

Médicaments et grossesse



→ **E. ARNAUD**
Service de Gynécologie-
Obstétrique,
Hôpital Robert Debré,
PARIS.

La grossesse est une période pendant laquelle une femme peut avoir besoin d'un traitement médicamenteux, que ce soit pour une affection aiguë ou chronique. D'une manière générale, la prescription chez une femme enceinte doit être limitée, et le traitement prescrit uniquement s'il s'avère nécessaire après évaluation du rapport bénéfice/risque. Tous les médicaments bénéficient d'une évaluation spécifique avant toute mise sur le marché, ce qui doit guider notre conduite de praticien. En revanche, en cas de pronostic vital pour la mère, cette dernière est prioritaire et doit donc bénéficier du traitement adéquat même si ce dernier peut avoir des effets tératogènes ou fœtotoxiques.

Lors de notre pratique quotidienne, nous rencontrons de nombreuses situations de prescriptions en cours de grossesse qui entraînent des questionnements quant à l'utilisation de certaines molécules. Nous allons donc tenter d'éclaircir et de répondre de façon non exhaustive aux questions les plus fréquentes.

Anti-inflammatoires et antalgiques

1. Les AINS

Ils regroupent l'aspirine (> 500 mg) et les inhibiteurs de COX-2. Ils sont à proscrire, quelle que soit la durée, dès le 6^e mois (24 SA),

Nom commercial	Type de médicament
Aspégic, Kardégic	Aspirine
Advil, Anadvil	AINS
Afébryl	Aspirine
Artotec	AINS
Indocid, Indocollyre	AINS
Kétoprofène, Kétum	AINS
Minalfène, Mobic	AINS
Nalgésic	AINS
Naproxène, Niflugel	AINS
Novacétol	Aspirine

TABEAU 1 : Exemples de traitement AINS commercialisé.

car leur mécanisme d'inhibition de synthèse des prostaglandines fœtales ou néonatales peut engendrer de graves malformations et ce quelle que soit la voie d'administration (per os, IV ou percutanée) (selon l'Afssaps¹).

Ainsi, le traitement sera arrêté dès le début de la grossesse et remplacé autant que possible par d'autres antalgiques. En effet, il a été retrouvé une toxicité fœtale et/ou néonatale nette au niveau cardiaque (constriction du canal artériel) ou rénal (vasoconstriction rénale entraînant des lésions fonctionnelles et une insuffisance rénale) lors d'une prise au-delà du 6^e mois. Cette toxicité, qui peut être fatale, est majorée par une prise longue, mais peut se révéler par une prise unique proche du terme.

A noter que l'aspirine à faible dose peut être prescrite tout au long de la grossesse sans effet rapporté ; cela étant même recommandé en cas d'antécédent de fausse couche à répétition ou de pathologie de la coagulation, ainsi que d'antécédent de prééclampsie ou d'hypertension artérielle.

1. Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), 143-147, bd Anatole France, Saint-Denis.

2. Les antalgiques

Ils regroupent différentes molécules classées selon trois paliers.

>>> Le palier 1, ou antalgiques non opioïdes, est représenté par le paracétamol et les AINS. Ainsi, d'après ci-dessus, nous ne devons prescrire en première intention, surtout au-delà du 6^e mois, que du paracétamol qui ne présente pas d'effet malformatif ni de contre-indication pendant la grossesse et qui a comme autre avantage d'être un puissant antipyrétique (selon le Crat²).

Exemples de médicaments commercialisés à base de paracétamol : Paralyoc, Doliprane, Efferalgan, Dafalgan, Dolko, Geluprane, Paradol.

>>> Le palier 2, ou antalgiques opioïdes faibles, est représenté par la codéine qui est un dérivé morphinique à métabolisme hépatique.

L'utilisation à posologie habituelle de codéine est possible quel que soit le terme de la grossesse, car il n'a pas été démontré d'effet tératogène ou fœtotoxique. En revanche, à posologie élevée proche de l'accouchement, les opioïdes peuvent être responsables d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (selon le Crat).

Exemples de médicaments à base de codéine commercialisés : Codedrill, Néocodion, Dicodin.

>>> Le palier 3, ou antalgiques opioïdes forts, est représenté par la morphine qui antagonise les récepteurs opioïdes.

Les données sur la prise de morphine au premier trimestre sont rassurantes ; en revanche, en fin de grossesse proche du terme, elle peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né et/ou une détresse respiratoire néonatale qui nécessitera d'en informer l'équipe médicale pour une meilleure prise en charge à la naissance (selon le Crat et l'Afssaps).

Exemples de médicaments à base de morphine commercialisés : Actiskenan, Kapanol, Moscontin, Sevredol, Skenan.

Grossesse et voyage

Rarement évoqué dans la littérature, ce thème, sujet de nombreuses interrogations, est souvent abordé avec nos patientes qui souhaitent se déplacer. Nous allons donc évoquer les médicaments nécessaires lors de voyages, essentiellement en zones tropicales.

1. Antidiarrhéiques

En cas d'absence de signe de gravité qui nécessiterait de consulter en urgence, une femme enceinte peut prendre de façon ponctuelle du Lopéramide tout au long de sa grossesse. En effet, aucun élément inquiétant n'a été retrouvé chez les patientes ayant pris du lopéramide de façon transitoire [1], mais peu d'études ont été menées sur la prise au long cours. En revanche, aucun effet tératogène n'a été retrouvé chez l'animal (selon le Crat).

2. Antipaludéens

Les voyages en zones endémiques doivent être proscrits, la chimioprophylaxie antipaludique est indispensable et doit être efficace et adaptée, quel que soit le terme de la grossesse.

Ainsi la chloroquine, seule (Nivaquine) ou associée au proguanil (Savarine), peut être prescrite à tout moment de la grossesse sans qu'aucune étude n'ait montré de conséquence fœtale. Il en est de même pour la méfloquine (Lariam) utilisée dans les pays du groupe 3 et la Malarone (atovaquone + proguanil) [2, 3].

Seule la doxycycline n'est pas conseillée au-delà du premier trimestre en raison du risque de coloration des dents de lait du futur enfant sans altération de la qualité de l'émail.

Quant au traitement curatif d'une crise palustre, la prescription de référence chez une patiente enceinte est la quinine quel que soit le terme de la grossesse.

Enfin, les patientes doivent être informées qu'elles sont tenues de se protéger contre les piqûres de moustiques grâce à des tenues vestimentaires adaptées et des répulsifs. Ces derniers peuvent dans la majorité des cas être utilisés pendant toute la grossesse, aucun effet tératogène chez l'animal ni d'effet grave n'ayant été rapportés (selon le Crat).

Anesthésiques locaux

La grossesse est une période pendant laquelle les gencives et le système immunitaire sont fragilisés, cela entraînant fréquemment des pathologies dentaires nécessitant des soins avec anesthésie locale. L'utilisation de ces derniers est souvent source de stress pour la soignée et le soignant, voici donc quelques éléments rassurants.

En effet, les trois anesthésiques locaux les plus utilisés (articaine, lidocaïne, mépivacaïne) ont des concentrations plas-

2. Crat (Centre de référence sur les agents tératogènes), 26, av. Arnold Netter, PARIS.

matiques faibles dans ce contexte et n'ont donc pas de conséquence fœtale ou embryologique [4].

Quant aux vasoconstricteurs associés, l'adrénaline, elle peut être utilisée à faible dose (selon le Crat).

Vaccins

Les vaccinations devraient être vérifiées et mises à jour avant de débuter une grossesse, mais en cas de nécessité, la femme enceinte peut recevoir les doses de vaccins inactivés tels que le vaccin contre la poliomyélite (Imovax Polio). Il en est de même pour les vaccins antipneumococciques, antitétaniques, anti-méningocoques, anti-hépatite B, antigrippaux, qui peuvent être réalisés en cas de nécessité à tout moment de la grossesse.

Quant aux vaccins vivant atténués, ils ne sont pas recommandés en cours de grossesse même si les études peu nombreuses sur le Rouvax (rougeole) et plus nombreuses sur le Rudivax (rubéole) sont rassurantes (selon le Crat).

Le test à la tuberculine peut et doit être réalisé s'il y a besoin en cas d'épidémie, celui-ci n'étant pas contre-indiqué par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

Anti-épileptiques

Il est indispensable que l'épilepsie soit équilibrée tout au long de la grossesse et qu'un traitement adapté soit mis en place en préconceptionnel dès qu'une grossesse est envisagée.

Ainsi, l'acide valproïque (Depakine, Depakote, Depamide) doit être arrêté dès que possible, car la prise régulière multiplie de 4 à 5 fois le risque de malformations (cardiopathies, fente, anomalies de fermeture du tube neural des extrémités, craniosténose) et le risque de troubles neuro-comportementaux est multiplié par 10.

Ces effets sont doses-dépendantes, essentiellement lors du premier trimestre, il est donc indispensable de l'arrêter en période préconceptionnelle.

L'anticonvulsivant qui semble le moins pourvu d'effets secondaires à l'heure actuelle et qui est recommandé est le Lamictal (l'amotrigine) dont les données nombreuses [5, 6] sur l'aspect malformatif et le développement neurocomportemental sont rassurantes. Une seule étude récente américaine [6] retrouve une augmentation du risque relatif des fentes labiopalatines lors d'une prise au premier trimestre (multiplié par 10).

POINTS FORTS

- ➞ Limiter les prises médicamenteuses en cours de grossesse.
- ➞ Prendre en charge les patientes porteuses d'une maladie chronique en préconceptionnel afin d'adapter leur traitement et de maintenir l'équilibre de la pathologie.
- ➞ Mettre en place dès le début de grossesse un suivi régulier et adapté entre les différents spécialistes.
- ➞ Eduquer nos patientes enceintes à ne pas s'automédiquer et les informer des conduites à tenir selon leur symptomatologie.

Le traitement de deuxième intention est le Keppra (Lévétiracétam) dont les études sont aussi rassurantes sur l'aspect malformatif et comportemental (selon le Crat).

Les autres anticonvulsivants peuvent être prescrits en informant la patiente de leurs risques malformatifs et donc de la nécessité d'un suivi échographique spécialisé.

Anti-hypertenseurs

1. Antagonistes de récepteurs de l'angiotensine 2 (Aprovel, Cozaar, Pritor, Kenzen, Tareg) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Coversyl, Renitec, Lopril, Triatec)

Le RCP contre-indique l'utilisation de ces antihypertenseurs au cours des 2^e et 3^e trimestres en raison de leur toxicité rénale pouvant entraîner un anamnios, une MIU ou une insuffisance rénale in utero et néonatale.

L'Afssaps déconseille leur prescription également au cours du 1^{er} trimestre devant l'insuffisance des données et une étude ayant mis en évidence une augmentation du risque de malformations cardiaques, neurologiques et rénales [7].

Il est donc indispensable de modifier ce traitement si une grossesse est envisagée.

2. Les inhibiteurs calciques

Les données rassurantes sont plus nombreuses sur l'Adalate qui sera donc indiqué en première intention. Quant au Loxen plus récent, mais dont les données sont aussi rassurantes, il est prescrit souvent en 2^e intention (selon le Crat).

Conclusion

En conclusion de cet exposé bien évidemment non exhaustif mais qui traite de certains traitements peu envisagés dans les revues obstétricales, nous devons retenir qu'une femme désirant une grossesse doit être prise en charge en préconceptionnel et tout au long de sa grossesse en vue de modifier et d'adapter ses traitements; que nous devons informer nos patientes qu'il est indispensable de demander un avis médical et qu'il ne faut pas s'automédiquer en cours de grossesse, même si de nombreux médicaments sont accessibles en vente libre.

Bibliographie

1. EINARSON A, MASTROIACOVO P, ARNON J *et al.* Prospective, controlled, multicenter study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol*, 2000; 14: 185-187.
2. PHILLIPS-HOWARD PA, WOOD D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf*, 1996; 14: 131-145.
3. Pregnancy and mefloquine prevention of malaria. No author. *Prescrire Int*, 2000; 9: 180-181.
4. MICHALOWICZ BS, DiANGELIS AJ, NOVAK MJ *et al.* Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J AM Dent Assoc*, 2008; 139: 685-695.
5. VEIBY G, DALTVEIT AK, ENGELSEN BA *et al.* Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50: 2130-2139.
6. HOLMES LB *et al.* Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. Birth defects research part A: *Clinical and Molecular Teratology*, 2006; 76: 318.
7. COOPER WO *et al.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2443-2451.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.