérotonine entraînerait une augmentation des résistances vasculaires et un « remodelage » des cellules musculaires lisses pulmonaires. Ces éléments pourraient participer à des degrés divers aux effets néonataux fréquemment décrits (sous le terme de syndrome de sevrage) lors d'une exposition en fin de grossesse aux IRS. Toutefois, ces résultats, s'ils étaient confirmés, ne concerneraient qu'une femme sur 100 exposée aux IRS en fin de grossesse.

## **Attention aux sites médicaux grand public sur Internet !**

*Isabelle Lacroix, 2007*

La recherche d'informations médicales sur Internet est en pleine expansion. Or, il semble difficile pour le grand public de distinguer les sites fiables et de bonne qualité. Nous avons réalisé une étude d'évaluation de la qualité des sites Internet francophones pouvant être consultés par une femme enceinte ou ses proches, à la recherche d'informations sur « nausées et vomissements de la grossesse » et sur « fièvre pendant la grossesse ». Nous avons évalué différents critères dont la crédibilité (sources, mise à jour, révélation, cible du site, qualité de la langue) et le contenu (exactitude, indication du niveau de preuve, sources originales, dénégation, organisation logique, rapidité de chargement).

Nous avons sélectionné 49 sites Internet au total. 1/3 seulement émane de professionnels de santé. Parmi ces sites, 4 sont financés par des sociétés éditrices de journaux commercialisant des produits d'hygiène ou pharmaceutiques, 2 par des mutuelles et 2 autres par des firmes pharmaceutiques. La majorité des sites ne présente pas l'origine des documents diffusés et la date de dernière mise à jour du contenu. Moins de la moitié possède un comité scientifique en charge de la qualité médicale des informations. De façon générale, les professionnels de santé font mieux que les autres (firmes, particuliers...). De nombreux sites donnent au grand public des informations inexacts et, parmi ceux-ci, nous avons estimé que 20% présentent un danger pour le particulier.

Il apparaît donc nécessaire de renforcer l'information du grand public sur la qualité des sites Internet et sur les risques représentés par certains sites, notamment dans le domaine de la santé. Les méthodes de recherche d'informations médicales de qualité n'étant pas adaptées au grand public, il faudrait envisager d'informer les patients sur les sites Internet médicaux de référence (peut-être via le médecin ou le pharmacien).

### **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et grossesse : à éviter aussi au premier trimestre**

*Christine Damase-Michel, 2007*

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont contre-indiqués au 2<sup>nd</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse en raison d'une fœtotoxicité touchant essentiellement le rein.

Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* (2006, 354, 2443) s'est intéressée au risque lié à l'utilisation des IEC au premier trimestre de grossesse. Elle porte sur 209 enfants exposés au premier trimestre à un IEC, 202 enfants exposés à un autre antihypertenseur et 29096 enfants non exposés. 18 enfants (7,2%) sont porteurs d'une malformation dans le groupe exposé aux IEC contre 1,7% et 2,6% respectivement dans les 2 autres groupes. Les risques de malformation cardiovasculaire et du système nerveux central sont respectivement multipliés par 3,72 [1,89-7,30] et 4,39 [1,37-14,02] sous IEC.

Malgré quelques limites méthodologiques, ces résultats soulignent la nécessité d'éviter l'exposition à un IEC tout au long de la grossesse. Dans la mesure du

possible, mieux vaut prescrire à toute femme en âge de procréer susceptible d'être enceinte un antihypertenseur compatible avec une grossesse (alpha methyl dopa Aldomet®, labetalol Trandate®...).

### **Inhibiteurs calciques et FIV : Prudence !**

*Christine Damase-Michel, 2007*

Les inhibiteurs calciques utilisés chez l'homme pourraient être à l'origine d'échec de fécondation *in vitro* (FIV). Ils provoqueraient une atteinte réversible de certaines fonctions des spermatozoïdes en perturbant leur fixation sur la zone pellucide de l'ovule par dysfonctionnement de la réaction acrosomique, ce qui empêcherait la fécondation. Une dizaine de cas ont été publiés. Cet effet semble réversible après l'arrêt de l'inhibiteur calcique puisque certains patients ont pu concevoir après changement pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion. On retrouve le même effet *in vitro* après incubation de spermatozoïdes en présence de nifédipine (*Front Biosci.* 200, 12, 1420, *Hum Reprod* 1995, 10, 59, *BMC Del Biol* 2006, 6, 59).

Ces éléments sont encore trop limités pour conclure mais ils apparaissent néanmoins suffisants pour proposer une attitude de prudence vis-à-vis de la prise de ces médicaments chez les couples devant avoir recours à une assistance médicale à la procréation ou désirant procréer (si des difficultés de conception sont évoquées). Les inhibiteurs calciques utilisés chez l'homme pourraient être à l'origine d'échec de fécondation *in vitro* (FIV). Ils provoqueraient une atteinte réversible de certaines fonctions des spermatozoïdes en perturbant leur fixation sur la zone pellucide de l'ovule par dysfonctionnement de la réaction acrosomique, ce qui empêcherait la fécondation. Une dizaine de cas ont été publiés. Cet effet semble réversible après l'arrêt de l'inhibiteur calcique puisque certains patients ont pu concevoir après changement pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion. On retrouve le même effet *in vitro* après incubation de spermatozoïdes en présence de nifédipine (*Front Biosci.* 200, 12, 1420, *Hum Reprod* 1995, 10, 59, *BMC Del Biol* 2006, 6, 59).

Ces éléments sont encore trop limités pour conclure mais ils apparaissent néanmoins suffisants pour proposer une attitude de prudence vis-à-vis de la prise de ces médicaments chez les couples devant avoir recours à une assistance médicale à la procréation ou désirant procréer (si des difficultés de conception sont évoquées).

### **Médicaments et femmes enceintes : Pensez à informer sur les risques de l'automédication !**

*Christine Damase-Michel, 2007*

Plusieurs études réalisées en Haute Garonne montrent une prescription moyenne de médicaments par femme au cours de la grossesse d'environ 14 spécialités différentes (avec des extrêmes allant de 0 à 76 médicaments différents prescrits au cours de la grossesse). Une étude réalisée au CHU durant l'été 2005 auprès de 166 femmes enceintes ayant rendez-vous pour une consultation montre qu'environ 1 patiente sur 7 s'automédique. Cette

automédication concerne dans plus de la moitié des cas des antalgiques (paracétamol). Puis, on retrouve par ordre décroissant des médicaments homéopathiques, antiacides ou de la motricité digestive, des antibiotiques et antifongiques, des antispasmodiques. Interrogées sur les dangers au troisième trimestre de grossesse des médicaments disponibles sans ordonnance (comme l'aspirine ou l'ibuprofène), près de la moitié des femmes ignorent les risques pour leur enfant de la prise de ces médicaments. Ces résultats montrent qu'en plus des médicaments qui leur sont prescrits, bon nombre de femmes enceintes n'hésitent pas à s'automédiquer et que la majorité d'entre elles ne connaissent pas les risques de certains médicaments courants en vente libre.

### **Benzodiazépines en fin de grossesse : attention !**

*Christine Damase-Michel, 2007*

Au cours du congrès P2T, le CRPV de Lyon a présenté les résultats d'une étude incluant 108 nouveau-nés de mères exposées aux benzodiazépines en fin de grossesse. Ces données concernent 106 femmes pour lesquelles une demande de renseignement pendant la grossesse avait été enregistrée par le CRPV de Lyon de 1984 à 2005 et dont l'issue avait été recueillie de façon prospective. 23% des nouveau-nés sont nés prématurément. 1/5 souffre de pathologie néonatale avec des signes de gravité dans la moitié des cas : syndrome d'imprégnation (hypotonie, sédation, dépression respiratoire, troubles de la succion) ou de sevrage (hyperexcitabilité, trémulations...). Les pathologies néonatales sont plus fréquentes avec les benzodiazépines de demi-vie longue (consommée par près d'1/3 des femmes) ou lorsque la mère consomme d'autres psychotropes (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl 1, 11). Une étude Tourangelle de méthode comparable retrouvait une pathologie néonatale pour plus de la moitié des nouveau-nés exposés aux benzodiazépines en fin de grossesse (*Arch Ped*, 2005, 12, 1327).

Ces données soulignent le besoin de bien évaluer la nécessité d'une benzodiazépine en fin de grossesse, de choisir (si nécessaire) une benzodiazépine de demi-vie intermédiaire (oxazepam), de ne pas associer plusieurs benzodiazépines (ce qui est pharmacologiquement illogique) et de prévenir l'équipe pédiatrique de la prise maternelle de benzodiazépine pour améliorer la prise en charge du syndrome d'imprégnation ou de sevrage du nourrisson.

### **Valproate et grossesse : effets à long terme**

*Christine Damase-Michel, 2007*

La prise de valproate de sodium (Depakine®, Depakine Chrono®, Depakote®...) par une femme enceinte est associée à un risque de malformation 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Les malformations portent le plus souvent sur le tube neural, le cœur, la face, les membres, le système uro-génital. Le risque d'anomalie de fermeture du tube neural est voisin de 2 à 3% et augmente avec les posologies et la coprescription d'autres anticonvulsivants. Une supplémentation en acide

folique (5 mg/jour) un mois avant et deux mois après la conception est recommandée.

Des auteurs anglais (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004, 75, 1575) ont publié fin 2004 les résultats d'une étude rétrospective incluant 249 enfants exposés à divers antiépileptiques pendant la vie intra-utérine. 41 d'entre eux ont été exposés au valproate de sodium. L'analyse montre une diminution du coefficient d'intelligence verbale de ces enfants par rapport à ceux traités par d'autres médicaments en monothérapie (carbamazépine, phénytoïne) ou non exposés.

Les résultats de cette nouvelle étude portant sur le développement psychomoteur et les fonctions cognitives des enfants exposés au valproate de sodium in utero, méritent d'être confirmés mais, d'ores et déjà, on peut se rappeler ces éléments lors du choix d'un traitement antiépileptique ou normothymique chez une femme en âge de procréer.

### **Thiocolchicoside et grossesse**

*Isabelle Lacroix, 2007*

Le thiocolchicoside, myorelaxant très utilisé en France dans les contractures musculaires douloureuses, entraîne à fortes doses des effets tératogènes et fœtotoxiques chez l'animal. Aucune donnée humaine n'a été publiée dans la littérature. Le Centre de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens a analysé les cas d'exposition au thiocolchicoside enregistrés dans la base de données Terappel (*Fund Clin Pharmacol*, 2007, 21, suppl. 1, 57). Les CRPVs enregistrent dans cette base toutes questions posées par les professionnels de santé sur « médicaments et grossesse » et les issues de ces grossesses obtenues auprès du demandeur. Cent seize questions ont été enregistrées dans Terappel et dans 74 cas l'issue était présente : 57 naissances, 10 fausses-couches spontanées, 6 interruptions volontaires de grossesse et une interruption médicale de grossesse (pour cause maternelle). Parmi les 57 nouveau-nés, aucun n'a présenté de malformation majeure. Un enfant avait une luxation de la hanche. Ces premières données humaines sur thiocolchicoside et grossesse, rassurantes mais insuffisantes, ne doivent cependant pas justifier son utilisation (pendant ou en dehors de la grossesse) en raison d'une efficacité mal étayée (peu d'études cliniques, Service Médical Rendu "faible").

### **Exposition en fin de grossesse à des substances psychoactives : Etude NENUPHAR**

*Isabelle Lacroix, 2007*

Nous avons réalisé une étude observationnelle concernant l'état de santé de nouveau-nés exposés aux substances psychotropes en fin de grossesse (cas inclus par le laboratoire de Toxicologie lors de recherche de toxiques dans les urines). Cette étude étudiait les psychoactifs les plus souvent détectés chez ces nouveau-nés et décrivait les conséquences de ces expositions. 53 nouveau-nés ont été inclus. Ils ont été exposés majoritairement aux benzodiazépines (55%), aux opiacés (51%) et au cannabis (40%). Nous observons une polyconsommation de produits

psychotropes : 68% des femmes de notre échantillon ont consommé au moins 2 substances psychotropes différentes. Cette polyconsommation semble associée à un risque de pathologie néonatale élevé. Les nouveau-nés avaient des poids et taille moyens inférieurs à ceux de la population générale (2790 ± 600 g, 47,1 ± 3,0 cm) avec un taux de prématurité également plus élevé (19% versus 7% en population générale d'après l'enquête périnatale 2003). 92,5% ont présenté une pathologie néonatale : syndromes de sevrage (52,8%), pathologies respiratoires (45,3%), hypotonie (30,2%), hypotrophie (28,3%) et pathologies cardio-vasculaires (26,4%) étant les plus fréquentes. Dans 79% des cas de syndrome de sevrage, la mère avait consommé un opiacé en fin de grossesse, dans 43% une benzodiazépine (dans 4 cas seulement non associée aux opiacés). Les cas de détresse respiratoire sont survenus plus souvent lors d'exposition *in utero* aux benzodiazépines (7 cas). Les benzodiazépines retrouvées dans les urines des nouveau-nés avaient dans plus de ¾ des cas une longue demi-vie d'élimination. Ce travail montre la nécessité de rappeler aux prescripteurs que les benzodiazépines de demi-vie intermédiaire et de puissance d'action modérée comme l'oxazépam sont préférables en fin de grossesse. La présence fréquente de cannabis dans les urines des nouveau-nés présentant une pathologie néonatale (40%) conduit à s'interroger sur un éventuel rôle potentialisateur de cette substance (notamment dans la survenue de syndrome de sevrage). (*Thérapie*, 2007, 62, 177).

### **Trop de prescriptions de benzodiazépines de demi-vie longue en fin de grossesse !**

*Isabelle Lacroix, 2008*

Une étude de prescriptions de médicaments chez 10 008 femmes enceintes (ayant accouché en Haute-Garonne en 2004 et 2005) réalisée à partir des données de l'assurance maladie montre que 3,3% de celles-ci sont exposées aux benzodiazépines. Le bromazépam LEXOMIL<sup>o</sup> arrive en tête des benzodiazépines les plus prescrites. L'oxazépam SERESTA<sup>o</sup>, au profil pharmacocinétique favorable (demi-vie intermédiaire, pas de métabolites actifs) et pour laquelle on dispose de données rassurantes sur le premier trimestre, n'arrive qu'en 6<sup>ème</sup> position. Les benzodiazépines les plus prescrites au cours du troisième trimestre de grossesse : bromazépam, diazépam VALIUM<sup>o</sup> et prazépam LYSANXIA<sup>o</sup> sont des médicaments de demi-vie longue (20 à 150 heures). Or des études ont montré que les syndromes d'imprégnation et syndromes de sevrage néonataux étaient moins fréquents ou moins long et moins sévères lors d'utilisation de benzodiazépines de demi-vie plus courte comme l'oxazépam.

### **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et grossesse : risque d'hypertension gestationnelle ?**

*Christine Damase-Michel, 2008*

A l'occasion du 24<sup>ième</sup> Congrès International de PharmacoEpidémiologie, des chercheurs de Boston ont présenté les résultats d'une étude portant sur les risques d'hypertension gestationnelle et de pré éclampsie lors de

l'utilisation d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) pendant la grossesse (*Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008, 17, S15*)

Au sein d'une cohorte de 5 558 femmes sans antécédent d'hypertension artérielle ayant donné naissance à des enfants sans malformation, 190 patientes ont consommé un IRS au cours de leur grossesse. 25% des 99 femmes ayant utilisé cet IRS au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ont présenté une hypertension gestationnelle (contre 9% des non utilisatrices). Le risque de pré éclampsie est donc 5 fois plus élevé chez les patientes traitées jusqu'au terme par rapport aux témoins.

Les auteurs suggèrent que cette augmentation du risque d'hypertension gestationnelle pourrait expliquer l'association retrouvée entre la consommation d'IRS en fin de grossesse et une délivrance pré terme. Les IRS exercent-ils une action vasoconstrictrice placentaire ou inhibent-ils la synthèse locale de NO ? D'autres études s'avèrent nécessaires pour confirmer ces données... à suivre.

### **AINS et Grossesse : le risque existe aussi en application cutanée !**

*Christine Damase-Michel, 2008*

Plusieurs cas d'atteintes cardio-pulmonaires et rénales fœtales et néonatales ont été décrits lors d'utilisation maternelle d'AINS appliqués par voie cutanée (<http://afssaps.sante.fr/html/1/pharmaco/cr-pv-080101.pdf>). Les observations imputent l'acide niflumique (Niflugel°, Nifluril pommade°) et le diclofenac (Voltarene gel°). Un dossier concerne une exposition professionnelle chez une femme enceinte exerçant la profession de masseur-kinésithérapeute et pratiquant des massages à mains nues avec un gel contenant de l'acide niflumique. Les données pharmacocinétiques montrent une absorption cutanée pouvant atteindre 20% de la dose d'AINS administrée après une application unique. La résorption est d'autant plus importante que la zone traitée est large, bien vascularisée, lésée, sous occlusion.

Une étude de prescription des AINS réalisée en Haute-Garonne montre qu'en 2005, 1,8% des femmes enceintes se sont vues prescrire et délivrer des AINS par voie cutanée au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, ce qui correspond à plus de 200 femmes par an recevant une prescription à risque (*Presse Med 2008, 37, 727*).

Compte tenu de l'efficacité « toute relative » des AINS par voie cutanée, gardons nous de ces prescriptions et délivrances potentiellement dangereuses et informons sur le risque d'exposition professionnelle !

*NDLR : il y a longtemps que les AINS en application cutanée ne sont plus admis (et donc plus utilisés) au CHU de Toulouse pour ces raisons !*

### **Alcool et grossesse : Encore plus d'informations !**

*Isabelle Lacroix, 2008*

L'alcool est un des plus grands agents tératogènes connus. Il est responsable notamment du syndrome d'alcoolisation fœtale associant malformations du visage, retard mental et retard de croissance. Il touche chaque

année entre 700 et 3000 enfants en France. Pour une consommation de l'ordre de 2 à 4 boissons alcoolisées par jour (30 à 60 ml d'alcool absolu), des anomalies mineures, un retard de croissance, des déficits intellectuels et des troubles comportementaux sont observés. Aucune étude n'a permis de déterminer s'il existe une augmentation de ces risques pour des consommations quotidiennes inférieures d'où la recommandation « zéro alcool pendant la grossesse ».

Nous avons réalisé une enquête, auprès de 200 femmes enceintes, sur leur consommation d'alcool pendant la grossesse et leur perception du risque lié à cette consommation. Même si la majorité des femmes enceintes sont sensibilisées au risque de l'alcool pendant la grossesse, leurs connaissances restent imprécises. Seules 58% des femmes interrogées savent que c'est l'option zéro alcool qui prévaut. 5% des patientes interrogées pensent que l'on peut boire de l'alcool tous les jours sans risque. Seulement la moitié des femmes savent que l'alcool est dangereux pendant toute la durée de la grossesse. Plus de la moitié des femmes enceintes ont consommé de l'alcool même si le plus souvent cette consommation était occasionnelle. Il s'agit plutôt d'une alcoolisation sociale concernant les femmes de niveau socioprofessionnel plutôt « élevé ». La prévention doit donc toucher toutes les catégories socioprofessionnelles. La prévention doit concerner également les femmes en âge de procréer. En effet, 6% des femmes interrogées ont été exposées à l'alcool alors qu'elles ignoraient leur grossesse. Peu de femmes disent avoir été sensibilisées par un professionnel de santé (27% par leur généraliste, 1% par leur pharmacien).

L'alcool chez la femme enceinte est responsable **d'effets graves évitables**. Les professionnels de santé doivent informer toutes leurs patientes enceintes sur ces risques et proposer une aide au sevrage pour les femmes dépendantes.

### **Grossesse : ni « pril » ni « sartans »!**

*Christine Damase-Michel, 2008*

Une observation récente de Pharmacovigilance concernant l'exposition à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en fin de grossesse nous conduit à rappeler la contre-indication absolue de ces médicaments à partir du second trimestre de grossesse (*cf BIP 2003, 9, 6*).

Tous comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les ARA II (identifiables par leur suffixe « sartan ») peuvent entraîner des atteintes rénales fœtales conduisant à un oligoamnios (voire anamnios) parfois mortel. Cet effet s'explique par une réduction du flux sanguin foetoplacentaire et une hypotension fœtale, conduisant à une hypoperfusion rénale fœtale. La plupart des expositions rapportées en France ou publiées dans la littérature internationale concernent des expositions longues (depuis le début de la grossesse). Des atteintes histologiques rénales s'expliquant par le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans la néphrogénèse et des retards d'ossification des os du crâne, qui seraient dues à l'action des sartans sur les ostéoblastes, ont été rapportées dans plusieurs cas.

A titre indicatif, en Haute-Garonne en 2005, la prescription des médicaments du SRAA (IEC et ARA II) a concerné 15 patientes sur 10 000 femmes enceintes. Tous les médicaments ARA II sont représentés. Les prescriptions au second et 3ème trimestre de grossesse concernent l'irbesartan (n=2), le losartan (n=1), l'olmesartan (n=1) et le valsartan (n=3). Ces prescriptions ont été délivrées.

Evitons donc la prescription de médicaments du SRAA chez les jeunes femmes désirant une grossesse et efforçons nous de vérifier grâce aux suffixes évocateurs de la Dénomination Commune Internationale (« sartan », « pril ») que l'antihypertenseur habituellement utilisé ne renferme pas ces produits dangereux pour le fœtus.

### **EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISque) : on continue !**

*Isabelle Lacroix, Caroline Hurault-Delarue, Christine Damase-Michel, 2008*

Dans un précédent BIP (2004, 10, 3), nous vous informions de la mise en place d'une base de données, en Haute-Garonne, pour évaluer le risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse. Cette base de données baptisée EFEMERIS a pu être constituée par le croisement de 3 sources préexistantes : pour les prescriptions de médicaments pendant la grossesse, nous avons récupéré les données de la CPAM de la Haute-Garonne; pour les issues de grossesse, les données de la Protection Maternelle et Infantile (qui enregistre les informations des certificats de santé obligatoires des enfants à 8 jours et 9 mois) ; pour les Interruptions Médicales de Grossesse pratiquées en Haute-Garonne, les données du Centre de Diagnostic Anténatal du CHU de Toulouse. EFEMERIS concerne actuellement toutes les femmes prises en charge par le régime général de l'Assurance Maladie ayant accouché ou subi une IMG en Haute-Garonne pendant une période de 1 an (1<sup>er</sup> juillet 2004 - 30 juin 2005) avec au total 10 174 couples mère-issu de grossesse.

Une première analyse montre une large prescription de médicaments pendant la grossesse : 95,2% des femmes enceintes ont eu au moins une prescription de médicaments. Le nombre moyen de principes actifs différents prescrits, remboursés et délivrés pendant la grossesse varie de 0 à 76 avec une moyenne de  $11 \pm 8$ . Parmi les 20 principes actifs les plus prescrits, on trouve des médicaments bien évalués (comme le paracétamol et l'amoxicilline) mais également *beaucoup de médicaments non ou mal évalués* chez la femme enceinte: phloroglucinol, héliodine, hespéridine, diosmine, dompéridone, fusafungine, alginate de sodium, chlorhexidine, bacitracine, tuaminoheptane...

EFEMERIS est la première base de données Française (anonyme) de prescriptions en population générale permettant d'étudier les médicaments pendant la grossesse. Elle a été mise en place grâce à votre participation : enregistrement (anonyme) des prescriptions et des données des certificats de santé obligatoires remplis par vos soins. Cette étude se poursuit pour 3 années supplémentaires et permettra d'améliorer les connaissances

sur les médicaments auxquels vous avez le plus recours chez la femme enceinte.

*Pour plus d'informations : <http://www.efemeris.fr/>*

### **Attention aux anticoagulants oraux chez la femme en âge de procréer !**

*Isabelle Lacroix, 2009*

Les anticoagulants oraux (AVK), lors d'exposition entre la 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, peuvent être responsables d'une « embryopathie coumarinique » caractérisée par une hypoplasie des os du nez associée à des ponctuations épiphysaires. On observe par ailleurs des lésions du système nerveux central quelque soit la période d'exposition.

Une enquête sur AVK et grossesse a été réalisée à partir d'une base de données nationale TERAPPEL. Toutes les questions de professionnels de santé sur « médicament et grossesse » aux 13 Centres Régionaux de Pharmacovigilance participant à l'alimentation de cette base sont enregistrées dans TERAPPEL. Pour chaque question, un suivi est réalisé afin de connaître l'issue de grossesse.

Nous avons retrouvé 203 questions concernant des femmes exposées aux AVK pendant leur grossesse. Le taux d'interruption volontaire de grossesse est très élevé dans cette population (20,8%). Nous retrouvons également des taux de malformations (7%) et de prématurité (19,2%) nettement supérieurs à ceux de la population générale. Dans 64% des cas, les AVK ont été prescrits dans des indications ne justifiant pas leur utilisation au cours de la grossesse (phlébite ou prévention d'accident thromboembolique). 88,5% des femmes ont été exposées pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, période à risque tératogène maximal. Il s'agit certainement d'exposition accidentelle, lorsque la grossesse était encore méconnue. Les AVK ont une longue demi-vie d'élimination (30h pour la fluindione). De ce fait, lorsqu'une patiente découvre sa grossesse et stoppe l'AVK, elle continue d'être exposée au médicament une dizaine de jours et donc souvent jusqu'à la période à risque tératogène.

Cette étude montre que les femmes enceintes exposées aux AVK le sont souvent accidentellement et dans des indications pour lesquelles on dispose d'alternative (héparine). Ces expositions, conduisant à un grand nombre d'issues défavorables pourraient être évitées.

Pensons à informer les patientes en âge de procréer sous AVK des risques d'une exposition pendant la grossesse et de la nécessité d'une contraception efficace.

### **Dextropropoxyphène : A éviter aussi au cours de l'allaitement !**

*Christine Damase-Michel, 2009*

Des auteurs français rapportent le cas d'une patiente traitée par dextropropoxyphène (6/j pendant 10j) en post-partum immédiat pour soulager les douleurs liées à l'épisiotomie (*J An Toxicol* 2008, 32 : 787). A J10, l'enfant, né à terme, présente des difficultés de succion et n'a pas

retrouvé son poids de naissance. L'examen neurologique décrit une hypotonie modérée.

La mesure des concentrations de dexpropoxyphène et de son métabolite le norpropoxyphène dans les cheveux de la mère et du nouveau né (né coiffé !) montrent une concentration 11 fois plus importante de dexpropoxyphène chez l'enfant que chez la mère. Le métabolite qui possède une demi-vie longue (de 30 à 36h) est aussi retrouvé en plus forte concentration dans les cheveux du bébé ce qui suggère un défaut de métabolisation et d'élimination par l'enfant.

Paracétamol ou ibuprofène restent les antalgiques de choix pendant l'allaitement. Les médicaments de demi-vie longue sont habituellement déconseillés en raison des risques d'accumulation chez l'enfant. Encore une bonne raison de ne pas prescrire le dexpropoxyphène ! (voir aussi <http://www.bip31.fr/bip/11bip2003n01.pdf>).

### **Diminution du QI lors d'exposition *in utero* à l'acide valproïque**

*Isabelle Lacroix, 2009*

En plus du risque tératogène connu de l'acide valproïque, il semblerait que ce médicament soit responsable d'une diminution du QI chez les enfants exposés *in utero*. Plusieurs études avaient déjà montré une diminution du QI verbal et un recours plus fréquent au soutien scolaire et à l'orthophonie chez les enfants de mères traitées par acide valproïque pendant la grossesse (*BIP31.fr, 2005,11,5*). Une nouvelle étude confirme ces résultats (*N Engl J Médicament 2009, 16, 1597*). Les enfants âgés de 3 ans et exposés à l'acide valproïque *in utero* ont un QI significativement inférieur à celui d'enfants du même âge exposés à d'autres antiépileptiques (92 versus 98 à 101 pour lamotrigine, phénytoïne et carbamazépine). L'association « exposition à l'acide valproïque-diminution du QI » est dose dépendante.

L'acide valproïque ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que s'il n'existe aucune alternative et à la posologie minimale efficace. Il faut également préférer un autre antiépileptique chez les femmes en âge de procréer.

### **Grippe A H1N1 : Médicaments antiviraux et grossesse**

*Isabelle Lacroix, 2009*

On observe chez les femmes enceintes une augmentation des complications et des hospitalisations liées à la *grippe saisonnière* par rapport à la population générale (1,2). Certaines études ont retrouvé une augmentation du risque de malformations fœtales (du tube neural, fentes palatines et autres) chez les femmes ayant eu la grippe saisonnière pendant leur grossesse. A l'inverse, des études avec vérification sérologique précise de grippe ne retrouvent pas d'association entre infection par influenza virus et risque de malformation (3-5).

La grossesse semble constituer un terrain prédisposant aux complications pour la *grippe A H1N1*. Le risque maternel est plus élevé au cours du 3e trimestre. Aux Etats-Unis, entre le 15 avril et le 18 mai 2009, 32 % des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées. Le

taux d'hospitalisation est plus élevé chez les femmes enceintes qu'en population générale (0,32/100 000 versus 0,076/100 000). La grossesse semble également apparaître comme un facteur de risque de décès. Entre le 15 avril et le 16 juin 2009, 6 des 45 décès notifiés aux Etats-Unis, par les CDC, étaient des femmes enceintes, soit 13 % des décès survenus aux Etats-Unis (6-7).

Deux médicaments antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir (Tamiflu<sup>o</sup>) et le zanamivir (Relenza<sup>o</sup>), sont disponibles en France. Ces antiviraux sont indiqués dans le traitement précoce de la grippe et la prévention (dans certains cas précis pour des personnes ayant eu un contact étroit avec un malade confirmé). Les données chez la femme enceinte sont encore peu nombreuses avec ces deux médicaments.

L'oseltamivir n'est pas tératogène chez l'animal. Les suivis de grossesses exposées sont peu nombreux. Deux séries publiées de 61 et 90 cas de femmes enceintes exposées à l'oseltamivir ne montrent pas de résultats inquiétants (8-9).

Pour le zanamivir, les données humaines sont quasi-inexistantes (3 cas de femmes exposées publiés). Comme l'oseltamivir, il n'est pas tératogène chez l'animal.

Le nombre de femmes enceintes exposées à l'oseltamivir ou au zanamivir suivies reste insuffisant actuellement pour conclure à un risque potentiel.

Certains auteurs conseillent la prise de zanamivir chez la femme enceinte en raison de sa voie d'administration (inhalation) entraînant un passage systémique faible. D'autres recommandent l'oseltamivir (Tamiflu<sup>o</sup>) administré par voie orale. Son passage placentaire est faible (15-20%) chez l'animal et sûrement moins élevé chez l'homme. 10 à 20% de la dose inhalée de zanamivir passe vers le compartiment sanguin. Au cours de la grossesse, l'emploi du Tamiflu<sup>o</sup> est généralement préféré à celui du Relenza<sup>o</sup> du fait d'un nombre relativement plus important de données rassurantes dans la littérature. L'oseltamivir est également préféré au zanamivir chez les patientes asthmatiques ou atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive. En effet, des cas de bronchospasmes ou diminution de fonctions respiratoires chez les patients ayant, ou non, des antécédents de pathologie broncho-pulmonaire (asthme, BPCO...) ont été rapportés avec le zanamivir.

Compte-tenu du risque lié à la grippe pour la femme enceinte, les recommandations officielles Françaises et internationales sont d'utiliser les antiviraux chez la femme enceinte en prévention ou curatif, le bénéfice du traitement étant supposé supérieur aux risques liés à la grippe (1-3).

*En cas de contagie* avec la grippe A, les autorités sanitaires recommandent de mettre rapidement (dans les 48 heures qui suivent un contage) les femmes enceintes sous antiviral à dose préventive. Il peut s'agir d'oseltamivir (Tamiflu<sup>o</sup>) ou de zanamivir (Relenza<sup>o</sup>).

*En cas de symptômes grippaux chez la femme enceinte, grippe A avérée ou non*, un traitement par oseltamivir (Tamiflu<sup>o</sup>) doit être instauré immédiatement pour une durée de 5 jours. Le traitement antiviral doit au mieux être administré dans les premières 48h après le

début des symptômes. Il pourra être arrêté secondairement en cas de négativité du prélèvement.

*Lorsque la patiente est vue pour la première fois au-delà du 6ème jour après le début des symptômes, et lorsqu'une amélioration clinique est rapportée par la patiente, il ne semble pas nécessaire d'instaurer un traitement par Tamiflu en l'absence de preuve d'infection par le virus H1N1.*

Pour mieux connaître l'oseltamivir et le zanamivir chez la femme enceinte, nous vous invitons à nous signaler toute femme enceinte exposée à ces médicaments en remplissant la fiche de suivi sur notre site Internet (<http://www.chu-toulouse.fr/medicaments-grossesse-et->).

1. WHO. *Pandemic influenza in pregnant women*. 31 July 2009.
2. EMEA. *CHMP ASSESSMENT REPORT ON Novel Influenza (H1N1) outbreak - Tamiflu (oseltamivir) - Relenza (zanamivir)*. 7 May 2009.
3. <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Antiviraux-et-vaccins>

### **Vaccination et Grossesse : Gare aux AINS !**

*Christine Damase-Michel, 2009*

A l'heure où les femmes enceintes gagnent les centres de vaccination pour recevoir le vaccin contre le virus H1N1, n'oublions pas de rappeler aux femmes potentiellement exposées à des douleurs au point d'injection voire à une réaction fébrile post vaccinale que l'antalgique /antipyrétique de choix pendant la grossesse reste le paracétamol.

Ne pas hésiter à les mettre en garde contre l'automédication par aspirine ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison du risque de mort fœtale ou néonatale et d'atteinte rénale et/ou cardiopulmonaire néonatale observées même après prise ponctuelle ([http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20\(3\),%2020-27.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20(3),%2020-27.pdf)

Nous vous rappelons qu'une étude réalisée dans notre région avait montré qu'une large proportion de femmes ne considère pas l'ibuprofène ou l'aspirine comme des AINS. Il convient donc de leur préciser les spécialités en vente libre à éviter (<http://www.bip31.fr/bip/16BIP2004N01.pdf> ; [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007,%2014,%20\(4\),%2025-32.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007,%2014,%20(4),%2025-32.pdf))

Une fiche d'information avec les noms de ces spécialités est disponible et imprimable sur le site du centre de Pharmacovigilance, rubrique « médicaments et grossesse » : [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Fiche\\_AINS\\_et\\_grossesse\\_Mai\\_2009.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Fiche_AINS_et_grossesse_Mai_2009.pdf)

### **Vaccination contre la grippe (H1N1)v : suivi des femmes enceintes**

*Christine Damase-Michel, 2009*

L'Unité « Médicaments, Grossesse et Allaitement » du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et d'information sur le Médicament, en collaboration avec le Département Universitaire de Médecine Générale de Toulouse, réalise un suivi de cohorte des femmes enceintes vaccinées par le vaccin de la grippe A (H1N1)v. A la demande de l'AFSSAPS, cette

étude a été mise en place dans 16 centres de Pharmacovigilance en France. Si elles acceptent de participer, les femmes reçoivent une fiche permettant de les inclure dans la cohorte qui sera suivie jusqu'à l'accouchement. Le professionnel de santé qui la suit ou la patiente elle-même seront sollicités pour compléter ces informations initiales. Les données recueillies sont celles figurant sur le site internet du centre de Pharmacovigilance, rubrique « médicaments et grossesse » rubrique « grippe A(H1N1)v et grossesse: <http://www.chu-toulouse.fr/medicaments-grossesse-et-#art4021>.

N'hésitez pas à nous signaler vos patientes enceintes vaccinées (si elles l'acceptent) et à envoyer ces fiches complétées.

Merci d'avance de votre précieuse collaboration !

### **Les anti-TNF- $\alpha$ : quels risques pendant la grossesse ?**

*Florence Gass et Christine Damase-Michel, 2010*

Les anticorps monoclonaux anti-TNF- $\alpha$  (cytokine Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) représentent une classe d'immunosuppresseurs souvent prescrite chez les femmes en âge de procréer (maladie de Crohn, psoriasis). Ils passent facilement la barrière fœto-placentaire.

A la suite d'une observation de syndrome de VACTERL\* chez un enfant né d'une mère traitée par étanercept tout au long de sa grossesse, une équipe américaine (*J Rheumatol* 2009, 36, 3) a réalisé une revue des données de la FDA de 1999 à 2005 sur les événements indésirables observés avec la prise des anticorps monoclonaux anti-TNF- $\alpha$  suivants pendant la grossesse : étanercept, infliximab et adalimumab. Sur plus de 120 000 événements indésirables répertoriés, leur étude retrouve 61 anomalies congénitales chez 41 enfants nés de mère ayant pris un antagoniste du TNF- $\alpha$  pendant leur grossesse (étanercept pour 22 d'entre elles, infliximab pour les 19 autres et aucune sous adalimumab). Pour 24 (59%) d'entre elles, il n'y avait pas de médicament associé. Une augmentation significative des anomalies cardiaques est rapportée au premier plan par rapport aux témoins historiques. 32% présentent plus d'une anomalie congénitale (vs 14% des malformations congénitales dans la population générale). 59% des enfants ont au moins une des anomalies congénitales retrouvées dans le syndrome de VACTERL (un seul est diagnostiqué comme tel). Avec ce 2<sup>ème</sup> cas de VACTERL (*J Rheumatol* 2006, 33, 1014), le risque de survenue de ce syndrome sous anti-TNF- $\alpha$  s'élève à 2/42 soit 4,8% alors qu'il est de 0,005% dans la population générale (1,6 cas de VACTERL pour 300 enfants nés avec une ou des malformation(s) congénitale(s)).

Le rôle des cytokines dans le développement embryonnaire et fœtal n'est pas encore complètement élucidé, mais des augmentations du risque d'anomalies incluses dans le VACTERL sont déjà décrites avec d'autres médicaments possédant des propriétés inhibitrices du TNF- $\alpha$  : thalidomide (anomalies des membres) et acide valproïque (anomalies vertébrales).

Ces observations conduisent à rester vigilants sur les effets tératogènes potentiels de médicaments possédant des propriétés inhibitrices du TNF- $\alpha$ .

\*Le syndrome de VACTERL est un syndrome polymalformatif touchant les vertèbres, l'anus (imperforation), le cœur, la trachée (fistule trachéo-œsophagienne), l'œsophage (atrésie), les reins et les membres. La présence d'au moins 3 de ces signes permet d'évoquer ce syndrome.

### **Bupropion et grossesse : Où en est-on ?**

*Christine Damase-Michel, 2010*

Le bupropion (Zyban®), alias amfebutamone, est un médicament amphétaminique indiqué en France comme aide au sevrage tabagique. En 2004, nous décrivions les premiers résultats du suivi des femmes enceintes exposées à partir du « registre » mis en place en 1997 par la Firme le commercialisant ([BIP31.fr](http://BIP31.fr) 2004, 10, 9).

Le dernier rapport d'Août 2008 dénombre 1005 issues de grossesse recueillies ; 806 concernent des expositions au premier trimestre. : La survenue de plusieurs cas de malformations cardiaques dans ce registre a conduit la firme à comparer 1213 enfants exposés au bupropion au premier trimestre de grossesse à 4743 enfants exposés à un antidépresseur. Cette étude ne retrouve pas d'augmentation du risque malformatif dans le « groupe bupropion » par rapport au témoin. D'autres travaux menés par un Centre d'Information Canadien incluant un peu plus d'une centaine de femmes enceintes ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque malformatif.

En Juillet 2010 est parue une étude de type cas-témoin, utilisant les données du « National Birth Defect Prevention Study » (Atlanta) comparant 6853 enfants porteurs d'une anomalie cardiaque à 5869 témoins (*Am J Obstet Gynecol.* 2010, 203, 52, e1-6). Les auteurs ont identifié une association positive entre une exposition intra utérine au bupropion entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse et la survenue d'une anomalie de la chambre de chasse ventriculaire gauche (OR=2.6 [1.2-5.7]). Aucune association n'est retrouvée pour d'autres anomalies (tube neural, fentes orales, hypospadias, anomalies des membres, gastroschisis)

Ce risque potentiel s'ajoutant aux autres [effets indésirables potentiels du bupropion](#). Il est recommandé d'éviter la prise de ce médicament par la femme enceinte. Si le sevrage tabagique s'avère impossible sans une aide médicamenteuse, on préfère utiliser les substituts nicotiques.

### **Le conseil pharmaceutique à la femme allaitante : des fiches pratiques disponibles en ligne**

*Christine Damase-Michel, 2010*

Fin 2008, 118 pharmacies d'officine ont participé à une enquête sur le conseil pharmaceutique. Le questionnaire correspondait à 6 situations cliniques pour lesquelles les patientes souhaitaient un conseil de la part de leur pharmacien. L'enquête montre un recours important à l'homéopathie. Certains conseils à la femme allaitante se

révèlent inadaptés voire dangereux (*Thèse Pharmacie 2009-TOU3-2009*). Ceci peut s'expliquer par le manque de document aisément consultable « au comptoir » par le pharmacien.

A l'issue de ce travail, une collaboration entre gynécologues obstétriciens, pharmacocinéticiens, pharmaciens et pharmacologues a permis la réalisation de fiches pratiques simples proposant une conduite à tenir et un choix de médicaments dans 12 situations fréquentes : douleur, « brûlures d'estomac et remontées acides », nausées et vomissement, diarrhée, constipation, hémorroïdes, troubles du sommeil, toux grasse, toux sèche, maux de gorge, nez bouché et allergies. Ces fiches sont consultables (et imprimables) en ligne sur le site du Service de Pharmacologie Clinique [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr), rubrique « [Médicaments, grossesse et allaitement](#) ».

### **Vaccin de la grippe A(H1N1)v et grossesse : pas de donnée inquiétante à ce jour**

*Isabelle Lacroix, Christine Damase-Michel, Jean-Louis Montastruc, 2010*

La grossesse constitue un terrain prédisposant aux complications pour la grippe A(H1N1)v. Ainsi, les recommandations officielles Françaises et Internationales ont été de vacciner les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse. Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance a été chargé, en collaboration étroite avec l'AFSSaPS, du suivi des effets indésirables des vaccins de la grippe A(H1N1)v.

Nous avons analysé tous les cas d'effets indésirables chez la femme enceinte enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance entre le 21 octobre 2009 et le 28 mars 2010.

Un total de 30 cas d'effets indésirables « graves » a été notifié dont 13 morts intra-utérines (MIU), 12 fausses couches spontanées (FCS) et 5 autres cas divers. Les MIU sont survenues en moyenne à  $30 \pm 6$  semaines d'aménorrhée. Le délai d'apparition des MIU après la vaccination est en moyenne de 8 jours (avec des extrêmes allant de 1 à 23 jours). Pour 6 cas, des facteurs de risque de MIU ont été identifiés (striction du cordon ombilical, prééclampsie, syndrome transfuseur-transfusé, môle hydatiforme, infection à EBV et streptocoque D). Les FCS sont survenues en moyenne à 13 semaines d'aménorrhée avec des extrêmes allant de 4 à 21. Le délai d'apparition des FCS après la vaccination est en moyenne de 17 jours avec des extrêmes allant de 1 à 56. Dans 2 cas, des étiologies non médicamenteuses ont été évoquées (circulaire serrée du cordon ombilical, infection par les virus HHV8 chez une patiente HIV+). Les 5 autres cas correspondent à 1 mort néonatale, 1 tachycardie fœtale, 1 cas de contractions utérines et de troubles du rythme cardiaque fœtal, 1 détresse respiratoire et 1 anamnios avec retard de croissance intra-utérin.

En population générale, la prévalence des MIU est d'environ 3 pour 1000 grossesses. Le nombre de cas notifiés de MIU reste donc loin de ce qu'on attendait (200 cas attendus durant la période de suivi).

Ainsi, nous n'avons pas pu mettre en évidence, à ce jour, de signal concernant d'éventuels effets indésirables

« graves » ou encore « inattendus » de la vaccination contre la grippe A(H1N1)v chez la femme enceinte. Les études épidémiologiques en cours permettront de préciser la fréquence des différents événements (FCS, MIU,...) chez les femmes enceintes vaccinées.

### **Isotrétinoïne : encore des grossesses exposées...de nouvelles mesures**

*Christine Damase-Michel, 2010*

L'isotrétinoïne (Contraçné®, Procuta®, Curacné®, Isotrétinoïne Teva®), indiquée dans les acnés sévères résistant aux traitements classiques de première intention, expose au risque fréquent (près d'1 cas sur 4) de *malformations graves du fœtus* en cas de grossesse en cours de traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt de traitement : atteinte de différents organes, essentiellement oreille, système nerveux central, cœur, thymus, oeil...

Depuis 1996, plusieurs enquêtes montrent que, malgré les recommandations, des femmes enceintes restent exposées. Les résultats de la dernière enquête de PV soulignent une augmentation importante des grossesses débutant pendant le traitement, par rapport à l'enquête précédente.

Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base d'isotrétinoïne orale sont en conséquence renforcées avec la *mise en place du carnet-patiente*. Ainsi, les mentions obligatoires (date et résultat du test de grossesse, méthode de contraception) qui figuraient jusqu'alors sur l'ordonnance, doivent désormais être reportées uniquement dans le carnet-patiente. *A partir du 15 mars 2010*, les prescriptions et les délivrances d'isotrétinoïne seront conditionnées par la présentation du carnet-patiente, après vérification des mentions obligatoires. Le carnet-patiente (01/10/2009) est disponible sur le site internet de l'Affsaps à la rubrique Publications => Affiches/ Brochures/Carnets patients et est distribué par les laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne.

### **Acide folique et grossesse : des recommandations peu suivies !**

*Isabelle Lacroix, 2010*

Les anomalies de fermeture du tube neural touchent 1 naissance sur 1000. De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité d'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

Nous avons réalisé une étude descriptive à partir des données de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie afin de déterminer si les prescriptions d'acide folique chez les femmes enceintes de la région Midi-Pyrénées se font selon les recommandations officielles (0.4 mg par jour en prévention primaire et 5 mg par jour en prévention secondaire ou en cas de traitement par antiépileptique, 4 semaines avant le début de grossesse et 8 après).

Nous avons inclus toutes les femmes, relevant du régime général, ayant accouché en Midi-Pyrénées entre le 1<sup>er</sup> avril 2008 et le 30 juin 2008. Nous avons recueilli les données de prescription de 3319 femmes enceintes. 46,1%

des femmes ont eu au moins une délivrance d'acide folique pendant la grossesse mais le plus souvent en dehors de la période recommandée (alors que le tube neural est déjà fermé). 6.4% des femmes ont eu au moins une délivrance d'acide folique avant le début de grossesse et 29,8% au cours des 2 premiers mois de grossesse. *Seulement 1,5% des femmes ont eu une délivrance d'acide folique pendant toute la période recommandée.*

Malgré les preuves de l'efficacité de l'acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural, cette étude montre que les recommandations ne sont pas suivies. Il faut sensibiliser les professionnels de santé et surtout les femmes en âge de procréer (puisque la supplémentation doit débuter au moins 1 mois avant la conception) à l'intérêt de l'acide folique en périconceptionnel.

### **Hypertension gestationnelle et IRS : de nouvelles données**

*Christine Damase-Michel, 2010*

En 2008, nous décrivions dans BIP31.fr (15, 23) les résultats d'une étude Américaine suggérant un risque accru d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie chez les femmes enceintes traitées par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) au-delà du premier trimestre de grossesse.

Par une méthode très différente utilisant les données de prescription de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie Midi-Pyrénées, nous avons comparé les prescriptions d'antihypertenseurs ayant débuté au-delà de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse (considérées comme indicateur d'hypertension gestationnelle) chez des femmes enceintes avec ou sans prescription d'IRS pendant leur grossesse.

3.9% des 23 208 femmes enceintes non traitées par IRS se sont vues délivrer pour la première fois un antihypertenseur après 20 semaines de grossesse. Cette proportion s'élève à 8,8% dans le groupe des femmes traitées par IRS (n=159) au second et/ou 3<sup>ème</sup> trimestre (OR=2,4[1,4-4,1]).

Ces résultats apportent un nouvel argument pour recommander de contrôler soigneusement la Pression Sanguine Artérielle chez les femmes enceintes sous IRS.

### **Médicaments et risque de fausse couche spontanée**

*Delphine Abadie, Isabelle Lacroix, 2011*

La prévalence des Fausses Couches Spontanées (FCS) varie de 10 à 20% en population générale selon les études. Il existe actuellement dans la littérature peu de données concernant les effets potentiels des médicaments sur le risque de FCS.

Nous avons réalisé une étude cas/témoins rétrospective dans Terappel afin de rechercher s'il existe une association entre FCS et exposition aux médicaments au cours du premier trimestre de grossesse. Terappel est une base de données française qui collige depuis 1984 les questions des professionnels de santé aux CRPVs concernant les expositions médicamenteuses au cours de la grossesse et de l'allaitement. Les cas correspondaient aux

grossesses dont l'issue était une « fausse couche spontanée » et les témoins une « naissance ». En ajustant sur l'âge, nous avons comparé les expositions médicamenteuses des cas à celles des témoins.

838 cas et 4508 témoins ont été inclus. Les cas étaient significativement plus âgés que les témoins (32.4 ans contre 30.6 ans;  $p < 0.0001$ ). Le nombre moyen de médicaments différents pris par femme ne différait pas entre les cas et les témoins [respectivement, 2.3 ( $\pm 1.8$ ) contre 2.2 ( $\pm 1.9$ )].

Lors de l'analyse par classe ATC de médicaments, nous avons retrouvé une association significative entre FCS et exposition aux antidépresseurs imipraminiques (OR=2.1, IC95% 1.4-3.2), aux médicaments de l'obésité à action centrale (OR=3.4, IC95% 1.9-6.2), aux anti-tuberculeux (OR=2.3, IC95% 1.2-4.4) et aux antiprotozoaires (OR=1.6, IC95% 1.0-2.4). A notre connaissance, aucune étude n'a rapporté de résultats similaires. Cependant, les pathologies traitées par ces médicaments (comme la dépression, l'obésité et les infections vaginales) peuvent également constituer des facteurs de risque de FCS. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de la proportion de femmes exposées aux AINS entre les deux groupes (OR=0.98).

A l'inverse, les femmes ayant fait une FCS ont été moins exposées aux anti-histaminiques H1 que les témoins (OR=0.59, IC95% 0.37-0.93). Certaines études, animales ou cliniques, ont retrouvé qu'une augmentation des taux sanguins d'histamine ou qu'une diminution de l'activité de la diamine oxydase (enzyme qui la métabolise) étaient associées à un risque accru de FCS.

Cette étude originale nous a permis d'évaluer les effets de l'ensemble des classes médicamenteuses sur le risque de FCS et de mettre en évidence certaines associations non rapportées jusqu'alors. Nos résultats, en particulier l'effet potentiellement protecteur des anti-histaminiques H1, méritent d'être explorés dans de futures études spécifiques.

### **Enrichir sa pratique.**

**Objectif : éviter la prise d'AINS durant la Grossesse.**

*Christine Damase-Michel, 2011*

Nous avons, à plusieurs reprises souligné les risques de la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) durant la grossesse : risques, parfois mortels, de fermeture prématurée du canal artériel se traduisant par une hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance rénale... ([Bip31.fr](http://Bip31.fr), 2004,10, 5 ; [Bip31.fr](http://Bip31.fr), 2008, 15, 15).

Dans le cadre de son programme « Enrichir sa pratique en continu », la Revue Prescrire a proposé à des professionnels de santé volontaires de tout mettre en œuvre au cours de leur exercice, pour éviter toute prise d'AINS pendant la grossesse.

Près de 300 praticiens ont choisi de s'attacher à la réalisation de cet objectif qui concerne deux principales situations : Ne pas prescrire ou conseiller un AINS à une femme enceinte ou susceptible de l'être, Mettre en garde contre l'automédication.

Différentes stratégies ont été développées pour atteindre l'objectif fixé : signaux sur les dossiers informatisés, mention sur l'ordonnance, logos ou « papillons » apposés lors de la dispensation, limitation du recours aux AINS en général lors de la prescription ou du conseil officinal, amélioration du dialogue avec la patiente (pour s'enquérir d'une éventuelle grossesse, pour informer sur les pièges de l'automédication...), distribution de documents d'information.

**N'oubliez pas que vous pouvez :**

- nous interroger sur une exposition médicamenteuse pendant la grossesse ou l'allaitement,
- nous déclarer une observation de malformation ou de pathologie néonatale en relation potentielle avec la prise de médicament.

*Service de Pharmacologie Clinique  
Unité "médicaments, grossesse et allaitement"*

*37, allées Jules Guesde*

*31000 TOULOUSE*

*Tel. 05 61 25 51 12 Fax. 05 61 25 51 16*

*E-mail : [medrepro@cict.fr](mailto:medrepro@cict.fr)*

*<http://www.efemeris.fr/>*

*<http://www.chu-toulouse.fr/-medicaments-grossesse-et->*

